

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы «13» сәуір
№ N007768 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

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

Саудалық атауы
Зеффикс®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Ламивудин

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 100 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – ламивудин 100 мг,

қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, А типті натрий крахмалының гликоляты, магний стеараты,

YS-1R-17307-A үлбірлі қабықтың құрамы: гипромеллоза, титанның қостотығы (E171), темірдің қызыл тотығы (E172), темірдің сары тотығы (E172), макрогол 400, полисорбат 80

Сипаттамасы

Бір жағында «GX CG5» өрнегі бар, капсула тәрізді, екі беті дөңес, ашық қоңыр түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Вирусқа қарсы жүйелі қолданылатын препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозидтер – кері транскриптаза тежегіштері. Ламивудин.

АТХ коды J05AF05

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

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, концентрацияның ең төмен деңгейі 0,015-0,020 мкг/мл болған. Ламивудинді аспен бірге ішу T_{\max} ұзартады және C_{\max} (47 %-ға дейін) төмендетеді, мұндайда ас ішу ламивудиннің жалпы сіну дәрежесіне ықпалын тигізбейді (AUC деректері негізінде). Осылайша, ламивудин ас ішуге байланыссыз тағайындалуы мүмкін.

Таралуы

Вена ішіне енгізген кезде ламивудиннің таралу көлемі орта есеппен 1,3 л/кг құрайды. Дозалардың 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 жұлын сұйықтығындағы және сарысудағы концентрацияларының арақатынасы шамамен 0,12 құрайды.

Метаболизмі

Ламивудин өзгермеген күйде негізінен бүйрекпен шығарылады, бауырда елеусіз метаболизденеді (5-10 %) және плазма ақуыздарымен шектеулі байланысады.

Шығарылуы

Ламивудиннің жүйелік клиренсі орта есеппен 0,3 л/сағ/кг жуықты құрайды. Жартылай шығарылу кезеңі шамамен 5-тен 7 сағатты құрайды. Ламивудиннің көп бөлігі өзгермеген күйінде шумақтық сүзілу арқылы және органикалық катиондарды тасымалдау жүйесінің көмегімен белсенді секреция арқылы несеппен бөлініп шығарылады. Бүйректік клиренс үлесіне ламивудиннің шығарылуының 70 %-ға жуығы тиеді.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Балаларда ламивудиннің фармакокинетикасы ересектердегі фармакокинетикасымен ұқсас, алайда балаларда салмағына қарай түзетілген ламивудин клиренсі ересектерге қарағанда жоғары, бұл қан плазмасындағы жалпы концентрациясы көрсеткішінің (AUC) төмендеуінен көрінеді. Ламивудиннің барынша жоғары клиренсі 2 жастағы балаларда байқалады және оның мәні ересектердегі осыған ұқсас болғанда 12 жаста төмендейді.

2-ден 11 жасқа дейінгі балалар үшін ұсынылатын доза тәулігіне бір рет 3 мг/кг (ең жоғары тәулігіне 100 мг дейін) ламивудиннің экспозициясын ересектердегі (тәулігіне 100 мг) салыстырарлық дозамен қамтамасыз етуге қабілетті. 2 жастан кіші балаларда ламивудиннің фармакокинетикасы бойынша деректер көп емес.

Егде жастағылар

Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының жас ұлғаюына байланысты төмендеуі креатинин клиренсі 50 мл/мин (*Қолдану тәсілі және дозалары* бөлімін қараңыз) болғанда ламивудиннің шығарылуына айтарлықтай әсер етпейді.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ламивудиннің организмнен шығарылуы баяулайды (креатинин клиренсі минутына 50 мл-ден төмен пациенттерге ламивудин дозасын төмендету қажет) (*Қолдану тәсілі және дозалары* бөлімін қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер (АИТВ инфекциясын және В гепатиті вирусын жұқтырмаған) ламивудинге жағымсыз құбылыстар бейінінің жоғарылауы немесе зертханалық талдау көрсеткіштерінде қандай да бір өзгерістерсіз ламивудинді жақсы көтереді. Егер ол бүйрек жеткіліксіздігімен бірікпесе, бауыр функциясының бұзылуы ламивудиннің фармакокинетикасына әсер етпейді.

Бауыр трансплантациясын бастан өткерген пациенттерде шектеулі деректер бауыр функциясының бұзылуы бүйрек функциясының қатар жүретін бұзылулары болмағанда ламивудиннің фармакокинетикасына айтарлықтай әсер етпейтінін көрсетті.

Жүктілік

Жүктіліктің соңғы сатысындағы әйелдерде ламивудиннің фармакокинетикасы ішке қабылдағанда жүкті емес әйелдердегі осындайға ұқсас.

Фармакодинамикасы

Зеффикс® В гепатиті вирусына (HBV) қарсы жоғары белсенділік иеленген вирусқа қарсы препарат болып табылады.

Ламивудин инфекция жұққан жасушаларда да, сонымен қатар, инфекция жұқтырмаған жасушаларда да ламивудин трифосфатына дейін метаболизденеді, ол препараттың белсенді түрі болып табылады және В гепатиті вирусының ДНҚ-полимеразасы үшін субстрат қызметін атқарады. Ламивудин трифосфатының жасушаішілік жартылай ыдырау кезеңі гепатоциттерде 17-ден 19 сағатқа дейінгі кұрайды. 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 сүт қоректілердің α - және β -ДНҚ-полимеразаларының әлсіз тежегіші болып табылады. Зеффикс® препараты жасушаларда ДНҚ-ның болуына елеулі ықпалын тигізбейді.

Зеффикс® препаратында митохондрий құрылысына, сондай-ақ ДНҚ мөлшері мен функциясына елеулі уытты әсер анықталған жоқ. Зеффикс® препаратының митохондрияльді ДНҚ мөлшерін төмендету қабілеті өте нашар, оның тізбегіне енбейді және γ -полимеразаны тежемейді.

