

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2017 жылғы «13» сәуір  
№ N007766 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі  
нұсқаулық  
Зеффикс®**

**Саудалық атауы**  
Зеффикс®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Ламивудин

**Дәрілік түрі**  
Ішуге арналған 5 мг/мл ерітінді

**Құрамы**

Бір мл ерітіндінің құрамында  
*белсенді зат* – 5 мг ламивудин,  
*қосымша заттар*: сахароза, пропиленгликоль, натрий цитраты, сусыз лимон қышқылы, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, жасанды құлпынай хош иістендіргіші (57.883/АР 05.51), жасанды банан хош иістендіргіші (59.256/АР 05.51), сұйылтылған хлорсутек қышқылы / натрий гидроксидінің ерітіндісі, тазартылған су

**Сипаттамасы**

Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі жеміс иісі бар мөлдір ерітінді.

**Фармакотерапиялық тобы**

Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар, нуклеозидтранскриптазаның кері тежегіштері. Ламивудин.  
АТХ коды J05AF05

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Ламивудин асқазан-ішек жолынан жақсы сіңеді. Ішке қабылдағаннан кейін ересектердегі оның биожетімділігі әдетте 80-85 %-ды, ал қан сарысуында ең жоғары

концентрациясына ( $C_{\max}$ ) орташа жету уақыты ( $T_{\max}$ ) шамамен 1 сағатты құрайды. Препаратты емдік дозаларда, яғни тәулігіне бір рет 100 мг тағайындағанда,  $C_{\max}$  1,1-1,5 мкг/мл-ді құрайды, концентрациясының ең төмен деңгейі 0,015-0,20 мкг/мл болған. Ламивудинді аспен бірге ішу  $T_{\max}$  ұзартады және  $C_{\max}$  (47 %-ға дейін) төмендетеді, мұндайда ас ішу ламивудиннің жалпы сіңірілу дәрежесіне ықпалын тигізбейді. Көктамыр ішіне енгізген кезде ламивудиннің таралу көлемі орта есеппен 1,3 л/кг құрайды. Дозаларының емдік ауқымында ламивудиннің фармакокинетикасы дозаға тәуелді және аздаған дәрежеде қан плазмасы ақуыздарымен байланысады. Ламивудин орталық жүйке жүйесіне және жұлын сұйықтығына өтеді. Ішке қабылдағаннан кейін 2-4 сағаттан соң ламивудиннің ликвордағы және сарысудағы концентрацияларының арақатынасы шамамен 0,12 құрайды. Бауырда әлсіз метаболизденеді (5-10 %). Ламивудиннің жүйелі клиренсі орташа алғанда 0,3 л/сағ/кг құрайды. Жартылай шығарылу кезеңі – 5-7 сағатқа жуық. Ламивудиннің көп бөлігі өзгермеген күйінде шумақтық сүзілу арқылы және органикалық катиондарды тасымалдау жүйесінің көмегімен белсенді секреция арқылы несеппен бөлініп шығарылады. Бүйректік клиренс үлесіне ламивудин элиминациясының 70 %-ға жуығы тиеді.

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ламивудиннің организмнен шығарылуы баяулайды: креатинин клиренсі минутына 50 мл төмен пациенттерге ламивудиннің дозасын төмендету қажет.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде (АИТВ мен вирустық В гепатиті инфекциясы жұқпаған) ламивудин жақсы көтерімді. Бауыр функциясының бұзылуы егер бүйрек жеткіліксіздігімен астаспаса, ламивудиннің фармакокинетикасына әсер етпейді. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының жас шамасына байланысты төмендеуі креатинин клиренсі 50 мл/мин жоғары кезде ламивудиннің шығарылуына елеулі әсер етпейді.

Әйелдерде жүктіліктің кейінгі сатыларында ламивудиннің ішке қабылдағандағы фармакокинетикасы жүкті емес әйелдердегі осындаймен ұқсас.

Ламивудиннің балалардағы фармакокинетикасы ересектердегі фармакокинетикасынан ерекшеленбейді. Алайда балаларда ламивудиннің салмағына байланысты түзетілген клиренсі, ересектерге қарағанда жоғары, бұл қан плазмасындағы жалпы концентрациясы көрсеткішінің (AUC) төмендеуінен көрінеді. Ламивудиннің айтарлықтай жоғарырақ клиренсі 2 жас шамасындағы балаларда байқалады және 12 жасқа қарай, оның мәндері ересектердегі осындайға ұқсас бола бастаған кезде төмендейді.

