

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «13» апреля 2017 г.  
№ N007766

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Зеффикс®**

**Торговое название**  
Зеффикс®

**Международное непатентованное название**  
Ламивудин

**Лекарственная форма**  
Раствор для приёма внутрь 5 мг/мл

**Состав**  
Один мл раствора содержит  
*активное вещество* - ламивудин 5 мг,  
*вспомогательные вещества*: сахароза, пропиленгликоль, натрия цитрат, кислота лимонная безводная, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ароматизатор искусственный клубничный (57.883/АР 05.51), ароматизатор искусственный банановый (59.256/АР 05.51), кислота хлороводородная разведенная/раствор натрия гидроксида, вода очищенная.

**Описание**  
Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета с фруктовым запахом

**Фармакотерапевтическая группа**  
Противовирусные средства прямого действия, ингибиторы обратной нуклеозидтранскриптазы. Ламивудин  
Код АТХ J05AF05

**Фармакологические свойства**  
**Фармакокинетика**

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85 %, а среднее время ( $T_{max}$ ) достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) – приблизительно 1

ч. При назначении препарата в терапевтических дозах, т. е. 100 мг один раз в сутки,  $C_{\max}$  составляет 1,1-1,5 мкг/мл, самый низкий уровень концентрации был 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 абсорбции ламивудина.

При внутривенном введении объем распределения ламивудина составляет в среднем 1,3 л/кг. В терапевтическом диапазоне доз ламивудин имеет линейную фармакокинетику и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови. Ламивудин проникает в центральную нервную систему и в спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после приема внутрь соотношение концентраций ламивудина в ликворе и сыворотке составляет приблизительно 0,12. Слабо метаболизируется в печени (5-10 %).

Системный клиренс ламивудина составляет в среднем около 0,3 л/ч/кг. Период полувыведения – приблизительно 5-7 ч. Большая часть ламивудина выделяется в неизменном виде с мочой посредством клубочковой фильтрации и активной секреции с помощью системы транспорта органических катионов. На долю почечного клиренса приходится около 70 % элиминации ламивудина.

#### *Особые группы пациентов*

У пациентов с почечной недостаточностью выведение ламивудина из организма замедляется: пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу ламивудина необходимо снижать.

Пациенты с печеночной недостаточностью (не инфицированные ВИЧ и вирусным гепатитом В) хорошо переносят ламивудин. Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику ламивудина, если не сочетается с почечной недостаточностью. У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина выше 50 мл/мин.

У женщин на поздних стадиях беременности фармакокинетика ламивудина при приеме внутрь сходна с таковой у небеременных женщин.

Фармакокинетика ламивудина у детей не отличается от фармакокинетики у взрослых. Однако у детей клиренс ламивудина, скорректированный в зависимости от веса, выше, чем у взрослых, что выражается в снижении показателя общей концентрации в плазме крови (AUC). Наиболее высокий клиренс ламивудина наблюдается у детей в возрасте 2 лет и снижается к 12 годам, когда его значения становятся подобными таковым у взрослых.

Рекомендованная доза для детей от 2 до 11 лет 3 мг/кг один раз в сутки (максимально до 100 мг в сутки) способна обеспечить сравнимую со взрослой дозой (100 мг в сутки) экспозицию ламивудина. Данные по фармакокинетики ламивудина у детей младше 2 лет немногочисленны.

#### **Фармакодинамика**

Зеффикс® является противовирусным препаратом, обладающим высокой активностью против вируса гепатита В (ВГ В).

Как в инфицированных, так и в неинфицированных клетках ламивудин метаболизируется до ламивудина трифосфата, который является активной формой препарата и служит субстратом для ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение ламивудина трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшее образование вирусной ДНК.

Зеффикс® не нарушает нормальный клеточный метаболизм ДНК. Он также является слабым ингибитором  $\alpha$ - и  $\beta$ -ДНК-полимераз млекопитающих. Зеффикс® не оказывает существенного влияния на содержание ДНК в клетках.