Клиникалық тәжірибе

HBeAg позитивті компенсацияланған созылмалы В гепатиті (СВГ) бар пациенттерде қолдану тәжірибесі

Бақыланатын зерттеулерде ламивудинмен 1 жыл емдеу В гепатиті вирусының ДНҚ репликациясының елеулі басылуын (34-57 % пациентте анықталу шегінен мөлшері төмен болды [Abbot Genostics гибридизация ерітіндісін анықтау, LLOD¹ < 1.6 пг/мл]), АЛТ деңгейінің қалыпқа келуін (40-72 % пациентте), HBeAg сероконверсиясы индукциялануын (HBeAg жоғалуы және В гепатиті вирусының ДНҚ жоғалтумен HBeAg анықтау [жалпы қабылданған талдаумен], 16-18 % пациент), гистологияның жақсаруын (32-52 % пациентте Кноделл гистологиялық белсенділігінің (NAI) индексі бойынша ≥ 2 -балдық төмендеу болған)) және фиброз үдеуінің төмендеуін (3-17 % пациентте) және бауыр циррозын көрсетті.

Тағы 2 жыл бойы ламивудинмен емді жалғастырған кезде бастапқы 1 жылдық бақыланатын зерттеуде HBeAg сероконверсияға қол жеткізбеген пациенттерде ары қарай фиброз дәрежесінің азаюы анықталды. В гепатитінің YMDD² мутанттық вирусы

¹ Төменгі анықталу шегі

² YMDD – тирозин-метионин-аспарат-аспарат

бар пациенттердің 82-сінің 41-інде (50 %) бауыр қабынуында жақсару байқалды, ал В гепатиті вирусының YMDD мутациясы жоқ 56 пациенттің 40-ында (71 %) жақсару байқалды. Фиброз деңгейінің төмендеуі YMDD мутациясы жоқ 30 пациенттің 19-ында (63 %) және YMDD мутациясы бар 44 пациенттің 22-сінде (50 %) байқалды. YMDD мутациясы жоқ пациенттердің бес пайызында (56-ның 3-уі) және YMDD мутациясы бар 13 % пациентте (82-нің 11-і) емдеуге дейінгі кезеңмен салыстырғанда бауыр қабынуында нашарлау байқалды. Циррозға дейін үдеу YMDD мутациясы бар 68 пациенттің 4-інде (6 %) байқалды, ал мутациясы жоқ бір де бір пациентте бауыр циррозына дейін үдеу байқалмаған.

Азиялық пациенттерді кеңейтілген емдеу зерттеулерінде (NUCB3018) HBeAg сероконверсия деңгейі және АЛТ қалыпқа келу деңгейі емнің 5 жылдық кезеңінің соңына қарай 48 % (58-дің 28-і) және тиісінше 47 % (32-нің 15-і) көрсетті. HBeAg сероконверсия жиілігі АЛТ деңгейі жоғары пациенттерде артқан: қалыптың жоғарғы шегінен [ҚЖШ] 2 есе және одан да көп ($\geq 2 \times \text{ULN}^3$) асатын АЛТ бастапқы деңгейі бар 77 % пациентте (26-ның 20-сы) сероконверсия белгіленген. 5 жылдың соңына қарай барлық пациентке В гепатиті вирусының ДНҚ деңгейі белгісіз мәнге дейін немесе емдегенге дейінгі деңгейден де төмендеген.

YMDD мутациясы статусын зерттеудің ары қарайғы нәтижелері 1-кестеде келтірілген.

1 кесте. YMDD статусы бойынша 5 жыл өткеннен кейінгі тиімділігі (Азиялық зерттеу) NUCB3018

Субъектілер, % (саны)		
<i>В гепатиті вирусының YMDD (HBV) мутация статусы</i>	YMDD¹	YMDD¹ жоқ
<u>HBeAg сероконверсия</u>		
- барлық пациенттер	38 (15/40)	72 (13 / 18)
- бастапқы АЛТ $\leq 1 \times \text{ULN}^2$	9 (1/11)	33 (2/6)
- бастапқы АЛТ $> 2 \times \text{ULN}$	60 (9/15)	100 (11/ 11)
<u>ДНҚ HBV анықталмаған деңгейі</u>		
- бастапқы ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- апта 260 ⁴		
теріс	8 (2/25)	0
оң < бастапқы	92 (23/25)	100 (4/4)
оң > бастапқы	0	0
<u>АЛТ қалыпқа келуі</u>		
-бастапқы		
қалыпты	28 (11/40)	33 (6/18)
қалыптан жоғары	73 (29/40)	67 (12/18)
- апта 260		
қалыпты	46 (13/28)	50 (2/4)
қалыптан жоғары < бастапқыдан	21 (6/28)	0
қалыптан жоғары > бастапқыдан	32 (9/28)	50 (2/4)

¹ - YMDD мутанттар ретінде анықталған пациенттерде 5 жылдық кезеңде кез келген уақытта нүктеде HBV YMDD мутациясы мәні $\geq 5\%$ болды. YMDD мутанттар емес ретінде санаттағы пациенттерде 5 жылдық кезеңде кез келген уақытта нүктеде кең типті HBV > 95 % көрсеткіші болды.

² – қалыптың жоғарғы шегі

³ - Abbott Genostics (LLOD < 1,6 пг/мл) гибридизация ерітіндісін сандық анықтау

⁴ - Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 мек/мл) бойынша сандық анықтау

³ Upper limit of normal (жоғарғы қалып шегі)

YMDD статусына сәйкес салыстырмалы деректер гистологиялық баға беру үшін де қолжетімді болған, бірақ тек үш жыл бойы. YMDD мутанттық В гепатиті вирусы бар пациенттерде – 39-дың 18-інде (46 %) некроабыну белсенділігі жақсаруы, ал 39-дың 9-ында (23 %) нашарлауы байқалған. YMDD мутациясы жоқ пациенттерде 27-нің 20-сында (74 %) некроабыну белсенділігі жақсаруы, ал 27-сінің 2-інде (7 %) нашарлауы байқалған.