2 жастан 11 жасқа дейінгі балалар үшін ұсынылған тәулігіне бір рет 3 мг/кг-ден басталатын (ең жоғарғысы тәулігіне 100 мг дейін) дозасы ересектермен салыстырмалы дозасымен (тәулігіне 100 мг) ламивудин экспозициясын қамтамасыз етуге қабілетті. Ламивудиннің 2 жасқа толмаған балалардағы фармакокинетикасы туралы мәліметтер көп емес.

#### **Фармакодинамикасы**

Зеффикс® В гепатиті вирусына (В ГВ) қарсы белсенділігі жоғары вирусқа қарсы препарат болып табылады.

Ламивудин инфекция жұққан жасушаларда да, сонымен қатар, жұқпаған жасаушаларда да препараттың белсенді түрі болып табылатын және В гепатиті вирусының ДНҚ-полимеразасы үшін субстрат қызметін атқаратын ламивудин трифосфатына дейін

метаболизденеді. Ламивудин трифосфатының вирустық ДНҚ тізбегіне енуі және тізбектің кейінгі үзілуі вирустық ДНҚ-ның ары қарайғы түзілуін бөгейді.

Зеффикс® препараты ДНҚ-ның қалыпты жасушалық метаболизмін бұзбайды. Ол, сондай-ақ сүтқоректілердің  $\alpha$ - және  $\beta$ -ДНҚ-полимеразаларының әлсіз тежегіші болып табылады.

Зеффикс® препараты жасушаларда ДНҚ құрамына елеулі ықпалын тигізбейді.

Зеффикс® препаратының митохондрия құрылысына, сондай-ақ ДНҚ құрамына және функциясына елеулі уытты әсері анықталған жоқ. Зеффикс® препаратының митохондрияльді ДНҚ құрамын азайту қабілеті өте нашар, оның тізбегіне енбейді және  $\gamma$ -полимеразаны тежемейді.

### **Қолданылуы**

Зеффикс® препараты ересектердегі созылмалы вирустық В гепатитін емдеу үшін қолданылады:

- вирустың белсенді репликациясы белгілерімен жүретін бауырдың компенсацияланған ауруы бар, аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейі үнемі жоғары және белсенді гепатиттің және/немесе бауыр фиброзының гистологиялық белгілері бар пациенттерге. Ламивудинді тек вирусқа қарсы генетикалық бөгеті жоғары баламалы препараттарды қолдану мүмкін болмаған жағдайда ғана тағайындау керек
- бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттерде ламивудинге айқаспалы резистенттілігі жоқ басқа препаратпен біріктірілімде.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Зеффикс® препаратымен емдеуді созылмалы В гепатиті бар пациенттерді емдеуде тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Зеффикс® препаратын ас ішуге байланыссыз ішке қабылдайды.

#### *Ересектер*

Ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет 100 мг құрайды.

Бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттерде ламивудин, препаратқа төзімділіктің даму қаупін азайту және вирустың жылдам бәсеңдеуіне қол жеткізу үшін, үнемі ламивудинге айқаспалы төзімділігі жоқ басқа препаратпен бірге қолданылуы тиіс.

Оңтайлы емдеу ұзақтығы анықталмаған.

Бауыр циррозынсыз HBeAg-оң созылмалы В гепатиті бар (СБГ) пациенттерде емдеуді HBeAg сероконверсиясы (HBeAg антигені мен В гепатиті вирусының ДНҚ жоғалуы HBeAb анықталуымен) расталғаннан кейін вирусологиялық қайталану қаупін шектеу, немесе HBsAg сероконверсиясына дейін, немесе тиімділігі жоғалғанға дейін кемінде 6-12 ай бойына жүргізу керек. Емдеуді тоқтақаннан кейін болуы мүмкін вирусологиялық қайталануын анықтау мақсатында, АЛТ белсенділігі мен В гепатиті вирусының ДНҚ құрамын жүйелі түрде анықтап отыру қажет.

Бауыр циррозынсыз HBeAg-теріс созылмалы В гепатиті бар (В гепатиті вирусының ДНҚ pre-core бөлігінің мутациясы) пациенттерде емдеуді, кемінде, HBs сероконверсиясына дейін, немесе тиімділігінің жоғалу белгілері пайда болғанға дейін жүргізу керек. Ұзақ уақыт емдеген кезде таңдап алынған емнің пациент үшін қолайлы болып қала беретіндігіне көз жеткізу үшін, биохимиялық және серологиялық көрсеткіштерге мезгіл-мезгіл мониторинг жүргізу ұсынылады.