У препарата Зеффикс® не было выявлено существенных токсических эффектов на структуру митохондрий, а также на содержание и функцию ДНК. Зеффикс® обладает очень слабой способностью снижать содержание митохондриальной ДНК, не включается в ее цепочку и не ингибирует  $\gamma$ -полимеразу.

### **Показания к применению**

Зеффикс® применяется для лечения хронического вирусного гепатита В у взрослых с:

- компенсированным заболеванием печени с признаками активной репликации вируса, постоянно повышенным уровнем аланинамино-трансферазы (АЛТ) и гистологическими признаками активного гепатита и/или фиброза печени. Следует назначать ламивудин только в том случае, когда применение альтернативных противовирусных препаратов с более высоким генетическим барьером невозможно
- декомпенсированным заболеванием печени в сочетании с другим препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину.

### **Способ применения и дозы**

Терапия препаратом Зеффикс® должна проводиться врачом, имеющим опыт ведения пациентов с хроническим гепатитом В.

Зеффикс® принимают внутрь независимо от приема пищи.

#### *Взрослые*

Рекомендуемая дозировка составляет 100 мг один раз в сутки.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени ламивудин должен всегда применяться в сочетании с другим препаратом, не обладающим перекрестной резистентностью к ламивудину для того, чтобы уменьшить риск развития резистентности к препарату и достигнуть быстрого подавления вируса.

Оптимальная продолжительность лечения не определена.

У пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В (ХГБ) без цирроза печени лечение следует проводить в течение не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBeAg (исчезновения антигена HBeAg и ДНК вируса гепатита В с выявлением HBeAb), чтобы ограничить риск вирусологического рецидива, либо до сероконверсии HBsAg, либо до потери эффективности. После прекращения лечения необходимо регулярно определять активность АЛТ и содержание ДНК вируса гепатита В для обнаружения возможного вирусологического рецидива.

У пациентов с HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В (мутация участка pre-core ДНК вируса гепатита В) без цирроза печени лечение следует проводить, по крайней мере, до сероконверсии HBs, либо до появления признаков потери эффективности. При длительном лечении рекомендуется проводить периодический мониторинг биохимических и серологических показателей, чтобы убедиться в том, что продолжение выбранной терапии остается подходящим для пациента.

У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом, а также у пациентов, перенесших трансплантацию печени, прекращать лечение не рекомендуется.

После прекращения терапии препаратом Зеффикс® необходимо проводить периодический мониторинг пациентов на предмет наличия признаков рецидивирующего гепатита.

#### *Клиническая резистентность*

У пациентов с HBeAg-положительным или HBeAg-отрицательным гепатитом В развитие YMDD (тирозин-метионин-аспартат-аспартат) мутантного вируса гепатита В может привести к снижению ответной реакции на терапию ламивудином, о чем свидетельствует увеличение ДНК вируса гепатита В и активности АЛТ, по сравнению с этими показателями до начала лечения. Для того, чтобы снизить риск возникновения резистентности у пациентов, находящихся на монотерапии ламивудином, следует рассмотреть вопрос об изменении терапии в случае, если содержание ДНК вируса гепатита В сохраняется на определяемом уровне в течение 24 недель лечения. У пациентов с YMDD мутантным вирусом гепатита В при монотерапии ламивудином следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении альтернативного препарата, не обладающего перекрестной резистентностью к ламивудину.

При лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ, получающих либо планирующих получать ламивудин или комбинацию ламивудин-зидовудин, необходимо сохранять дозу ламивудина, обычно назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции (как правило, 150 мг дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами).

#### Особые популяции пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Концентрация ламивудина в сыворотке (AUC) увеличивается у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью в связи со снижением почечного клиренса. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин дозу препарата следует снижать. При необходимости приема дозы менее 100 мг необходимо использовать раствор ламивудина для перорального применения (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендованные дозы препарата Зеффикс® для пациентов со снижением почечного клиренса.