Кейінгі HBeAg сероконверсиясы, серологиялық жауап және клиникалық ремиссия, жалпы алғанда, ламивудинді қабылдауды тоқтатқаннан кейін де жалғасқан. Алайда, сероконверсиядан кейін қайталануы мүмкін. Алдын ала сероконверсиясы бар және ламивудинді қабылдауды тоқтатқан пациенттерді кейінгі бақылаудың ұзаққа созылған зерттеуінде вирусологиялық қайталану 39 % субъектіде кездескен. Сондықтан HBeAg сероконверсиясынан кейін пациенттер серологиялық және клиникалық жауаптарды ұстап тұрудың тұрақты мониторингісінен өтулері тиіс. Тұрақты серологиялық жауапты ұстап тұрмаған пациенттерде В гепатиті вирусының клиникалық бақылауын жаңғырту үшін ламивудинмен немесе баламалы вирусқа қарсы дәрімен қайталап емдеуді қарастыру керек.

В гепатиті (HBV) вирусының YMDD мутациясының туындау жиілігі және оның емдік жауапқа әсер етуі

Бір жыл емдегеннен кейін пациенттердің шамамен 24 %-ында кейінгі 5 жылдық емдеу кезінде 69 %-ға дейінгілерде арта отырып, ламивудинмен монотерапия В гепатиті вирусының YMDD мутацияларының селекциясына әкеледі. YMDD мутанттық вирусының дамуы кейбір пациенттерде емдеуге жауаптың төмендеуіне байланысты, бұл В гепатиті вирусының ДНҚ деңгейі артуымен және алдыңғы еммен салыстырғанда АЛТ деңгейінің жоғарылауымен, гепатит белгілерінің және симптомдарының үдеуімен және некроабыну нәтижелерінің нашарлауымен расталады. HBV мутациясы бар пациенттерді оңтайлы емдік бақылау әлі анықталған жоқ.

Салыстырмалы жасырын зерттеуде ламивудинге төмен вирусологиялық және биохимиялық жауабымен (n=95) YMDD HBV (UC20904) мутациясы бар СВГ компенсацияланған пациенттерде адефовир дипивоксилге қосымша 10 мг дозада күніне бір рет ламивудинді 52 апта бойы 100 мг дозада ұзақ қабылдаумен қатар ламивудинді монотерапия түрінде қабылдаған пациенттерде $0,3 \log_{10}$ копий/мл дейін медианалық жоғарылауымен салыстырғанда HBV ДНҚ медианасы $4,6 \log_{10}$ копий/мл дейін төмендеуіне әкелді. АЛТ деңгейінің қалыпқа келуі ламивудинмен монотерапия қабылдаған 6 % (47 пациенттің 3-і) пациентпен салыстырғанда біріктірілген ем қабылдаған 31 % (45-тің 14-і) пациентте байқалды. Вирустық супрессия вирусологиялық және биохимиялық жауаптардың ұзақ уақыт жақсаруы бар пациенттерде 104 аптаға дейінгі емдеудің екінші жылы ішінде біріктірілген емді ұстап тұрды.

HBV ДНҚ тізбегінің үзілісімен ассоциацияланған факторларды анықтауға ретроспективтік зерттеуінде азиялық этностың 159 HBeAg позитивтік пациенттері ламивудинмен ем қабылдаған және кейінгі 30 айда қадағалауда болған. Ламивудинмен емдеудің 6-айында (24-аптасында) HBV ДНҚ деңгейі 200 копий/мл жоғары болғандар ламивудинмен емнің 24-аптасында HBV ДНҚ деңгейі 200 копий/мл-ден төмен болған пациенттердің 8 %-ымен салыстырғанда YMDD

мутациясы даму мүмкіндігі 60 % болды. YMDD мутациясының даму қаупі 1000 копий/мл (NUCB3009 және NUCB3018) төмендеумен 13 %-ға қарсы 63 % құрады.

Бауырдың декомпенсацияланған зақымдалуы бар пациенттерде қолдану тәжірибесі

Плацебо бақыланатын зерттеулер бауыр функциясының декомпенсациялануы бар пациенттер үшін тиімсіз деп есептелген және қарастыруға қабылданбаған. Ламивудин трансплантацияға дейін және соның барысында қабылданған бақыланбайтын зерттеулерде В гепатиті вирусының ДНҚ тиімді басылуы және АЛТ қалыпқа келуі көрсетілген. Егер ламивудинмен емдеу трансплантациядан кейін де жалғасса, В гепатиті вирусымен имплантаттың қайта жұқтыру қаупінің төмендеуі болған, HBsAg сероконверсиясы артқан және тіршілікке қабілеттіліктің бір жылдық деңгейі 76-100 %-ға жеткен.

Қатар жүретін иммунодепрессия салдарынан 52 апта емдегеннен кейін YMDD HBV мутантының пайда болу қарқыны иммунокомпетентті СВГ пациенттермен салыстырғанда (14 %-32 %) бауыр трансплантациясы бар популяцияда жоғары болған (36 %-64 %).

