

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Зеффикс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламивудин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг ламивудина.

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Зеффикс показан к применению для лечения хронического гепатита В у взрослых в возрасте от 18 лет 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 (см. раздел 5.1);
- декомпенсированным заболеванием печени в комбинации со вторым препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину (см. раздел 4.2).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Зеффикс должен назначать врач, имеющий опыт лечения хронического гепатита В.

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.

Режим дозирования

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 вируса гепатита В е-антиген [HBeAg] – положительным хроническим гепатитом В [ХГВ] без цирроза печени лечение следует проводить в течение, как минимум, 6–12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBeAg (исчезновение HBeAg и дезоксирибонуклеиновой кислоты [ДНК] вируса гепатита В с выявлением антител к е-антигену вируса гепатита В [HBeAb]) для ограничения риска рецидива виремии или до сероконверсии поверхностного антигена вируса гепатита В [HBsAg] или снижения эффективности (см. раздел 4.4). Необходимо регулярно контролировать сывороточную активность АЛТ и ДНК вируса гепатита В [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 HBsAg 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 (см. раздел 5.1).

В случае прекращения приема препарата Зеффикс необходимо проводить периодическое наблюдение за пациентами на предмет признаков рецидива гепатита (см. раздел 4.4).

Клиническая резистентность

У пациентов с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным ХГВ развитие YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантного варианта вируса гепатита В может привести к снижению терапевтического ответа на препарат Зеффикс, о чем свидетельствует повышение ДНК вируса гепатита В и активности АЛТ по сравнению с показателями, которые наблюдались ранее на фоне лечения. Для того, чтобы снизить риск возникновения резистентности у пациентов, получающих монотерапию препаратом Зеффикс, следует рассмотреть добавление альтернативного лекарственного препарата без перекрестной резистентности к ламивудину или переход на него в соответствии с клиническими рекомендациями в случае, если содержание ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови сохраняется на определяемом уровне в течение 24 недель лечения или более (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Сывороточные концентрации ламивудина (площадь под кривой «концентрация–время», AUC) повышаются у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек из-за снижения почечного клиренса. Поэтому дозировка должна быть снижена для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

При необходимости применения доз менее 100 мг следует применять ламивудин в лекарственной форме раствор для приема внутрь.

Препарат Зеффикс в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не следует назначать (применять) у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

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.

Сопутствующая ВИЧ-инфекция

При лечении пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые в настоящее время получают или планируют получать комбинированную антиретровирусную терапию, включающую ламивудин, ламивудин следует применять в дозе, назначаемой для лечения ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

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 в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4, 4.8, 5.1, 5.2; однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Зеффикс следует принимать внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламивудину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Назначение терапии препаратом Зеффикс следует рассматривать только в том случае, когда применение альтернативного противовирусного препарата с более высоким генетическим порогом устойчивости недоступно или нецелесообразно.

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 (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» [AUC]) повышается по причине сниженного почечного клиренса, поэтому при лечении пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин не следует применять препарат Зеффикс в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Обострение гепатита В

Обострения 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 может увеличиться активность АЛТ в сыворотке крови при снижении концентрации ДНК вируса гепатита В 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 вируса гепатита В с пониженной чувствительностью к ламивудину (вирус гепатита В с мутацией YMDD). У некоторых пациентов появление вируса гепатита В с мутацией YMDD может привести к обострению гепатита, преимущественно определяемому по повышению активности АЛТ в сыворотке крови и повторному появлению ДНК вируса гепатита В (см. раздел 4.2). У пациентов с мутацией YMDD вируса гепатита В следует рассмотреть возможность перехода или добавления альтернативного препарата без перекрестной резистентности к ламивудину на основании клинических рекомендаций (см. раздел 5.1).

Обострения после прекращения терапии

Обострение хронического гепатита В, обычно определяемое по повышению активности АЛТ в сыворотке крови и повторному появлению ДНК вируса гепатита В, 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 (см. раздел 5.1). У получавших ламивудин пациентов большинство случаев повышения активности АЛТ после прекращения терапии произошло в период между 8 и 12 неделями 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.

Обострения у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

У пациентов после трансплантации и пациентов с декомпенсированным циррозом печени повышен риск при активной репликации вируса. В связи с выраженным снижением функции 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: антигены/антитела к вирусу гепатита В и концентрация ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови при возможности. У пациентов с признаками печеночной недостаточности 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 НВеАg-отрицательных (мутация в предъядерном участке) 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 вируса гепатита В в сыворотке крови следует контролировать с 3-месячными интервалами, а концентрацию НВеАg у НВеАg-положительных пациентов следует оценивать каждые 6 месяцев.