Клиренс креатинина мл/мин	Начальная доза препарата Зеффикс® раствор для приема внутрь	Поддерживающая доза (один раз в сутки)
от 30 до < 50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
от 15 до < 30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
от 5 до < 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
< 5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

Данные о пациентах, находящихся на гемодиализе (сеансы диализа 2-3 раза в неделю продолжительностью 4 часа и менее) показывают, что после первоначального снижения дозы препарата Зеффикс® в соответствии с клиренсом креатинина в дальнейшем на протяжении всего периода гемодиализа дополнительной коррекции дозы не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Данные о пациентах с нарушениями функции печени, включая пациентов с терминальной стадией заболевания печени в ожидании трансплантации, показали, что нарушение функции печени не оказывает значительного влияния на фармакокинетику ламивудина. Основываясь на этих данных, при печеночной недостаточности, если она

не сопровождается почечной недостаточностью, не требуется коррекции дозы ламивудина.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пожилых пациентов возрастное снижение функции почек не оказывает существенного влияния на выведение ламивудина при клиренсе креатинина более 50 мл/мин.

#### *Применение в педиатрии*

Нет данных о безопасности и эффективности применения препарата Зеффикс® у новорожденных, детей и подростков до 18 лет. Рекомендации по дозировке препарата отсутствуют (см. «Особые указания»).

### **Побочные действия**

Отклонения лабораторных показателей были сопоставимы с данными, полученными при назначении плацебо (за исключением повышения АЛТ и креатинфосфокиназы). Наиболее часто встречающимися побочными реакциями были недомогание и утомляемость, инфекции респираторного тракта, головная боль, боль и дискомфорт в животе, тошнота, рвота и диарея. Наиболее типичными побочными реакциями являются общее недомогание и быстрая утомляемость, инфекции дыхательных путей, головная боль, дискомфорт и боль в животе, тошнота, рвота и диарея.

Побочные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомофизиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ), *неизвестно* (нельзя оценить с помощью имеющихся сведений).

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата при участии 1171 пациента с хроническим гепатитом В, которые принимали ламивудин в дозе 100 мг.

<i>Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
- часто	кашель
- нечасто	заложенность носа
<i>Нарушения со стороны ЦНС</i>	
- часто	недомогание и утомляемость, головная боль
- нечасто	головокружение, бессонница
<i>Инфекции</i>	
- часто	вирусные инфекции респираторного тракта инфекции уха, горла и носа
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
- часто	боль и дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея
<i>Нарушения гепатобилиарной системы</i>	
- очень часто	повышение АЛТ
Обострения гепатита, первично определяемого по подъему сывороточного АЛТ, наблюдались при лечении ламивудином и последующем его прекращении. Большинство случаев проходили самопроизвольно, очень редко наблюдались и летальные исходы	

- часто	подъем креатинфосфокиназы (КФК)
<i>Нарушения крови и поражения лимфатических узлов</i>	
- неизвестно	тромбоцитопения
<i>Нарушение метаболизма и расстройства питания</i>	
- очень редко	молочнокислый ацидоз
<i>Нарушения иммунной системы</i>	
- редко	ангионевротический отек
<i>Нарушения кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	
- часто	сыпь, зуд, краснота
<i>нарушения скелетно-мышечной и соединительной тканей</i>	
- нечасто	боли в мышцах и костях, миалгии и спазмы

### *Применение в педиатрии*

На основании ограниченных данных о применении ламивудина у детей от 2 до 17 лет не выявлено новых сведений о безопасности применения у детей по сравнению со взрослыми.

### *Другие особые популяции*

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечались случаи панкреатита и периферической нейропатии (парестезии), но связь их с приемом препарата Зеффикс® не установлена; не было выявлено разницы в количественном соотношении данных побочных эффектов между пациентами с хроническим гепатитом, получавшими ламивудин, и пациентами, принимавшими плацебо.

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к ламивудину или к любому другому компоненту препарата
- I триместр беременности
- возраст до 18 лет

*С осторожностью* следует применять при почечной недостаточности, панкреатите (в т.ч. в анамнезе), периферической нейропатии, беременности (II–III триместр), в период лактации.