Бауырдың декомпенсацияланған зақымдалуы немесе қайталанатын В гепатиті вирусы бар қырық пациент (HBeAg бойынша серопозитивті және серонегативті) бауырды ауыстырып салғаннан және YMDD мутациясынан кейін NUC20904 зерттеудің ашық тобына кіргізілген. Дипивоксил адефовир қосымшасы күніне бір рет 10 мг дозада ламивудинді 100 мг дозада 52 апта бойы ұзақ қабылдаумен В гепатиті вирусының ДНҚ $4,6 \log_{10}$ копий/мл дейін орташа төмендеуіне әкелді. Бауыр функциясының жақсаруы бір жыл емдегеннен кейін анықталған. Вирус супрессиясының бұл дәрежесі 104 аптаға дейін емдеудің екінші жылы ішінде біріктіріп емдеумен демелген, көптеген пациенттерде бауыр функциясы маркерлері жақсарған және клиникалық жақсару белгілері байқалуы жалғасқан.

Дамыған фиброзы немесе бауыр циррозы бар СВГ пациенттер тәжірибесі

Клиникалық компенсацияланған созылмалы В гепатиті бар және гистологиялық расталған фиброзы немесе бауыр циррозы бар 651 пациенттің плацебо бақыланатын зерттеуінде ламивудинмен емдеу (орташа ұзақтығы 32 ай) жалпы алғанда Чайльд-Пью шкаласы бойынша индексі жоғары (15/436 немесе 3,4 % қарсы 19/215 немесе 8,8 %, $p=0,023$) немесе үдемелі гепатоцеллюлярлық карциномасы бар (17/436 немесе 3,9 % қарсы 16/215 немесе 7,4 %, $p=0,047$) пациенттер арақатынасын елеулі қысқарта отырып, аурудың үдеу жылдамдығын (ламивудин үшін 34/436 немесе 7,8 % қарсы плацебо үшін 38/215 немесе 17,7 %, $p=0,001$) елеулі төмендетті. Ламивудин тобында аурудың даму жылдамдығы YMDD HBV ДНҚ мутациясы (11/221 немесе 5 %) табылмаған субъектілермен салыстырғанда YMDD HBV 1 ДНҚ (23/209 немесе 11 %) мутациясы табылған субъектілерде жоғары болды. Алайда, YMDD бар пациенттерде аурудың үдеуі плацебо тобында аурудың дамуына қарағанда ламивудин тобында төмен болды (23/209 немесе 11 % қарсы 38/214 немесе 18 % тиісінше). Расталған HBeAg сероконверсиясы ламивудинмен емделген пациенттердің 47 %-ында (118/252) байқалған және ламивудин қабылдаған пациенттерде В гепатиті вирусының ДНҚ 93 %-ында (320/345) зерттеу кезінде теріс болған (VERSANT [I нұсқа], bДНҚ анықтау. LLOD $<0,7$ Мэкв/мл).

Балалар мен жасөспірімдердегі тәжірибе: ламивудинді 2-ден 17 жасқа дейінгі балаларда 286 пациенттің плацебо-бақыланатын зерттеуінде компенсацияланған СВГ бар балалар мен жасөспірімдер қабылдаған. Бұл популяция бастапқыда В гепатитінің

белсенділігі ең төмен балалардан құралған. Күніне бір рет 3 мг/кг дозаны (күнделікті ең жоғары 100 мг-ге дейін) 2-11 жастағы балалар қабылдаған, ал күніне бір рет 100 мг дозаны 12 жастағы және одан жоғары жасөспірімдер қабылдаған. Бұл дозаның қажеттілігі негізделуі тиіс. HBeAg сероконверсиясы жылдамдығының айырмашылығы (HBeAg және HBeAb анықталуымен В гепатиті вирусының ДНҚ тапшылығы) плацебо мен ламивудин арасында аталған популяцияда статистикалық маңызды болмаған (бір жылдан кейін көрсеткіштері 22 % [42/191] ламивудинге қарсы плацебо үшін 13 % [12/95] құраған, $p=0,057$). В гепатиті вирусының YMDD мутациясы жиілігінің деңгейі 24 ай бойы үздіксіз емделген пациенттерде 19 %-дан 52-аптада 45 %-ға дейінгі шекте ересектерде бақыланатын деңгейге ұқсас болған.

Қолданылуы

- аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейінің тұрақты жоғарылауымен және белсенді бауыр қабынуы және/немесе фиброзы гистологиялық расталған вирустық репликациясы дәлелденген ересектердегі созылмалы компенсацияланған В гепатитінде. Зеффикс® препаратымен емді бастау генетикалық бөгеті жоғары басқа вирусқа қарсы дәріні қолдануға қол жетпеген немесе тиімсіз болған жағдайда ғана қарастырылуы тиіс (*Фармакодинамикасын қараңыз*).
- ламивудинге айқаспалы резистенттілігі жоқ екінші препаратпен біріктірілімде ересектердегі созылмалы декомпенсацияланған В гепатитінде (*Қолдану тәсілі және дозаларын қараңыз*).

Қолдану тәсілі және дозалары

Зеффикс® препаратымен емдеуді созылмалы В гепатитін емдеуде тәжірибесі бар дәрігер бастауы тиіс.

Пациенттің жай-күйін бүкіл емдеу курсы бойы бақыланып отыруы тиіс. HBeAg және/немесе HBsAg сероконверсиясы жағдайында иммунокомпетентті пациенттерде, сондай-ақ, гепатиттің қайталану белгілерімен расталған емдеу тиімсіз болғанда препаратты тоқтату қарастырылуы мүмкін.

Зеффикс® препаратын тоқтатқан жағдайда пациенттер гепатиттің қайталануына ауық-ауық бақылануы тиіс (*Айрықша нұсқауларын қараңыз*).

Зеффикс® препаратымен емді тоқтату бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттерге ұсынылмайды. Емдеуді тоқтатқаннан кейінгі сероконверсия ұзақтығы туралы деректер шектеулі.

Зеффикс® препараты ресми ұсынымдарға сәйкес тағайындалады.

Зеффикс® препаратын ас ішуге байланыссыз ішке қабылдайды.