Бауырдың декомпенсацияланған ауруы немесе циррозы бар пациенттерде, сондай-ақ бауыры трансплантацияланған пациенттерде емді тоқтату ұсынылмайды.

Зеффикс® препаратымен емдеу тоқтатылғаннан кейін пациенттерге қайталанатын гепатит белгілерінің бар-жоқтығына мезгіл-мезгіл мониторинг жүргізу қажет.

#### *Клиникалық резистенттілік*

НВеАg-оң немесе НВеАg-теріс В гепатиті бар пациенттерде В гепатитінің YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантты вирусының дамуы ламивудинмен емдеуге жауап реакциясының төмендеуіне алып келуі мүмкін, мұны В гепатиті вирусының ДНҚ мен АЛТ белсенділігінің емдеу басталғанға дейінгі осы көрсеткіштермен салыстырғанда артуы көрсетеді. Ламивудинмен монотерапияда жүрген пациенттерде төзімділіктің туындау қаупін төмендету үшін, егер В гепатиті вирусының ДНҚ құрамы емдеудің 24 аптасы бойына белгілі бір деңгейде сақталып тұрса, емдеуді өзгерту туралы мәселені қарастыру керек. В гепатитінің YMDD мутантты вирусы бар пациенттерде ламивудинмен монотерапия кезінде ламивудинге айқаспалы төзімділігі жоқ баламалы препаратты қосымша тағайындау туралы мәселені қарастыру керек.

Ламивудинді немесе ламивудин-зидовудин біріктірілімін қабылдап жүрген немесе қабылдауды жоспарлап жүрген АИТВ коинфекциясы бар пациенттерді емдеуде ламивудиннің, әдетте АИТВ инфекциясын емдеу үшін тағайындалатын дозасын сақтау қажет (әдетте, басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп күніне 150 мг).

#### *Пациенттердің ерекше популяциялары*

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Сарысудағы ламивудиннің концентрациясы (AUC) бүйректің орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде бүйректік клиренсінің төмендеуіне байланысты артады.

Креатинин клиренсі 50 мл/мин төмен пациенттерде препарат дозасын төмендету керек. Егер тәулігіне 100 мг-ден төмен дозасын қабылдау қажет болса, ламивудин ерітіндісін ішуге арналған ерітінді түрінде қолдану керек (1-кестені қараңыз)

*1-кесте: Зеффикс® препаратының бүйрек клиренсі төмен пациенттердегі ұсынылған дозалары.*

Креатинин клиренсі, мл/мин	Зеффикс®, ішуге арналған ерітіндінің бірінші дозасы*	Демеуші доза, (тәулігіне 1 рет)
30-дан <50 дейін	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
15-тен <30 дейін	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
5-тен < 15 дейін	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

Гемодиализдегі (ұзақтығы 4 сағат және одан аз диализ сеанстары аптасына 2–3 рет) пациенттер туралы деректер Зеффикс® препаратының дозасын креатинин клиренсіне сәйкес бастапқыда төмендеткеннен кейін ары қарай бүкіл гемодиализ кезеңі бойына дозасын қосымша түзету қажет болмайтынын көрсетті.

##### *Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер*

Бауыр ауруының трансплантация күтіліп жатқан терминальді сатысындағы пациенттерді қоса, бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерден алынған мәліметтер бауыр функциясының бұзылуы ламивудиннің фармакокинетикасына елеулі әсер етпейтінін көрсетеді. Осы мәліметтерді негізге ала отырып, бауыр жеткіліксіздігі

кезінде, егер ол бүйрек жеткіліксіздігімен қатар жүрмесе, ламивудиннің дозасын түзету қажет емес.

#### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының жас шамасына қарай төмендеуі, креатинин клиренсі минутына  $<50$  мл кезінде ламивудиннің шығарылуына елеулі әсер етпейді.

#### *Педиатрияда қолданылуы*

Зеффикс® препаратын жаңа туған сәбилер, балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы мәлімет жоқ. Препараттың дозалануы жөніндегі ұсынымдар болған жоқ («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

### **Жағымсыз әсерлері**

Зертханалық көрсеткіштерінің ауытқулары плацебо тағайындаған кезде алынған мәліметтермен салыстырмалы болды (АЛТ мен креатинфосфокиназа жоғарылауын қоспағанда). Анағұрлым жиі кездесетін жағымсыз әсерлер дімкәстік пен қажу, респираторлық жол инфекциялары, бас ауыруы, іштің ауыруы және жайсыздық, жүрек айнуы, құсу және диарея болды. Әдеттегі ең көп кездесетін жағымсыз реакциялар жалпы дімкәстану және тез қажу, тыныс жолдарының инфекциялары, бас ауыруы, іштегі жайсыздық және ауыру, жүрек айнуы, құсу, және диарея болып табылады.