Сопутствующая инфекция ВИЧ

Для лечения пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, которые в настоящее время получают или планируют получать комбинированную антиретровирусную терапию,

включающую ламивудин, ламивудин следует применять в дозе, назначаемой для лечения ВИЧ-инфекции (обычно 150 мг два раза в сутки в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

Доза ламивудина 100 мг, используемая для лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, не подходит для пациентов с ВИЧ-инфекцией или одновременно инфицированных вирусом гепатита В и ВИЧ. Если пациенту с нераспознанной или нелеченной ВИЧ-инфекцией назначить дозу ламивудина, рекомендованную для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, возможно быстрое возникновение резистентности ВИЧ и ограничение возможностей лечения из-за субтерапевтической дозы и нецелесообразного использования монотерапии для лечения ВИЧ-инфекции. Консультирование и тестирование на ВИЧ должно быть предложено всем пациентам до начала лечения ламивудином при вирусном гепатите В и периодически во время лечения.

Передача 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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Препарат Зеффикс не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин, или с лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин (см. раздел 4.5).

Препарат Зеффикс не рекомендуется применять в комбинации с кладрибином (см. раздел 4.5).

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.

Дети и подростки (младше 18 лет)

Препарат Зеффикс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг не следует применять у детей и подростков младше 18 лет (см. раздел 5.1).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 неизмененном 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.

Лекарственные взаимодействия, связанные с ламивудином

Триметоприм + сульфаметоксазол

Одновременное применение комбинации 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 коррекции дозы ламивудина не требуется.

Зидовудин

При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдалось умеренное (на 28 %) увеличение максимальной концентрации (C_{max}) зидовудина, однако общая экспозиция (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 специальные исследования по оценке взаимодействия не проводились.

Эмтрицитабин

При одновременном применении ламивудин может ингибировать внутриклеточное фосфорилирование эмтрицитабина. Поэтому ламивудин не должен применяться одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин. Кроме того, препарат Зеффикс не должен одновременно применяться с другими препаратами, содержащими ламивудин (см. раздел 4.4).

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 (см. раздел 4.4).

Сорбитол

Одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой 300 мг (суточная доза для взрослых пациентов с ВИЧ) ламивудина в виде раствора для приема внутрь приводило к дозозависимому снижению экспозиции ламивудина (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности [$AUC_{(0-\infty)}$]) на 14 %, 32 % и 36 % и C_{max} ламивудина на 28 %, 52 % и 55 % у взрослых соответственно. По возможности следует избегать длительного одновременного применения препарата Зеффикс и лекарственных препаратов, содержащих сорбитол или других средств, обладающих осмотическим действием, таких как полиспирты или моносахаридные спирты (например: ксилитол, маннитол, лактитол, мальтитол). Следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ, если невозможно избежать длительного одновременного применения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Результаты исследований применения ламивудина на животных показали увеличение количества ранних эмбриональных потерь у кроликов в отличие от крыс (см. раздел 5.3.). 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 вируса гепатита В, тогда как большинство получали лечение по поводу ВИЧ в более высоких дозах и с другими сопутствующими препаратами для лечения ВИЧ. Препарат Зеффикс 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.

Лактация

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 нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании. Таким образом, возможность грудного вскармливания можно рассматривать у кормящих матерей, получающих Зеффикс для лечения вируса гепатита В, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. В тех случаях, когда передача вируса гепатита 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.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* 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 (см. раздел 4.4).

Фертильность

В исследованиях репродуктивной функции у животных не было выявлено влияния ламивудина на фертильность самцов или самок (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота встречаемости нежелательных реакций и отклонений лабораторных показателей от нормы (за исключением повышения активности ферментов АЛТ и креатинфосфокиназы

[КФК], см. информацию, представленную ниже) была сходной между пациентами, получавшими плацебо и ламивудин. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были недомогание и утомляемость, инфекции дыхательных путей, дискомфорт в горле и в области миндалин, головная боль, дискомфорт и боль в области живота, тошнота, рвота и диарея.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости. Категории частоты встречаемости относятся только к нежелательным реакциям, которые были расценены, по крайней мере, как возможно связанные с ламивудином.

Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Категории частоты встречаемости нежелательных реакций основываются преимущественно на данных клинических исследований, включавших в общей сложности 1171 пациента с хроническим гепатитом В, которые получали лечение ламивудином в дозе 100 мг.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангионевротический отек

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко: лактоацидоз

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности АЛТ (см. раздел 4.4)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей

Часто: повышение активности КФК, мышечные нарушения, включая миалгию и спазмы*

Очень редко: рабдомиолиз

* – в исследованиях фазы III частота, наблюдаемая в группе лечения ламивудином, была не выше, чем в группе плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Были зарегистрированы случаи обострения гепатита, выявленные преимущественно по повышению активности АЛТ в сыворотке крови, во время лечения ламивудином и после его прекращения. Большинство явлений разрешалось без лечения, однако в очень редких случаях наблюдались явления с летальным исходом.

Прочие особые популяции

У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечались случаи развития панкреатита и периферической нейропатии (или парестезии). У пациентов с хроническим гепатитом В различий по частоте встречаемости этих явлений между пациентами, получавшими плацебо и получавшими ламивудин, не отмечено.

Сообщалось о случаях развития лактоацидоза, обычно сопровождающегося тяжелой гепатомегалией и стеатозом печени, при применении комбинированной терапии аналогами нуклеозидов у пациентов с ВИЧ. Время от времени поступали сообщения об этих нежелательных явлениях у пациентов с гепатитом В с декомпенсированным заболеванием печени, однако нет никаких доказательств того, что эти явления были связаны с лечением ламивудином.

Дети

На основании ограниченных данных исследований с участием детей в возрасте от 2 до 17 лет не было выявлено новых проблем безопасности по сравнению со взрослыми.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Тел.: +375 17 242-00-29

Факс: +375 17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфических признаков и симптомов передозировки, кроме реакций, перечисленных в разделе 4.8, 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF05

Механизм действия

Ламивудин является противовирусным лекарственным средством, обладающим высокой активностью в отношении вируса гепатита 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 трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК.

Фармакодинамические эффекты

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 было выявлено значимых токсических эффектов. Ламивудин обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, не включается необратимо в митохондриальную ДНК и не ингибирует γ-полимеразу митохондриальной ДНК.

Клиническая эффективность и безопасность

Опыт применения у пациентов с HBeAg-положительным ХГВ и компенсированным заболеванием печени

В контролируемых исследованиях терапия ламивудином в течение 1 года приводила к значимой супрессии репликации ДНК ВГВ [у 34–57 % пациентов концентрация была ниже предела определения анализа (анализ гибридизации в растворе Abbott Genostics, нижний предел определения < 1,6 пг/мл)], нормализации активности АЛТ (40–72 % пациентов), вызывала сероконверсию HBeAg (исчезновение HBeAg и определение антител к HBeAg при исчезновении ДНК ВГВ [при проведении традиционного анализа], 16–18 % пациентов), приводила к улучшению результатов гистологического исследования (у 38–52 % пациентов было отмечено снижение на ≥ 2 балла Индекса гистологической активности Кноделя [ИГА]) и уменьшению прогрессирования фиброза (у 3–17 % пациентов) и прогрессирования до цирроза.

Продолжение терапии ламивудином в течение 2 дополнительных лет у пациентов, у которых не была достигнута сероконверсия HBeAg в течение первого года в контролируемых исследованиях, привело к дальнейшему улучшению в отношении мостовидного фиброза. Среди пациентов с YMDD мутацией ВГВ у 41/82 (50 %) пациентов было отмечено уменьшение воспаления печени, среди пациентов без YMDD мутации ВГВ улучшение было отмечено у 40/56 (71 %) пациентов. Улучшение в отношении мостовидного фиброза было отмечено у 19/30 (63 %) пациентов без YMDD мутации ВГВ и у 22/44 (50 %) пациентов с мутацией. У пяти процентов (3/56) пациентов без YMDD мутации и 13 % (11/82) пациентов с YMDD мутацией было отмечено усиление воспаления печени по сравнению с состоянием до проведения терапии. Прогрессирование с формированием цирроза произошло у 4/68 (6 %) пациентов с YMDD мутацией, в то время как среди пациентов без мутации прогрессирования с формированием цирроза отмечено не было.