Егер пациент таблетка түрін қабылдай алмаса, ішуге арналған ерітінді түріндегі Зеффикс® ұсынылады.

Ересектер

Ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет 100 мг құрайды.

Бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттерде Зеффикс® препараты резистенттілік қаупін төмендету үшін және жедел вирустық супрессияға қол жеткізу үшін ламивудинге айқаспалы резистенттілігі жоқ екінші дәрімен біріктірілімде қабылдануы тиіс.

Емдеу ұзақтығы: оңтайлы емдеу ұзақтығы анықталмаған.

- Циррозсыз HBeAg позитивті созылмалы В гепатиті (СВГ) бар пациенттерде емдеу вирусологиялық қайталану қаупін шектеу үшін немесе HBsAg сероконверсиясына немесе тиімділігі жоғалуына дейін шектеу үшін HBeAg сероконверсиясынан (HBeAb анықталуымен HBeAg және В гепатиті вирусының ДНҚ жоғалуы) кейін кемінде 6-12 ай бойы созылуы тиіс (*Фармакодинамикасын қараңыз*). Сарысулық АЛТ деңгейі, В гепатиті вирусының ДНҚ деңгейі емді тоқтатқаннан кейін қандай да бір ақырғы вирусологиялық қайталануды анықтау үшін ұдайы мониторингіленуі тиіс.

- Циррозсыз HBeAg теріс СВГ (алдыңғы негізгі мутациялар) бар пациенттерде емдеу кемінде HBeAg сероконверсиясына немесе тиімділігі жоғалғанға дейін басталуы тиіс. Емдеу мерзімі ұзартылған кезде таңдалған емді жалғастыру керектігін және ол пациентке қолайлы болуын растау үшін ұдайы қайта баға беруді жүргізу ұсынылады.

- Бауырдың декомпенсацияланған ауруы немесе циррозы бар пациенттерде және бауыры ауыстырылып салынған реципиенттерде емді тоқтату ұсынылмайды. Егер Зеффикс® препаратын қабылдау тоқтатылса, пациенттер гепатиттің жүріп жатқанын дәлелдеу үшін ауық-ауық тексерілуі тиіс.

Клиникалық резистенттілік

Серопозитивті HBeAg немесе серонегативті HBeAg СВГ бар пациенттерде В гепатиті вирусының (HBV) YMDD (метионин тирозин аспартатының аспартаты) мутациясының дамуы В гепатиті вирусының ДНҚ деңгейінің және емдеуге дейінгі деңгеймен салыстырғанда АЛТ деңгейінің жоғарылауымен көрінетін ламивудинге емдік жауабының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Ламивудинді монотерапия ретінде қабылдайтын пациенттерде егер сарысудағы В гепатиті вирусының ДНҚ 24 апта емдеген кезде немесе одан кейін анықталатын болып қалса, қайталану қаупін азайту үшін емдеу сызбасын өзгертуді ойластыру керек. В гепатиті вирусының YMDD мутациясы бар пациенттерде ламивудинге айқаспалы резистенттілігі жоқ балама дәрісін қосуды қарастыру керек.

Пациенттердің ерекше популяциясы

Бүйрек жеткіліксіздігі

Сарысудағы ламивудиннің экспозициясы (AUC) орташадан ауыр ауырлық дәрежесіне дейінгі бүйрек жеткіліксіздігі нашарлағанда артады.

Креатинин клиренсі 50 мл/мин төмен пациенттерде препарат дозасын төмендету керек. Егер тәулігіне 100 мг-ден төмен доза қажет болса Зеффикс® препаратын ішуге арналған ерітінді түрінде қолдану керек (2-кестені қараңыз)

2-кесте: Бүйрек клиренсі төмен пациенттердегі Зеффикс® дозасы.

Креатинин клиренсі, мл/мин	Зеффикс®, ішуге арналған ерітіндінің бірінші дозасы*	Демеуші доза, күніне 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)

*Құрамында 5 мг ламивудин бар ішуге арналған Зеффикс® ерітіндісі

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 дозаны қосымша түзету қажет болмайтынын көрсетті.

Бауыр жеткіліксіздігі

Трансплантация күтіліп жатқан терминальді сатысын қоса, бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерден алынған мәліметтер фармакокинетикалық тұрғыдан ламивудиннің бауыр функциясына болар-болмас әсер ететінін көрсетеді.

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

Егде жастағылар

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

Балалар

Зеффикс® препаратын балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Фармакокинетика мен фармакодинамика бөлімдерінде сипатталған, қазіргі кезде қол жетімді деректерді дозалау жөніндегі ұсынымдар ретінде қарастырмау керек.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулерде созылмалы В гепатиті бар пациенттерде ламивудиннің жақсы көтерімділігі анықталды. Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары плацебо тағайындаған кезде алынған деректермен салыстырмалы болды (АЛТ және креатинфосфокиназа жоғарылауынан басқа). Анағұрлым жиі кездесетін жағымсыз әсерлер дімкәстік пен қажу, респираторлық жолы инфекциясы, бас ауыруы, іштің ауыруы және жайсыздық, жүрек айнуы, құсу және диарея болды.