### **Лекарственные взаимодействия**

Изучение взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами проводилось только на взрослых.

Вероятность метаболического взаимодействия ламивудина с другими препаратами невысока вследствие ограниченного метаболизма, незначительной степени связывания с белками плазмы и выведения препарата преимущественно почками в неизменном виде.

Ламивудин выводится из организма преимущественно путем активной канальцевой секреции через систему транспорта органических катионов. Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с препаратами, имеющими такой же механизм выведения, 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-видимому, не вступают в клинически значимые взаимодействия с ламивудином. Одновременное применение триметоприма/ сульфаметок-сазола в дозе 160 мг/800 мг приводит к увеличению экспозиции ламивудина на 40 % вследствие взаимодействия с триметопримом. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма и сульфаметоксазола. Однако при отсутствии почечной недостаточности нет необходимости в снижении дозы ламивудина.

При одновременном назначении ламивудина и зидовудина отмечается умеренное (на 28%) повышение максимальной концентрации последнего, однако AUC (площадь под кривой «концентрация в плазме — время») существенно не изменялась. Зидовудин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ламивудина.

Не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия ламивудина с альфа-интерфероном при одновременном применении этих препаратов. У пациентов, одновременно получавших Зеффикс® и иммунодепрессанты (например, циклоспорин А), клинически значимые неблагоприятные взаимодействия не отмечались. Однако специальных исследований не проводилось.

#### *Эмтрицитабин*

В связи со схожестью свойств Зеффикс® не следует назначать одновременно с другими аналогами цитидина, например, эмтрицитабином. Кроме того, не рекомендуется принимать Зеффикс® с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

#### *Кладрибин*

Как было продемонстрировано в исследованиях *in vitro*, ламивудин может подавлять внутриклеточное фосфорилирование кладрибина (при одновременном приеме), приводя к потенциальному риску потери эффективности последнего. Поэтому одновременно применять ламивудин и кладрибин не рекомендуется.

### **Особые указания**

#### Обострение гепатита

##### *Обострение во время лечения*

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются довольно распространенным явлением и характеризуются временным увеличением активности АЛТ в сыворотке крови. У некоторых пациентов после начала противовирусной терапии может наблюдаться увеличение активности АЛТ с одновременным уменьшением вирусной ДНК в крови. У пациентов с компенсированным заболеванием печени данное увеличение активности АЛТ, как правило, не сопровождалось увеличением концентрации сывороточного билирубина или появлением признаков печеночной недостаточности.

При продолжительной терапии вирусного гепатита В были идентифицированы субпопуляции вируса со сниженной чувствительностью к ламивудину (YMDD мутантный вирус гепатита В). Пациентам с YMDD мутантным вирусом гепатита В прием ламивудина необходимо дополнить назначением второго препарата без перекрестной резистентности к ламивудину.

#### *Обострение после прекращения лечения*

У пациентов, прекративших лечение гепатита В, наблюдались случаи обострения гепатита, которые проявлялись повышением активности АЛТ в сыворотке и повторным появлением вирусной ДНК в крови. Повышение активности АЛТ у пациентов, прекративших прием ламивудина, может достигать уровня в 3 раза выше исходного. У большинства пациентов повышение активности АЛТ происходит между 8 и 12 неделями после прекращения лечения. В основном, обострение прекращается самостоятельно, однако было зафиксировано несколько летальных исходов. После прекращения лечения препаратом Зеффикс® необходимо периодически наблюдать за общим состоянием пациентов, а также контролировать показатели функциональных печеночных проб (активность АЛТ и содержание билирубина) на протяжении не менее 4 месяцев для выявления признаков возможного обострения гепатита. В дальнейшем пациентов следует наблюдать по показаниям.