В исследовании длительной терапии у пациентов из Азии (NUCB3018) частота сероконверсии HBeAg и нормализации активности АЛТ к концу 5-летнего периода терапии составила 48 % (28/58) и 47 % (15/32), соответственно. Частота сероконверсии HBeAg была выше у пациентов с повышенной активностью АЛТ; сероконверсия была достигнута у 77 % (20/26) пациентов с активностью АЛТ до проведения терапии > 2 x ВГН (верхняя граница нормы) была отмечена сероконверсия. К концу 5-летнего периода у всех пациентов концентрация ДНК ВГВ не поддавалась определению или была меньше уровней до проведения терапии.

Дальнейшие результаты исследования в зависимости от статуса в отношении YMDD мутации кратко представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки эффективности за 5 лет в зависимости от статуса в отношении YMDD в исследовании NUCB3018 (исследование с участием пациентов из Азии)

<i>Статус в отношении YMDD мутации ВГВ</i>	Пациенты, % (число)	
	YMDD ¹	Без YMDD ¹
<u>Сероконверсия HBeAg</u>		
- Все пациенты	38 (15/40)	72 (13/18)
- Исходная активность АЛТ $\leq 1 \times \text{ВГН}^2$	9 (1/11)	33 (2/6)
- Исходная активность АЛТ $> 2 \times \text{ВГН}$	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Не поддающаяся определению активность ДНК ВГВ</u>		
- Исходное значение ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Неделя 260 ⁴		
отрицательный результат	8 (2/25)	0
положительный результат $<$ исходное значение	92 (23/25)	100 (4/4)
положительный результат $>$ исходное значение	0	0
<u>Активность АЛТ</u>		
- Исходное значение		
норма	28 (11/40)	33 (6/18)
выше нормы	73 (29/40)	67 (12/18)
- Неделя 260		
норма	46 (13/28)	50 (2/4)
выше нормы $<$ исходное значение	21 (6/28)	0
выше нормы $>$ исходное значение	32 (9/28)	50 (2/4)

1 Пациенты с YMDD мутацией были определены как пациенты с $> 5\%$ YMDD мутантами ВГВ в любой временной точке во время 5-летнего периода. Пациенты без YMDD мутации были определены, как пациенты с $> 95\%$ ВГВ дикого типа во всех временных точках во время 5-летнего периода исследования

2 Верхняя граница нормы

3 Анализ гибридизации в растворе Abbott Genostics (НПО $< 1,6$ пг/мл)

4 Анализ с помощью Chiron Quantiplex (НПО 0,7 мЭкв/мл)

Имеются также сравнительные данные гистологического исследования у пациентов с различным статусом YMDD, однако только за период до трех лет. У 18 из 39 (46%) пациентов с YMDD мутацией было отмечено уменьшение некровоспалительной активности, у 9/39 (23 %) пациентов было отмечено ее усиление. Среди пациентов без мутации у 20/27 (74 %) пациентов было отмечено уменьшение некровоспалительной активности, у 2/27 (7 %) пациентов было отмечено ее усиление.

После сероконверсии HBeAg серологический ответ и клиническая ремиссия, как правило, сохраняются в течение долгового время после прекращения применения ламивудина. Однако после сероконверсии возможно развитие рецидива. В исследовании с

долгосрочным наблюдением пациентов, у которых ранее была достигнута сероконверсия и прекращена терапия ламивудином, поздний вирусологический рецидив развился у 39 % пациентов. Поэтому после сероконверсии HBeAg необходим периодический контроль состояния пациентов с подтверждением сохранения серологического и клинического ответов. У пациентов без сохранения стойкого серологического ответа следует рассмотреть возможность повторной терапии ламивудином или альтернативным противовирусным препаратом для восстановления клинического контроля ВГВ.

При наблюдении пациентов до 16 недель после прекращения терапии, проводимой в течение одного года, повышение активности АЛТ после прекращения терапии чаще отмечали у пациентов, получавших ламивудин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Сравнение повышения активности АЛТ в период между 52-й и 68-й неделями у пациентов, прекративших применение ламивудина на 52-й неделе, и пациентов из тех же исследований, получавших плацебо на протяжении курса терапии, продемонстрировано в таблице 3. Доля пациентов с повышением активности АЛТ после прекращения терапии в сочетании с повышением концентрации билирубина была низкой и сходной у пациентов, получавших ламивудин и плацебо.