<i>ОЖЖ тарапынан болған бұзылулар</i>	
- жиі	дімкәстәнү және қажу, бас ауыруы
<i>Инфекциялар</i>	
- жиі	респираторлық жолдың инфекциялары
<i>Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар</i>	
- жиі	іштің ауыруы және жайсыздық жүрек айнуы, құсу, диарея
<i>Гепатобилиарлық жүйе бұзылулары</i>	
-өте жиі	АЛТ жоғарылауы
Сарысулық АЛТ жоғарылауы бойынша бастапқы анықталған гепатиттің асқынуы ламивудинмен емдеген кезде және оны кейінгі тоқтатқан кезде байқалған. Көп жағдайлар өздігінен өткен, өлімге әкелетін жағдайлар өте сирек болған.	
- жиі	креатинфосфокиназа (КФК) деңгейінің жоғарылауы
<i>Қан бұзылулары және лимфа түйіндерінің зақымдалулары</i>	
- белгісіз	тромбоцитопения
<i>Метаболизм бұзылуы және тамақтану бұзылыстары</i>	
- өте сирек	сүт қышқылды ацидоз

<i>Иммун жүйесінің бұзылулары</i>	
- сирек	ангионевроздық ісіну
<i>Терінің және теріасты шелмайы бұзылулары</i>	
- жиі	бөртпе, қызару
<i>қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндердің бұзылулары</i>	
- жиі	миалгия мен құрысуларды қоса бұлшықет бұзылулары
- белгісіз	рабдомиолиз

Пациенттердің ерекше популяциялары

Панкреатит пен шеткері нейропатия (парестезия) жағдайлары белгіленген, бірақ олардың Зеффикс® препаратымен қабылдау арасындағы байланысы анықталған жоқ; ламивудин қабылдаған созылмалы гепатиті бар пациенттер мен плацебо қабылдаған пациенттер арасындағы жағымсыз әсерлер деректерінің сандық арақатынасының айырмашылығы анықталған жоқ.

Болуы мүмкін жағымсыз әсерлері туралы хабарламалар

Бауырдың декомпенсацияланған жеткіліксіздігі дамыған кезде ВГВ бар пациенттерде осындай жағымсыз әсерлер туралы жеке хабарламалар бар, алайда бұл асқынулардың Зеффикс® препаратын қабылдаумен байланысын растайтын мәліметтер жоқ.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ламивудинге немесе препараттың кез-келген басқа компонентіне белгілі аса жоғары сезімталдық
- кладрибинмен біріктіріп
- жүктіліктің I триместрі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге

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

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Зеффикс® препаратының 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, осылайша, Зеффикс® препаратының негізгі шығарылу механизмі органикалық катиондар тасымалдау жүйесі арқылы белсенді бүйрек секрециясы болып табылатын препараттармен, мысалы, триметоприммен өзара әрекеттесу мүмкіндігін ескеру керек. Басқа препараттар (ранитидин, циметидин) организмнен жоғарыда көрсетілген механизмнің жәрдемімен тек ішінара ғана шығарылады және Зеффикс® препаратымен өзара әрекеттеспейді.

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

Триметоприм/сульфаметоксазолды (160 мг/800 мг) бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы ламивудин концентрациясын шамамен 40% арттырады. Ламивудин триметоприм/сульфаметоксазол фармакокинетикасына әсер етпейді. Бүйрек жеткіліксіздігі болмағанда Зеффикс® препаратының дозасын төмендету қажет емес. Зеффикс® препараты мен зидовудинді бір мезгілде қолданған кезде зидовудиннің C_{max} (28%-ға) артқаны байқалады, бұл ретте AUC елеулі өзгеріске ұшырамайды. Зидовудин ламивудиннің фармакокинетикасына әсер етпейді.

Зеффикс® препаратын α -интерферонмен, сондай-ақ иммунодепрессанттармен (мысалы, А циклоспоринмен) біріктірген кезде фармакокинетикалық өзара әрекеттесу байқалмайды, алайда осы өзара әрекеттесу бойынша формальді зерттеулер жүргізілген жоқ.

Зеффикс® препаратын және зальцитабинді/эмтрицитабинді бір мезгілде тағайындаған кезде алғашқысы соңғысының жасушаішілік фосфорлануын тежеуі мүмкін, осыған байланысты бұл біріктірілімі ұсынылмайды.

Эмтрицитабин

Ұқсастығы болғандықтан, Зеффикс® препаратын эмтрицитабин сияқты, цитидиннің басқа аналогтарымен бір мезгілде қабылдамау керек. Бұдан өзге, Зеффикс® препаратын құрамында ламивудин бар басқа дәрілік заттармен бірге қабылдамау керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Кладрибин

In vitro, ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын тежейді, мұның клиникалық жағдайларда біріктірілген кезде кладрибин тиімділігінің жойылу қаупіне алып келу ықтималдығы зор. Кейбір клиникалық мәліметтер де ламивудиннің кладрибинмен өзара әрекеттесуі мүмкіндігін растап отыр.

Айрықша нұсқаулар

Гепатиттің өршуі

Емдеу кезіндегі өршуі

Созылмалы В гепатиті кезінде өздігінен болатын өршулер айтарлықтай кең таралған құбылыс болып табылады және қан сарысуындағы АЛТ қысқа мерзімге жоғарылауымен сипатталады. Вирусқа қарсы ем басталғаннан кейін, кейбір пациенттерде қан сарысуындағы АЛТ жоғарылауы мүмкін, ал бұл кезде қан сарысуындағы HBV ДНҚ деңгейі төмендейді. Бауырдың компенсацияланған ауруы бар пациенттерде, қан сарысуындағы АЛТ деңгейінің мұндай жоғарылауы, әдетте, қан сарысуындағы билирубин концентрациясының жоғарылауымен немесе бауыр декомпенсациясы белгілерімен қатар жүрмейді. Ламивудинге сезімталдығы төмен HBV вирустық субпопуляциялары (HBV YMDD-мутациясы) ауқымды емдеу кезінде анықталды. Кейбір пациенттерде HBV YMDD-мутациясының дамуы гепатиттің өршуіне алып келуі мүмкін; ең алдымен қан сарысуындағы АЛТ деңгейінің жоғарылағаны және HBV ДНҚ қайтадан туындағаны анықталды (*Қолдану тәсілі және дозалары* бөлімін қараңыз). HBV YMDD-мутациясы бар пациенттерде ламивудинге айқаспалы төзімділіксіз екінші агентті қосуды қарастыру керек (*Фармакодинамикасы* бөлімін қараңыз).