Төменде келтірілген жағымсыз реакциялары, анатофизиологиялық жіктелуіне және кездесу жиілігіне байланысты атап келтірілген. Кездесу жиілігі төмендегіше анықталады: *өте жиі* ( $\geq 1/10$ ), *жиі* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *жиі емес* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *сирек* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), *өте сирек* ( $< 1/10000$ ), *белгісіз* (қолда бар мәліметтердің негізінде бағалау мүмкін емес).

Жиілік санаттары препараттың созылмалы В гепатиті бар, ламивудинді 100 мг дозада қабылдаған 1171 пациент қатысқан клиникалық зерттеулерінің негізінде қалыптастырылды.

<i>Тыныс алу жүйесінің, кеуде қуысы мен көкірекорта ағзаларының бұзылулары</i>	
<i>- жиі</i>	жөтел
<i>- жиі емес</i>	мұрынның бітелуі
<i>ОЖЖ тарапынан болатын бұзылулар</i>	
<i>- жиі</i>	дімкәстану және қажығыштық, бас ауыруы
<i>- жиі емес</i>	бас айналуы, ұйқысыздық
<i>Инфекциялар</i>	
<i>- жиі</i>	респираторлық жолдың вирустық инфекциялары кұлақ, тамақ және мұрын инфекциялары
<i>Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар</i>	
<i>- жиі</i>	іштегі ауыру және жайсыздық, жүрек айнуы, құсу, диарея
<i>Гепатобилиарлық жүйе бұзылулары</i>	
<i>- өте жиі</i>	АЛТ жоғарылауы

Бастапқыда сарысудағы АЛТ жоғарылауы бойынша анықталатын гепатит өршулері, ламивудинмен емдеу кезінде және кейіннен оны тоқтатқан кезде байқалған. Көп жағдайлар өздігінен басылған, аса сирек өліммен аяқталған жағдайлар да байқалған	
- жиі	креатинфосфокиназа жоғарылауы (КФК)
<i>Қан бұзылулары және лимфа түйіндерінің зақымданулары</i>	
- белгісіз	тромбоцитопения
<i>Метаболизм бұзылуы және тамақтану бұзылыстары</i>	
- өте сирек	сүт қышқылды ацидоз
<i>Иммундық жүйе бұзылулары</i>	
- сирек	ангионевроздық ісіну
<i>Тері мен теріасты шелмайы бұзылулары</i>	
- жиі	бөртпе, қышыну, қызару
<i>қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндердің бұзылулары</i>	
- жиі емес	бұлшықеттер мен сүйектердің ауыруы, миалгиялар және түйілулер

#### *Педиатрияда қолданылуы*

Ламивудиннің 2 жастан 17 жасқа дейінгі балаларда қолданылуы жөніндегі шектеулі мәліметтердің негізінде ересектермен салыстырғанда балаларда қолданылуының қауіпсіздігі туралы жаңа деректер анықталған жоқ.

#### *Басқа ерекше популяциялар*

АИТВ инфекциясы бар пациенттерде панкреатит және шеткергі нейропатия (парестезия) жағдайлары байқалған, бірақ олардың Зеффикс® препаратын қабылдаумен байланыстылығы анықталған жоқ; созылмалы гепатиті бар, ламивудинді қабылдаған пациенттер мен, және плацебо қабылдаған пациенттер арасында аталған жағымсыз әсерлерінің мәліметтерінің сандық арақатынасында айырмашылық анықталған жоқ.

Препараттың болжалды жағымсыз реакциялары туралы ақпарат беру дәрілік заттың қауіп/пайдасы арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді жүзеге асыруға мүмкіндік беретін өте маңызды сәт болып табылады. Медицина қызметкерлері кез келген болжалды жағымсыз реакциялар туралы ақпаратты нұсқаулықтың соңында көрсетілген байланыс көздеріне, сондай-ақ ұлттық ақпарат жинақтау жүйесі арқылы хабарлап отыруы керек.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- ламивудинге немесе препараттың кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық
- жүктіліктің I триместрі
- 18 жасқа дейінгілерге

Бүйрек жеткіліксіздігінде, панкреатитте (оның ішінде анамнездегі), шеткергі нейропатияда, жүктілікте (II–III триместр), лактация кезеңінде *сақтықпен* қолдану керек.