Таблица 2. Повышение активности АЛТ после лечения в двух плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых пациентов

Отклонение от нормы	Пациенты с повышением активности АЛТ/Пациенты с данными*	
	Ламивудин	Плацебо
АЛТ ≥ 2 x исходное значение	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
АЛТ ≥ 3 x исходное значение [†]	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
АЛТ ≥ 2 x исходное значение и абсолютное значение АЛТ > 500 МЕ/л	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
АЛТ ≥ 2 x исходное значение; и билирубин > 2 x ВГН и ≥ 2 x исходное значение	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Каждый пациент может быть представлен в одной или более категории.

[†] Сопоставимо с токсичностью 3-й степени в соответствии с модифицированными критериями ВОЗ.

ВГН = верхняя граница нормы.

Опыт применения у пациентов с HBeAg-отрицательным ХГВ

Начальные данные указывают, что эффективность ламивудина у пациентов с HBeAg-отрицательным ХГВ аналогична эффективности у пациентов с HBeAg-положительным ХГВ, при этом у 71 % пациентов отмечена супрессия ДНК ВГВ с концентрацией ниже предела определения анализа, у 67 % пациентов отмечена нормализация активности АЛТ, и у 38 % пациентов отмечено улучшение ИГА после терапии в течение одного года. После прекращения применения ламивудина у большинства пациентов (70 %) было отмечено возобновление репликации вируса. Доступны данные исследования с длительной терапией ламивудином у пациентов с HBeAg-отрицательным ВГВ (NUCAB3017). После двух лет

терапии в этом исследовании нормализация активности АЛТ и супрессия ДНК ВГВ до не поддающегося определению уровня были отмечены у 30/69 (43 %) и 32/68 (47 %) пациентов соответственно, а уменьшение некровоспалительной активности — у 18/49 (37 %) пациентов. Среди пациентов без YMDD мутации ВГВ у 14/22 (64 %) пациентов было отмечено уменьшение некровоспалительной активности, у 1/22 (5 %) пациентов было отмечено ее усиление по сравнению с показателем до проведения терапии. Среди пациентов с мутацией у 4/26 (15 %) пациентов было отмечено уменьшение некровоспалительной активности, у 8/26 (31 %) пациентов было отмечено ее усиление по сравнению с показателем до проведения терапии. Ни у одного из пациентов ни в одной из групп не было отмечено прогрессирования до цирроза.

Частота возникновения YMDD мутации ВГВ и влияние на ответ на терапию

Монотерапия ламивудином приводит к селекции YMDD мутации ВГВ примерно у 24 % пациентов после одного года терапии, а после 5 лет терапии доля таких пациентов увеличивается до 69 %. Появление YMDD мутации ВГВ сопровождается пониженным ответом на терапию у некоторых пациентов, о чем свидетельствуют увеличение концентрации ДНК ВГВ и активности АЛТ по сравнению с предыдущими показателями на фоне терапии, прогрессирование признаков и симптомов гепатита и/или некровоспалительных изменений ткани печени.

Учитывая риск появления YMDD мутации ВГВ, продолжение монотерапии ламивудином нецелесообразно у пациентов с определяемой сывороточной концентрацией ДНК ВГВ на или после 24-й недели терапии (см. раздел 4.4).

В двойном слепом исследовании с участием пациентов с ХГВ с YMDD мутацией ВГВ и компенсированным заболеванием печени (NUC20904) с ослабленным вирусологическим и биохимическим ответом на ламивудин (n=95) добавление адефовира дипивоксила в дозе 10 мг один раз в сутки к продолжающейся терапии ламивудином в дозе 100 мг в течение 52 недель привело к медианному уменьшению концентрации ДНК ВГВ на $4,6 \log_{10}$ копий/мл по сравнению с медианным увеличением на $0,3 \log_{10}$ копий/мл у пациентов, получавших монотерапию ламивудином. Нормализация активности АЛТ была отмечена у 31 % (14/45) пациентов, получавших комбинированную терапию, и у 6 % (3/47) пациентов, получавших монотерапию ламивудином. Супрессия вируса сохранялась (дополнительное исследование NUC20917) при проведении комбинированной терапии во время второго года лечения к 104-й неделе, при этом у пациентов сохранялось улучшение вирусологического и биохимического ответа.

В ретроспективном исследовании с определением факторов, связанных с возобновлением репликации вируса и увеличением концентрации ДНК ВГВ, 159 пациентов из Азии с HBeAg-положительным ВГВ получали терапию ламивудином с последующим наблюдением с медианой продолжительности почти 30 месяцев.