Емдеуді тоқтатқаннан кейінгі өршуі

Гепатиттің өршуі гепатитті емдеуді тоқтатқан пациенттерде байқалады, оларда әдетте, қан сарысуындағы АЛТ деңгейінің жоғарылауы және HBV ДНҚ қайтадан туындағаны

анықталады. Белсенді емес қадағалаушы ем жүргізілетін бақыланатын III фазадағы зерттеулерде, қосымша, АЛТ деңгейі жоғарылауын (негізгісі 3 еседен артық) емдеуден кейінгі ауруға шалдығу плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда (8 %), ламивудинді қабылдаған (21 %) пациенттерде жоғары болған. Алайда, кейіннен билирубиннің жоғарылауымен байланысты ем қабылдаған пациенттердің үлесі, төмендеді және екі топта да бірдей болды (*Фармакодинамикасы* бөліміндегі 3 кестені қараңыз). Ламивудинді қабылдаған пациенттер үшін, кейінгі емдеу кезінде АЛТ жоғарылауы негізінен, кейінгі емдеудің 8-12 аптасында орын алды. Оқиғалардың көпшілігі өздігінен шектеліп отырды, алайда өліммен аяқталған бірнеше жағдай байқалды. Зеффикс® препаратын қабылдауды тоқтатқан жағдайда, клиникалық тұрғыдан, пациенттердің мезгіл-мезгіл, кемінде 4 айдай клиникалық мониторингтен және қан сарысуының талдауы арқылы бауырдың функционалдық тестілерінен (АЛТ және билирубин деңгейі) өтіп тұруы тиіс екендігі көрсетілді.

Бауырдың декомпенсацияланған циррозы бар пациенттердегі өрісуі

Трансплантат реципиенттері мен декомпенсацияланған циррозы бар пациенттерде белсенді вирустық репликацияның қаупі жоғары. Аталған пациенттердегі бауырдың маргинальді функциясына байланысты, ламивудинді қабылдауды тоқтатқаннан кейін немесе оның тиімділігінің төмендеуі аясында гепатиттің қайта басталуы емдеу кезіндегі күрделі, және тіпті өлімге соқтыратын декомпенсацияларды тудыруы мүмкін. Ондай пациенттер емдеу кезінде (кемінде, ай сайын), тіпті егер емдеу кез-келген себеппен тоқтатылса да, емдеуден кейін кемінде 6 ай бойы, В гепатитімен, бауыр және бүйрек функциясымен, және вирусқа қарсы жауапқа байланысты клиникалық, вирусологиялық және серологиялық көрсеткіштердің мониторингінде болуы тиіс. Мониторингілеу үшін зертханалық көрсеткіштерге (кемінде) қан сарысуындағы АЛТ, билирубин, альбумин, қандағы мочевино азоты, креатинин және вирусологиялық статус: мүмкіндігінше HBV антиген/антиденесі және қан сарысуындағы HBV ДНҚ концентрациялары кірісітірілуі тиіс. Емдеу кезінде немесе емдеуден кейін бауыр жеткіліксіздігінің белгілерін бастан өткерген пациенттерді қажеттілігіне қарай, жиірек бақылау керек.

Емдеуден кейін қайталанатын гепатит туралы дәлел келтірген пациенттер үшін, ламивудинмен қайта емдеудің артықшылықтары туралы мәліметтер жеткіліксіз.

Митохондрий дисфункциясы

Нуклеозидтер мен нуклеотид аналогтары митохондрий зақымдалуының түрлі дәрежесін тудыратындығы *in vitro* және *in vivo* білінді. Нуклеозид аналогтарының әсеріне *in utero* және/немесе босанғаннан кейін ұшыраған сәбилерде митохондрий дисфункциясы жағдайлары болды. Негізгі байқалған жағымсыз құбылыстар гематологиялық бұзылыстар (анемия, нейтропения), метаболизмдік бұзылыстар (гиперлипаземия) болды. Кейбір кеш басталатын неврологиялық бұзылулар байқалды (гипертония, құрысулар, аномалиялы мінез-құлық). Неврологиялық бұзылулар уақытша немесе тұрақты болуы мүмкін. Нуклеозидтер мен нуклеозидтер аналогтарының әсеріне *in utero* ұшыраған кез-келген сәби клиникалық және зертханалық қадағалауда болуы және белгілері немесе симптомдары сәйкес келген жағдайда, митохондрий дисфункциясының болуы мүмкіндігіне толығымен тексеруден өтуі тиіс.

Дельта-гепатит және С гепатиті

Ламивудиннің, дельта гепатитін немесе С гепатитін ко-жұқтырған пациенттердегі тиімділігі анықталмаған, сондықтан препаратты сақтықпен қабылдау керек.

Иммуносупрессиялық ем

Ламивудинді HBeAg теріс (түбегейлі мутация) пациенттерде және, бір мезгілде иммуносупрессивті режимді қабылдап жүрген, соның ішінде обыр кезінде химиотерапия қабылдап жүрген пациенттерді емдеу үшін пайдалану жөніндегі мәліметтер шектеулі. Мұндай пациенттерде ламивудинді сақ болып қабылдау керек.

Мониторинг

Зеффикс® препаратымен емдеу кезінде пациенттер жүйелі түрде тексеруден өтіп тұруы тиіс. Қан сарысуындағы АЛТ деңгейі мен HBV ДНҚ оң HBeAg бар пациенттерде 3 ай аралықпен тексеріп отыру керек, HBeAg деңгейін әр 6 ай сайын тексеру керек.