#### *Обострение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени*

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени, и пациенты с декомпенсированным циррозом печени подвергаются большему риску активной репликации вируса. В связи с критическим нарушением функции печени у данной категории пациентов реактивация гепатита после прекращения лечения ламивудином или потеря эффективности в ходе лечения могут вызвать серьезные и даже фатальные последствия. У таких пациентов следует проводить мониторинг на наличие клинических, вирусологических и серологических параметров, связанных с гепатитом В, контролировать функцию печени и почек, а также оценивать противовирусный ответ в процессе лечения (не менее одного раза в месяц), а также в течение как минимум 6 месяцев после лечения, если по какой-либо причине лечение было прекращено. Лабораторные показатели для мониторинга должны включать (как минимум): уровень АЛТ, билирубин, альбумин, азот мочевины крови, креатинин, вирусологический статус: антигены вируса гепатита В/антитела к вирусу гепатита В, а также, по возможности, концентрацию ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови. Пациентов с признаками печеночной недостаточности во время лечения или после его прекращения следует контролировать чаще, по мере необходимости.

Нет достаточных данных о пользе возобновления лечения ламивудином у пациентов, у которых после прекращения лечения развился рецидивирующий гепатит.

#### *Митохондриальная дисфункция*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги способны вызывать митохондриальные повреждения различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в утробе матери и/или в постнатальном периоде. Основные побочные реакции включали гематологические нарушения (анемия, нейтропения), метаболические нарушения (гиперлипаземия). Были зафиксированы некоторые отсроченные неврологические расстройства (гипертония, судороги, нарушение поведения). Неврологические расстройства могут носить временный или постоянный характер. Любой ребенок,



подвергшийся в период внутриутробного развития воздействию аналогов нуклеозидов или нуклеотидов, должен пройти полное клиническое и лабораторное обследование с целью выявления возможной митохондриальной дисфункции при наличии соответствующих признаков и симптомов.

#### *Гепатит дельта или гепатит С*

Эффективность ламивудина у пациентов с коинфекцией гепатита дельта или гепатита С не была установлена, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность.

#### *Иммunosupрессивная терапия*

Данные о применении ламивудина у пациентов с HBeAg-отрицательным гепатитом В (pre-core мутация), а также у пациентов, получающих сопутствующую иммуносупрессивную терапию, в том числе химиотерапию рака, недостаточны. Ламивудин следует применять с осторожностью у данной категории пациентов.

#### *Мониторинг*

Во время лечения препаратом Зеффикс® у пациентов следует регулярно определять активность АЛТ и уровень вирусной ДНК в крови: у HBeAg-положительных пациентов эти показатели должны контролироваться каждые 3 месяца, у HBeAg-отрицательных пациентов – каждые 6 месяцев.

#### *Коинфекция ВИЧ*

При лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ, получающих либо планирующих получать ламивудин или комбинацию ламивудин-зидовудин, необходимо сохранять дозу ламивудина, обычно назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции (как правило, 150 мг дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными препаратами). В случае применения исключительно ламивудина при лечении хронического гепатита В имеется риск развития мутации в геноме ВИЧ у пациентов с коинфекцией ВИЧ, которым не требуется антиретровирусная терапия.

#### *Передача вируса гепатита В*

Информация о трансплацентарной передаче вируса гепатита В у беременных женщин, получающих Зеффикс®, отсутствует. Рекомендуется проводить стандартную процедуру иммунизации новорожденных против гепатита В.

Пациентов необходимо предупредить, что лечение препаратом Зеффикс® не снижает риск передачи гепатита В другим людям, и поэтому необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Зеффикс® не следует принимать с другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

#### *Непереносимость одного или нескольких компонентов препарата*

Данный препарат не следует назначать пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, а также пациентам с сахарозо-изомальтазной недостаточностью.

При необходимости применения препарата у пациентов с сахарным диабетом следует иметь в виду, что каждая доза раствора для приема внутрь (100 мг = 20 мл) содержит 4 г сахарозы.

Данный раствор для перорального применения содержит пропил- и метилпарагидроксибензоат. У некоторых пациентов эти вещества могут вызывать аллергическую реакцию, включая реакцию замедленного типа.