## **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Ламивудиннің басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуін зерттеу тек ересектерге ғана жүргізілді.

Ламивудиннің метаболизмдік өзара әрекеттесу дәрежесі оның метаболизмі және плазма ақуыздарымен байланысуы шектеулі болуына, сондай-ақ препараттың іс жүзінде өзгермеген күйде бүйрекпен толық шығарылуына байланысты жоғары емес.

Ламивудин негізінен органикалық катиондар тасымалы жүйесі арқылы белсенді бүйрек секрециясы жолымен шығарылады. Ламивудиннің шығарылу механизмі дәл осындай препараттармен, мысалы триметоприммен өзара әрекеттесуі мүмкіндігін ескеру керек. Басқа препараттар (атап айтқанда ранитидин, циметидин) организмнен жоғарыда көрсетілген механизмнің жәрдемімен тек ішінара ғана шығарылады және ламивудинмен өзара әрекеттеспейді.

Көбінесе органикалық аниондардың белсенді тасымалы арқылы немесе шумақтық сүзілу жолымен шығарылатын препараттар, ламивудинмен клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесуге түспейді.

Триметоприм/сульфаметоксазолды 160 мг/800 мг дозада бір мезгілде қолдану триметоприммен өзара әрекеттесуі салдарынан, ламивудин экспозициясын шамамен 40%-ға арттырады. Ламивудин триметоприм мен сульфаметоксазолдың фармакокинетикасына әсер етпейді. Алайда бүйрек жеткіліксіздігі жоқ кезде ламивудиннің дозасын төмендету қажет емес.

Ламивудин мен зидовудинді бір мезгілде тағайындаған кезде соңғысының ең жоғарғы концентрациясының орташа (28 %-ға) жоғарылауы байқалады, алайда AUC («плазмадағы концентрация — уақыт» қисығы астындағы ауданы) айтарлықтай өзгерген жоқ. Зидовудин ламивудин фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан елеулі әсер етпейді.

Аталған препараттарды бір мезгілде қолданған кезде ламивудиннің альфа-интерферонмен фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі байқалған жоқ. Зеффикс® пен иммунодепрессанттарды (мысалы, циклоспорин А) бір мезгілде қабылдаған пациенттерде, клиникалық тұрғыдан елеулі жағымсыз өзара әрекеттесулері байқалған жоқ. Алайда арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.

### *Эмтрицитабин*

Қасиеттерінің ұқсастығына байланысты, Зеффикс® препаратын цитидиннің басқа аналогтарымен, мысалы эмтрицитабинмен бір мезгілде тағайындамау керек. Бұдан өзге, Зеффикс® препаратын құрамында ламивудин бар басқа дәрілік препараттармен қабылдау ұсынылмайды.

### *Кладрибин*

*In vitro* зерттеулерде көрсетілгендей, ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын бәсеңдетуі мүмкін (бір мезгілде қабылдағанда), бұл соңғысының тиімділігінің жойылу қаупіне алып келу ықтималдығы зор. Сондықтан ламивудин мен кладрибинді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

## **Айрықша нұсқаулар**

### *Гепатиттің өршуі*

### *Емдеу кезіндегі өршуі*

Созылмалы В гепатитінің өздігінен болатын өршулері айтарлықтай кең таралған құбылыс болып табылады және қан сарысуындағы АЛТ белсенділігінің уақытша жоғарылауымен сипатталады. Кейбір пациенттерде вирусқа қарсы емдеу басталғаннан кейін қандағы вирустық ДНҚ азаюымен бір мезгілде АЛТ белсенділігінің жоғарылауы байқалуы мүмкін. Бауырдың компенсацияланған ауруы бар пациенттерде АЛТ белсенділігінің бұл жоғарылауы, әдетте, сарысудағы билирубин концентрациясының жоғарылауымен немесе бауыр жеткіліксіздігі белгілерінің пайда болуымен қатар жүрмеген.

Вирустық В гепатитін ұзақ уақыт емдеу кезінде вирустың ламивудинге сезімталдығы төмен (В гепатитінің YMDD мутантты вирусы) субпопуляциясы идентификацияланды. В гепатитінің YMDD мутантты вирусы бар пациенттерге ламивудинді қабылдауды ламивудинге айқаспалы төзімділігі жоқ екінші препаратты тағайындай отырып толықтыру қажет.