АИТВ ко-жұқтыру

АИТВ ко-жұқтыру және қазіргі кезде ламивудинмен немесе ламивудин-зидовудин біріктірілімімен емделіп жүрген, немесе емделуді жоспарлап жүрген пациенттерді емдеу үшін, ламивудиннің АИТВ инфекциясын емдеу үшін тағайындалған дозасы (әдетте басқа ретровирусқа қарсы препараттармен біріктіріп күніне екі рет / 150 мг) сақталуы тиіс. АИТВ ко – жұқтыру, ретровирусқа қарсы емдеуді қажет етпейтін пациенттер үшін, созылмалы В гепатитін емдеу үшін тек ламивудинді пайдаланғанда АИТВ мутациясының қаупі бар.

В гепатитінің берілуі

Ламивудинмен ем қабылдап жүрген жүкті әйелдерде В гепатитінің анасынан шаранаға берілетіндігі жөнінде ақпарат жоқ. В гепатиті вирусын емдеуге арналған ұсынылған стандартты емшаралар кезінде балаларды иммунизациялау қажет.

Пациенттер ламивудинмен емдеудің В гепатиті вирусының басқаларға берілу қаупін азайтатындығына дәлелдердің жоқтығынан хабардар болуы тиіс, сондықтан сәйкесінше шараларды қолдануды жалғастыра беру қажет.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Зеффикс® препаратын құрамында ламивудин немесе эмтрицитабин бар басқа дәрілік препараттармен бірге қабылдамаған дұрыс (*Дәрілермен өзара әрекеттесуі* бөлімін қараңыз).

Ламивудинді кладрибинмен үйлестіру ұсынылмайды (*Дәрілермен өзара әрекеттесуі* бөлімін қараңыз).

Фертильділігі

Қолда бар мәліметтер ламивудиннің ерлердегі немесе әйелдердегі фертильділікке қандай-да бір әсерін анықтап берген жоқ.

Жүктілік

Реестрдегі жүктілердің антиретровирусты препараттарды қабылдау жағдайларында, Ламивудинді қолданудың қауіпсіздігі препаратты жүктілік уақытында және босанудан кейінгі кезеңде қабылдаған 11000 –нан астам әйелдерде бағаланды.

Бұл әйелдердің 1 %-дан азы Ламивудинді В гепатиті вирусын емдеу үшін қабылдаған, сонымен бірге әйелдердің көпшілігі АИТВ-инфекциясын емдеу үшін, оның ішінде басқа антиретровирусты препараттармен біріктірілімде Ламивудиннің жоғары дозаларын қабылдаған.

Реестрде сипатталған жүктілердің антиретровирусты препараттарды қабылдау жағдайлары негізгі еммен салыстырғанда Ламивудинді қабылдағаннан кейінгі күрделі туа біткен ақаулар қаупінің артуын көрсетпеді.

Алайда жүкті әйелдерде адекватты клиникалық сынақтар жүргізілмеуіне байланысты Ламивудинді пайдаланудың қауіпсіздігі расталмаған.

Ламивудин плацента арқылы өтеді. Ламивудиннің жаңа туған нәрестелердің туған кездегі қан сарысуындағы концентрациясы анасының қан сарысуындағы және кіндік қанындағымен бірдей.

Зеффикс® препаратын жүктіліктің алғашқы триместрінде тағайындау ұсынылмайды. Егер анасы үшін күтілетін пайдасы шарана үшін ықтималды қауіптен асатын болса, Зеффикс® препаратын жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде қолдануға болады.

Егер жүктілік Зеффикс® препаратымен емделу кезінде басталса, онда препаратты тоқтатқаннан кейін В гепатиті асқынуының дамуы мүмкін екендігін есте ұстаған жөн.

Лактация кезеңі

АИТВ кезінде ем қабылдаған 200-ден астам жұптарды анасы мен балаларды негізге алғанда, емізу кезінде Ламивудиннің қан сарысуындағы концентрациясы, өте төмен болды (аналарының сарысудағы концентрациясының 4 %-ынан азы) және 24 аптаға жеткен сәбилерді емізген кезде біртіндеп төмендей түскен. Бала емізген кезде ламивудиннің өте төмен мөлшері беріледі, және сондықтан да, ең алдымен, вирусқа қарсы қолайсыз әсер беретін экспозициясына алып келеді. Егер жаңа туған нәрестеде туғаннан бастап В гепатитінің алдын алу талапқа сай реттелсе, аналардағы гепатит бала емізуге қарсы көрсетілім болып табылмайды, сондай-ақ, емшек сүтіндегі ламивудиннің төмен концентрациясы емшек еметін сәбилерде жағымсыз реакцияларға алып келетіндігіне дәлелдер жоқ.

Осылайша, ламивудинді қабылдап жүрген бала емізетін аналарда бала емізу тек, егер анасы үшін күтілетін пайдасы шарана үшін ықтимал қауіптен әлдеқайда асатын болса ғана қарастыруға болады.

Бала емізуді тоқтату немесе емдеуді тоқтату туралы шешімді бала емізудің пайдасы мен бала емізетін ананы емдеудің пайдасына баға беруге қарай қабылдау керек.

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

Препараттың жағымсыз әсерлерін (дімкәстану және шаршау) ескере отырып, автокөлік және қауіптілігі зор басқа механизмдерді басқару кезінде сақтық таныту керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: адамдарда жедел артық дозалануы жөніндегі деректер шектеулі. Артық дозалануының спецификалық симптомдары мен белгілері жоқ.

Емі: 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

Қосарлы баспалы лакталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 14 таблеткадан. 1 немесе 2 пішінді қаптамадан медициналық

қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Препаратты жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
(189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland)

Қаптаушы

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
(189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland)

Тіркеу куәлігінің иесі

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

Зеффикс «ViiV Healthcare UK Limited» компаниясының тіркелген тауарлық 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 нөмірі: +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 сайтынан да қараңыз