У пациентов с концентрацией ДНК ВГВ более 200 копий/мл через 6 месяцев (24 недели) терапии ламивудином наблюдался 60 % риск возникновения YMDD мутации по сравнению с 8 % у пациентов с концентрацией ДНК ВГВ менее 200 копий/мл через 24 недели терапии ламивудином.

Риск возникновения YMDD мутации у пациентов с уровнем вирусной ДНК выше и ниже 1000 копий/мл составил соответственно 63 % и 13 % (NUCB3009 и NUCB3018).

Опыт применения у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени

Плацебо-контролируемые исследования были расценены как неприемлемые для пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и не были проведены. В неконтролируемых исследованиях с применением ламивудина до и во время трансплантации были продемонстрированы эффективная супрессия ДНК ВГВ и нормализация активности АЛТ. При продолжении терапии ламивудином после трансплантации было отмечено уменьшение частоты реинфицирования ВГВ трансплантата, увеличение частоты исчезновения HBsAg, а показатель выживаемости в течение одного года составил 76–100 %.

Как и ожидалось, в связи с сопутствующей иммуносупрессией показатель частоты возникновения YMDD мутации ВГВ после 52 недель терапии был выше (36–64 %) в популяции пациентов после трансплантации печени по сравнению с иммунокомпетентными пациентами с ХГВ (14–32 %).

Сорок пациентов (HBeAg-отрицательных или HBeAg-положительных) с декомпенсированным заболеванием печени или рецидивирующим ВГВ после трансплантации печени и с YMDD мутацией были включены в группу открытой терапии в исследовании NUC20904. Добавление адефовира дипивоксила в дозе 10 мг один раз в сутки к продолжающейся терапии ламивудином в дозе 100 мг в течение 52 недель привело к медианному уменьшению концентрации ДНК ВГВ 4,6 log₁₀ копий/мл. Также через один год терапии было отмечено улучшение функции печени. Эта степень супрессии вируса была сохранена при применении комбинированной терапии во время второго года терапии на 104-й неделе (дополнительное исследование NUC20917) и у большинства пациентов было отмечено улучшение показателей функции печени и сохранение положительного клинического эффекта.

Опыт применения у пациентов с ХГВ с выраженным фиброзом или циррозом

В плацебо-контролируемом исследовании с участием 651 пациента с клинически компенсированным хроническим гепатитом В и гистологически подтвержденным фиброзом или циррозом терапия ламивудином (медиана продолжительности 32 месяца) значительно уменьшила частоту общего прогрессирования заболевания (34/436, 7,8 % при применении ламивудина, 38/215, 17,7 % при применении плацебо, $p=0,001$), что было продемонстрировано по значимому уменьшению доли пациентов с увеличением баллов по шкале Чайлда-Пью (15/436, 3,4 % и 19/215, 8,8 %, $p=0,023$) или с развитием печеночноклеточного рака (17/436, 3,9 % и 16/215, 7,4 %, $p=0,047$). Частота общего прогрессирования заболевания в группе ламивудина была выше у пациентов с определяемой YMDD мутацией ДНК ВГВ (23/209, 11 %) по сравнению с пациентами без определяемой YMDD мутации ВГВ (11/221, 5 %). Однако прогрессирование заболевания у пациентов с YMDD мутацией в группе ламивудина было ниже, чем у пациентов в группе плацебо (23/209, 11 % в сравнении с 38/214, 18 % соответственно). Подтвержденная сероконверсия HBeAg произошла у 47 % (118/252) пациентов, получавших ламивудин, а у 93 % (320/345) пациентов, получавших ламивудин, был получен отрицательный результат

анализа на ДНК ВГВ (VERSANT [версия 1], анализ разветвленных цепей ДНК, НПО < 0,7 мЭкв/мл) в ходе исследования.

Опыт применения у детей и подростков

Ламивудин применяли у детей и подростков с компенсированным ХГВ в плацебо-контролируемом исследовании с участием 286 пациентов в возрасте 2–17 лет. Эта популяция преимущественно состояла из детей с минимальными проявлениями гепатита В. У детей в возрасте 2–11 лет была использована доза 3 мг/кг 1 раз в сутки (максимально до 100 мг 1 раз в сутки), у подростков в возрасте 12 лет и старше применяли дозу 100 мг один раз в сутки. Необходимо дополнительное обоснование применения этой дозы. Разница по частоте сероконверсии HBeAg (исчезновение HBeAg и ДНК ВГВ и определение антител к HBeAg) между группами плацебо и ламивудина не была статистически значимой в этой популяции (частота через один год терапии составила 13 % (12/95) при применении плацебо и 22 % (42/191) при применении ламивудина; $p=0,057$). Частота возникновения YMDD мутации ВГВ была аналогична таковой у взрослых пациентов и варьировала от 19 % на 52-й неделе до 45 % у пациентов, получавших терапию непрерывно в течение 24 месяцев.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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, $C_{\max}$ составляет приблизительно 1,1–1,5 мкг/мл, остаточный уровень концентрации составил 0,015–0,020 мкг/мл.