#### *Емдеуді тоқтатқаннан кейінгі өршуі*

В гепатитін емдеуді тоқтатқан пациенттерде гепатит өршіген жағдайлар байқалған, олар сарысудағы АЛТ белсенділігінің жоғарылауымен және қанда вирустық ДНҚ қайта пайда болуымен білініп отырған. Ламивудинді қабылдауды тоқтатқан пациенттерде АЛТ белсенділігінің жоғарылауы бастапқысынан 3 есе жоғары деңгейге жетуі мүмкін. Пациенттердің көпшілігінде АЛТ белсенділігінің жоғарылауы емдеуді тоқтатқаннан кейінгі 8 және 12 апталар арасында жүреді. Негізінен, өршуі өздігінен тоқтайды, алайда өліммен аяқталған бірнеше жағдай тіркелген. Зеффикс® препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін пациенттердің жалпы жағдайын мезгіл-мезгіл қадағалап отыру, сондай-ақ бауырдың функционалдық сынамаларының көрсеткіштерін (АЛТ белсенділігі және билирубин мөлшері) гепатиттың болуы мүмкін өршу белгілерін анықтау үшін кемінде 4 ай бойы бақылап отыру қажет. Ары қарай пациенттерді көрсетілімдері бойынша бақылау керек.

#### *Бауырдың декомпенсацияланған циррозы бар пациенттердегі өршуі*

Бауыр трансплантациясын бастан өткерген пациенттер мен бауырдың декомпенсацияланған циррозы бар пациенттер вирустың белсенді репликациясының жоғары қаупіне ұшырайды. Бауыр функциясының қатер шегіндегі бұзылуына байланысты, пациенттердің аталған санатында ламивудинмен емдеуді тоқтатқаннан кейінгі гепатиттің реактивациясы немесе емдеу барысында тиімділігінің жоғалуы күрделі және тіпті өліммен аяқталатын салдарларын туғызуы мүмкін. Мұндай пациенттерде В гепатитімен байланысты клиникалық, вирусологиялық және серологиялық параметрлердің бар-жоқтығына мониторинг жүргізу, бауыр мен бүйрек функциясын бақылау, сондай-ақ емдеу үдерісіндегі вирусқа қарсы жауапты (айына бір реттен кем емес), сонымен қатар егер қандай-да бір себеппен емдеу тоқтатылса, емдеу тоқтатылғаннан кейін кемінде 6 ай бойы бағалау керек. Мониторингке арналған зертханалық көрсеткіштерге мыналар кіруі тиіс (кемінде): АЛТ, билирубин, альбумин, қан мочевинасы азоты, креатинин деңгейі, вирусологиялық статус: В гепатиті вирусының антигендері / В гепатиті вирусына антиденелер, сондай-ақ мүмкіндігінше, қан сарысуындағы В гепатиті вирусының ДНҚ концентрациясы. Бауыр жеткіліксіздігінің белгілері бар пациенттерді емдеу кезінде немесе оны тоқтатқаннан кейін қажеттілігіне қарай, жиірек бақылау керек.

Емдеуден кейін қайталанатын гепатит дамыған пациенттерде ламивудинмен емдеуді қайта бастаудың пайдасы туралы жеткілікті мәлімет жоқ.



### Митохондриялық дисфункция

Нуклеозидтік және нуклеотидтік аналогтар түрлі дәрежелі митохондриялық зақымдануларды туғызуға қабілетті. Анасының құрсағында және/немесе постнатальді кезеңде нуклеозидтер аналогтарының әсеріне ұшыраған балаларда митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар бар. Негізгі жағымсыз реакцияларға гематологиялық бұзылулар (анемия, нейтропения), метаболизмдік бұзылулар (гиперлипаземия) кіреді. Кейбір кейіннен білінген неврологиялық бұзылыстар (гипертония, құрысулар, мінез-құлық бұзылулары) тіркелді. Неврологиялық бұзылыстар уақытша немесе тұрақты сипатта болуы мүмкін. Құрсақшілік даму кезеңінде нуклеозидтердің немесе нуклеотидтердің аналогтарының әсеріне ұшыраған кез келген бала сәйкесінше белгілері мен симптомдары бар болса, болуы мүмкін митохондриялық дисфункцияны анықтау мақсатында, толық клиникалық және зертханалық тексеруден өтуі тиіс.

### *Гепатит дельта немесе С гепатиті*

Ламивудиннің гепатит дельта немесе С гепатитінің коинфекциясы бар пациенттердегі тиімділігі анықталған жоқ, сондықтан сақтық таныту ұсынылады.

