

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗЕФФИКС® / ZEFFIX®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг
«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша

Изменение № 8

Дата внесения Изменения « » **15 03 22** 20 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	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> Ламивудин является противовирусным лекарственным средством, 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 полувыведения ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина	метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой исходного соединения. In vitro внутриклеточный период полувыведения ламивудина трифосфата в гепатоцитах составляет 17–19 ч. Ламивудина трифосфат является субстратом для ДНК-полимеразы ВГ В. Включение ламивудина трифосфата

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. Фармакокинетика <i>Всасывание</i>	в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК. <i>Фармакодинамические эффекты</i> 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 временной основе включается в ее цепочку и не ингибирует γ-полимеразу митохондриальной ДНК. Фармакокинетика
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	<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 ($C_{\max}$)

Старая редакция	Новая редакция
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 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 концентрации ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12. <i>Метаболизм</i> Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками. Вероятность метаболического взаимодействия	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, остаточный 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 среднее соотношение концентрации ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12. <i>Метаболизм</i> Большая часть ламивудина выводится в неизменном виде почками. Вероятность

Старая редакция	Новая редакция
ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма препарата в печени (5–10 %) и 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.	метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма препарата в печени (5–10 %) и незначительной степени связывания с белками плазмы крови. <i>Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина</i> <i>In vitro</i> ламивудин является субстратом белков семейства MATE, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость и выведение токсинов (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 (белка резистентности рака молочной железы) <i>in vitro</i>, однако за счет его высокой биодоступности маловероятно, что эти переносчики играют значимую роль во всасывании ламивудина. Поэтому маловероятно, что одновременное

Старая редакция	Новая редакция
<i>Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ</i> <i>In vitro</i> ламивудин демонстрирует отсутствие или незначительную способность к ингибированию 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-К 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).	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 переносчиков лекарственных средств: транспортера органических анионов 1В1 (OATP1B1), OATP1B3, BCRP или Р-гликопротеина (Р-рр), MATE1, MATE2-К 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	<i>Выведение</i> Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения — приблизительно

Старая редакция	Новая редакция
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.	18–19 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	Особые группы пациентов
<i>Дети</i>	<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.	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.	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 1 раз в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетике ламивудина у детей младше 2 лет ограничены.
<i>Пациенты пожилого возраста</i>	<i>Пациенты пожилого возраста</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 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 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 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>

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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.	ПЕРЕДОЗИРОВКА Симптомы Специфических признаков и симптомов передозировки, кроме реакций, перечисленных в разделе «Побочное действие», в случае острой передозировки ламивудином 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 ламивудином возможно проведение непрерывного гемодиализа, однако специальные исследования не проводились.