#### *Фертильность*

В экспериментальных исследованиях ламивудина не обнаружено признаков тератогенности и влияния на фертильность.

### *Беременность*

В Реестре случаев приема антиретровирусных препаратов беременными, безопасность применения Ламивудина была оценена более, чем у 11000 женщин, принимавших препарат во время беременности и в послеродовой период.

Менее чем 1 % этих женщин получавших Ламивудин для терапии Вирусного гепатита В, в то время как большинство женщин принимали высокие дозы Ламивудина для лечения ВИЧ-инфекции, в т.ч. в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Описанные в Реестре случаи приема антиретровирусных препаратов беременными не показывали повышение риска серьезных врожденных пороков после приема Ламивудина по сравнению с фоновой терапией.

Однако, ввиду отсутствия адекватных клинических испытаний у беременных женщин, безопасное использование Ламивудина не установлено.

Не рекомендуется назначать Зеффикс® в первом триместре беременности. Ламивудин проникает через плаценту. Концентрация ламивудина в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.

Большое количество данных (более 1000 случаев применения препарата во время беременности) указывают на отсутствие эмбрио- и фетотоксичности ламивудина. Зеффикс® может использоваться во втором и третьем триместре беременности, если в этом есть клиническая необходимость. При этом ожидаемая польза для матери должна превышать возможный риск для плода и ребенка.

Если беременность наступила во время лечения Зеффиксом®, то следует иметь в виду, что после отмены препарата может развиваться обострение гепатита В.

### *Период лактации*

Основываясь на опыте более 200 случаев наблюдения за матерью и ребенком, получавших антиретровирусную терапию, концентрация ламивудина в сыворотке ребенка, вскармливаемого матерью, является очень низкой (менее 4 % от концентрации в материнской сыворотке) и постепенно уменьшается до неопределяемых уровней при достижении вскармливаемым младенцем возраста 24 недель. Общее количество ламивудина, попадающего в организм грудного ребенка, очень мало, однако это количество может привести к экспозиции, оказывающей субоптимальный противовирусный эффект.

Наличие у матери гепатита В не является противопоказанием к грудному вскармливанию, если приняты все необходимые меры для профилактики гепатита В при рождении, а также отсутствуют признаки того, что низкая концентрация ламивудина в грудном молоке приводит к появлению побочных реакций у младенца. Таким образом, грудное вскармливание может быть разрешено матерям, находящимся на терапии ламивудином для лечения гепатита В, с учетом пользы вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

В случае передачи вируса гепатита В от матери к ребенку, несмотря на предпринятые меры профилактики, следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания, чтобы снизить риск появления устойчивых к ламивудину мутантных вирусов у ребенка.

### *Митохондриальная дисфункция*

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, как было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, способны вызывать митохондриальные повреждения различной степени. Имеются сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в утробе матери и/или в постнатальном периоде.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Известны случаи общего недомогания и быстрой утомляемости у пациентов во время терапии ламивудином. При управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует принимать во внимание общее состояние пациента, а также характер побочных реакций препарата.

### **Передозировка**

*Симптомы:* специфических симптомов передозировки нет.

*Лечение:* рекомендуется промыть желудок, назначить активированный уголь, контролировать состояние пациента и проводить стандартную поддерживающую терапию. Для выведения Зеффикса® возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 240 мл во флаконы из полиэтилена высокой плотности с навинчивающимся колпачком, оснащенным защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с адаптером, дозирующим шприцом и инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок хранения**

Невскрытый флакон: 2 года. Вскрытый флакон: 30 дней.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada.

### **Упаковщик**

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

Глаксо Груп Лимитед, Великобритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

*Зеффикс является зарегистрированным товарным знаком группы компаний  
ГлаксоСмитКляйн*

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: [kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com)

*Утвержденную версию инструкции по медицинскому применению также смотрите на сайте  
[www.dari.kz](http://www.dari.kz)*