### *Иммunosupрессиялық ем*

Ламивудинді HBeAg-теріс В гепатиті (pre-core мутация) бар пациенттерде, сондай-ақ қатарлас иммуносупрессивті ем қабылдап жүрген, соның ішінде обыр химиотерапиясын қабылдап жүрген пациенттерде қолданылуы жөніндегі мәліметтер шектеулі. Ламивудинді пациенттердің бұл санатында сақтықпен қолдану керек.

### *Мониторинг*

Зеффикс® препаратымен емдеу кезінде пациенттерде қандағы АЛТ белсенділігі мен вирустық ДНҚ деңгейін жүйелі түрде анықтап отыру керек: HBeAg-оң пациенттерде бұл көрсеткіштер әр 3 ай сайын бақылануы, HBeAg-теріс пациенттерде – әр 6 ай сайын бақылануы тиіс.

### *АИТВ коинфекциясы*

Ламивудинді немесе ламивудин-зидовудин біріктірілімін қабылдап жүрген немесе қабылдауды жоспарлап жүрген АИТВ коинфекциясы бар пациенттерді емдеуде, ламивудиннің әдетте АИТВ инфекциясын емдеу үшін тағайындалатын дозасын сақтау қажет (әдетте, басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп, күніне екі рет 150 мг). Созылмалы В гепатитін емдеуде тек қана ламивудинді қолданған жағдайда, антиретровирустық емді қажет етпейтін АИТВ коинфекциясы бар пациенттерде АИТВ геномында мутация даму қаупі бар.

### *В гепатиті вирусының берілуі*

Зеффикс® препаратын қабылдап жүрген жүкті әйелдерде В гепатитінің трансплацентарлық берілуі жөніндегі ақпарат жоқ. Жаңа туған сәбилерді В гепатитіне қарсы иммунизациялаудың стандартты емшарасын жүргізу ұсынылады.

Пациенттерге, Зеффикс® препаратымен емдеудің В гепатитінің басқа адамдарға берілу қаупін төмендетпейтіндігін, және сондықтан да сәйкесінше сақтық шараларын қолдану қажеттігін ескерту қажет.

Зеффикс® препаратын құрамында ламивудин бар басқа дәрілік препараттармен қабылдамау керек.

### *Препараттың бір немесе бірнеше компонентінің жағымсыздығы*

Бұл препаратты туа біткен фруктоза жақпаушылығы, глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы, сондай-ақ сахараза-изомальтаза жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындамаған дұрыс.

Препаратты қант диабеті бар пациенттерде қолдану қажет болса, ішке қабылдауға арналған ерітіндінің әр дозасында (100 мг = 20 мл) 4 г сахароза бар екендігін ескеру керек.

Ішу арқылы қолдануға арналған бұл ерітіндінің құрамында пропил- және метилпарагидроксибензоат бар. Кейбір пациенттерде бұл заттар баяу типті реакцияны қоса, аллергиялық реакция туғызуы мүмкін.

#### *Фертильділігі*

Ламивудиннің эксперименттік зерттеулерінде тератогенділік белгілері мен фертильділікке әсері анықталған жоқ.

#### *Жүктілік*

Тізілімде антиретровирусты препараттарды жүктілер қабылдаған жағдайда Ламивудин қолданудың қауіпсіздігі препаратты жүктілік уақытында және босанғаннан кейінгі кезеңде қабылдаған 11000 астам әйелдерде бағаланды.

Вирустық В гепатитін емдеуге арналған Ламивудин қабылдаған бұл әйелдердің 1 %-нан азында, сонымен бірге АИТВ-инфекциясын емдеуге арналған Ламивудиннің жоғары дозасын қабылдаған әйелдердің көбі сияқты, оның ішінде басқа антиретровирусты препараттармен біріктірілімде.

Тізілімде сипатталған антиретровирусты препараттарды жүктілер қабылдаған жағдайлар фондық еммен салыстырғанда Ламивудин қабылдағаннан кейін туа біткен күрделі ақаулар қаупінің жоғарылауын көрсетпеді.

Алайда жүкті әйелдерде адекватты клиникалық сынақтар болмауынан Ламивудин пайдалану қауіпсіздігі анықталмады.

Зеффикс® препаратын жүктіліктің бірінші триместрінде тағайындау ұсынылмайды. Ламивудин плацента арқылы өтеді. Ламивудиннің жаңа туған нәрестелердің туылған сәтіндегі қан сарысуындағы концентрациясы тура анасының сарысуындағыдай және кіндік қанындағыдай.