Прием ламивудина вместе с пищей удлиняет $T_{\max}$ и снижает $C_{\max}$ (до 47 %), при этом прием пищи не влияет на общую степень всасывания ламивудина, рассчитанную на основании значения AUC. 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 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.

Биотрансформация

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.

Влияние других веществ на фармакокинетику ламивудина

In vitro ламивудин является субстратом белков семейства MATE, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость и выведение токсинов (MATE1, MATE2-K), и транспортера органических катионов типа 2 (OCT2). Показано, что триметоприм (ингибитор данных переносчиков лекарственных средств) при одновременном применении с сульфаметоксазолом повышает концентрацию ламивудина в плазме крови.

Ламивудин является субстратом белка-транспортера органических катионов типа 1 (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 Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) *in vitro*, 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.

Влияние ламивудина на фармакокинетику других веществ

In vitro ламивудин демонстрирует отсутствие или незначительную способность к ингибированию переносчиков лекарственных средств: транспортера органических анионов 1B1 (OATP), типа 1B1 и 1B3, BCRP или P-gp, MATE1, MATE2-K или транспортера органических катионов типа 3 (OCT3). Таким образом, не ожидается, что ламивудин будет влиять на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, которые являются субстратами данных переносчиков лекарственных средств.

In vitro ламивудин является ингибитором белков OCT1 и OCT2 со значениями полуингибирующей концентрации (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 вирусного гепатита В).

Элиминация

Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения – приблизительно 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

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 (см. раздел 4.2).

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 (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

По результатам исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью (не инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита 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.

Беременность

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.

Дети

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.

Данные по фармакокинетики ламивудина у детей младше 2 лет ограничены.

5.3 Данные доклинической безопасности

Применение высоких доз ламивудина в исследованиях токсичности у животных у животных не сопровождалось существенным токсическим воздействием на жизненно важные органы. При применении в наиболее высоких дозах было отмечено незначительное влияние на показатели функции печени и почек, а также уменьшение массы печени у отдельных животных. Снижение числа эритроцитов и нейтрофилов было признано эффектами, имеющими наибольшую клиническую значимость. Эти явления в клинических исследованиях отмечали нечасто.

Ламивудин не оказывал мутагенного воздействия при проведении тестов на бактериях, но, как и многие аналоги нуклеозидов, демонстрировал активность при проведении цитогенетического анализа *in vitro* и теста с клетками мышины лимфомы. Ламивудин не оказывал генотоксического воздействия *in vivo* при применении в дозах, при которых

концентрация в плазме крови была примерно в 60–70 раз выше, чем ожидаемые клинические концентрации в плазме крови. Поскольку мутагенная активность ламивудина *in vitro* не была подтверждена в исследованиях *in vivo*, можно сделать вывод о том, что при применении ламивудина отсутствует риск генотоксического воздействия на пациентов, получающих лечение.

Исследования репродуктивной токсичности ламивудина у животных не выявили тератогенного действия, а также влияния на фертильность самцов и самок. Ламивудин вызывает гибель эмбриона на ранних этапах развития при применении у беременных крольчих с уровнями экспозиции, сопоставимыми с уровнями, достигаемыми у человека, однако данный эффект не был отмечен при применении у крыс, даже при очень высокой системной экспозиции.

Результаты долгосрочных исследований канцерогенности у крыс и мышей не показали канцерогенного потенциала ламивудина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай «Баттерскотч» YS-1R-17307-A, в состав которого входят:

Гипромеллоза
Титана диоксид
Железа оксид красный
Железа оксид желтый
Макрогол 400/Полиэтиленгликоль MW 400
Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере из двойной алюминиевой фольги холодного формования.

По 1, 2 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group

Республика Беларусь

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Российская Федерация

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004855)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.03.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зеффикс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.