Мәліметтердің көп бөлігі (препарат жүктілік кезінде қолданылған 1000-нан астам жағдай) ламивудиннің эмбрио- және фетоуыттылығының жоқтығын көрсетеді. Егер клиникалық тұрғыдан қажеттілігі болса, Зеффикс® препаратын жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде пайдалануға болады. Бұл кезде анасы үшін күтілетін пайдасы ұрық пен бала үшін ықтимал қауіптен асатын болуы тиіс.

Егер жүктілік Зеффикс® препаратымен емдеу кезінде басталса, онда препаратты тоқтатқаннан кейін В гепатитінің өршуі басталуы мүмкін екендігін ескеру керек.

#### *Лактация кезеңі*

Антиретровирустық ем қабылдаған ана мен балаға жүргізілген 200-ден астам бақыланған жағдайдағы тәжірибеге сүйене отырып, анасы емізіп жүрген баланың сарысуындағы ламивудина концентрациясы өте төмен болып табылады (анасының сарысуындағы концентрациясының 4 %-ынан азы) және емшек еметін нәресте 24 аптаға жеткенше біртіндеп анықталмайтын деңгейлеріне дейін азая түседі. Емшектегі баланың организміне түсетін ламивудиннің жалпы мөлшері өте аз, бірақ бұл мөлшері вирусқа қарсы субоңтайлы әсер беретін экспозициясына алып келуі мүмкін.

Егер туылған кезінде В гепатитінің профилактикасы үшін қажетті барлық шаралар қабылданса, анасында В гепатитінің болуы бала емізуге қарсы көрсетілім болып

табылмайды, сондай-ақ ламивудиннің емшек сүтіндегі төмен концентрациясы сәбиде жағымсыз реакциялардың пайда болуына алып келетіндігінің белгілері жоқ. Осылайша, В гепатитін емдеу үшін ламивудинмен емделіп жүрген аналарға бала емізуге, бала емізудің балаға пайдасы мен емдеудің анасы үшін пайдасын ескере отырып рұқсат етілуі мүмкін.

Қолданылған профилактика шараларына қарамастан, В гепатиті вирусы анасынан баласына берілген жағдайда, балада ламивудинге төзімді мутантты вирустардың пайда болу қаупін төмендету үшін, бала емізуді тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

#### *Митохондриялық дисфункция*

Нуклеозидтік және нуклеотидтік аналогтар, *in vitro* және *in vivo* зерттеулерде көрсетілгендей, түрлі дәрежедегі митохондрия зақымдануларын туғызуға қабілетті. Анасының құрсағында және/немесе постнатальді кезеңде нуклеозидтер аналогтарының әсеріне ұшыраған балалардағы митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар бар.

*Дәрілік заттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Ламивудинмен емделу кезінде пациенттердегі жалпы дімкәстану мен жылдам қажығыштық жағдайлары белгілі болды. Автокөлікті басқаруда немесе басқа механизмдермен жұмыс жасаған кезде пациенттің жалпы жағдайын, сондай-ақ препараттың жағымсыз реакцияларының сипатын ескеру керек.

#### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* артық дозалануының спецификалық симптомдары жоқ.

*Емі:* асқазанды шаю, белсендірілген көмірді тағайындау, пациенттің жай-күйін бақылау және стандартты демеуші ем жүргізу ұсынылады. Зеффикс® препаратын шығару үшін үздіксіз гемодиализ қолданылуы мүмкін, алайда арнайы зеттеулер жүргізілген жоқ.

#### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

240 мл-ден бұралатын қалпақшасы бар, балалардың ашуынан қорғағышпен жабдықталған тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыларға құйылады.

1 құтыдан адаптермен, дозалағыш екішпен және қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

#### **Сақтау шарттары**

Препаратты 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

#### **Сақтау мерзімі**

Ашылмаған құты: 2 жыл. Ашылған құты: 30 күн.

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға болмайды.

#### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада  
7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada.

**Қаптаушы**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада  
7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada.

**Тіркеу куәлігінің иесі**

Глаксо Груп Лимитед, Ұлыбритания  
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

*Зеффикс ГлаксоСмитКляйн компаниялар тобының тіркелген тауар белгісі болып табылады*

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын, дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы***

Қазақстандағы ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд өкілдігі

050059, Алматы қ., Фурманов көшесі, 273

Телефон: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды поштасы: kaz.med@gsk.com

*Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың бекітілген нұсқасын [www.dari.kz](http://www.dari.kz) сайтынан қараңыз*