

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### ЗЕФФІКС™ (ZEFFIX )

#### **Склад:**

*діюча речовина:* ламівудин;

1 таблетка містить 100 мг ламівудину;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, оболонка YS-1R-17307-A (гіпромелоза, титану діоксид Е 171, оксид заліза жовтий синтетичний Е 172, оксид заліза червоний синтетичний Е 172, макрогол 400, полісорбат 80).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антивірусні препарати для системного застосування.

Код АТС J05A F05.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Хронічний вірусний гепатит В на фоні реплікації вірусу гепатиту В (ВГВ).

##### **Протипоказання.**

Зеффікс протипоказаний при підвищеній чутливості до ламівудину або до інших компонентів препарату.

##### **Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі та діти віком 12 років і старше:* рекомендованою дозою Зеффіксу є 100 мг 1 раз на день.

*Діти від 2 до 11 років:* рекомендована доза – 3 мг/кг 1 раз на добу; максимально – до 100 мг на добу (рекомендовано призначати у вигляді розчину для перорального застосування).

Застосування препарату дітям можливе, якщо очікуваний терапевтичний ефект перевищує ризик розвитку побічних реакцій.

*Діти віком до 2 років:* на сьогодні недостатньо даних, щоб рекомендувати препарат цій віковій групі пацієнтів.

У дітей, а також у пацієнтів, які не можуть вживати таблетки, рекомендується застосовувати Зеффікс у формі розчину для перорального застосування.

Препарат приймається незалежно від вживання їжі. Таблетку ковтають цілою, запиваючи водою.

Під час лікування слід обов'язково контролювати дотримання пацієнтами режиму терапії.

Припинення лікування Зеффіксом можливе у пацієнтів з нормальними показниками імунітету після досягнення сероконверсії HbeAg та HbsAg. Питання про відміну лікування слід розглянути також у випадку неефективності лікування, яке проявляється рецидивом гепатиту.

Після припинення терапії Зеффіксом рекомендується динамічне спостереження за пацієнтами з метою своєчасного виявлення можливого рецидиву захворювання.

У пацієнтів з декомпенсованою стадією захворювання печінки припиняти лікування не рекомендується. На сьогодні існують обмежені дані про підтримання сероконверсії протягом тривалого часу після припинення терапії Зеффіксом.

##### **Ниркова недостатність**

У пацієнтів з помірною та тяжкою нирковою недостатністю рівень ламівудину в сироватці крові зростає через зниження ниркового кліренсу. У зв'язку з цим хворим з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв дозу слід зменшити.

При необхідності застосування дози менше 100 мг слід застосовувати Зеффікс у вигляді розчину для

перорального застосування (ламівудин 5 мг/мл).

Дітям з нирковою недостатністю дозу знижують у тій же пропорції (див. таблиці 1,2).

Таблиця 1. Дозування для дорослих і дітей віком старше 12 років

Кліренс креатиніну, мл/хв.	Початкова доза Зеффіксу	Підтримуюча доза Зеффіксу
Від 30 до 50	20 мл (100 мг)	10 мл (50 мг)
Від 15 до 30	20 мл (100 мг)	5 мл (25 мг)
Від 5 до 15	7 мл (35 мг)	3 мл (15 мг)
<5	7 мл (35 мг)	2 мл (10 мг)

Таблиця 2. Дозування для дітей віком від 2 до 11 років

Кліренс креатиніну, мл/хв.	Початкова доза Зеффіксу	Підтримуюча доза Зеффіксу
Від 30 до 50	3 мг/кг	1,5 мг/кг
Від 15 до 30	3 мг/кг	0,75 мг/кг
Від 5 до 15	1 мг/кг	0,45 мг/кг
<5	1 мг/кг	0,3 мг/кг

За даними, отриманими при лікуванні пацієнтів, які знаходились на переривчастому гемодіалізі (до 4 годин 2-3 рази на тиждень), після початкового зменшення дози ламівудину відповідно до кліренсу креатиніну далі зменшувати дозу препарату на період гемодіалізу немає потреби.

#### Печінкова недостатність

За даними, отриманими при лікуванні пацієнтів з печінковою недостатністю, включаючи термінальні стадії у хворих перед трансплантацією печінки, порушення функції печінки суттєво не впливає на фармакокінетику ламівудину, тому зменшувати дозу цієї групі хворих потреби немає, якщо тільки печінкова недостатність не супроводжується нирковою недостатністю.

#### **Побічні реакції.**

Під час клінічних досліджень хворих на хронічний гепатит В ламівудин переносився добре. Частота побічних ефектів і змін лабораторних показників (за винятком підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та креатинфосфокінази (КФК) при прийомі Зеффіксу була подібна до такої при прийомі плацебо (див. таблицю 3). Найпоширеніші: нездужання та швидка стомлюваність, інфекції дихальних шляхів, головний біль, дискомфорт та біль у черевній порожнині, нудота, блювання та діарея.

Таблиця 3

Побічна дія	Дані інтегрованих клінічних досліджень, III фаза	
	Плацебо (n=200)	Зеффікс 100 мг (n=416)
Нездужання та втомлюваність	28 %	26 %
Інфекції дихальних шляхів	17 %	19 %
Головний біль	21 %	22 %
Дискомфорт та біль у черевній порожнині	17 %	15 %
Нудота та блювання	17 %	16 %
Діарея	12 %	14 %
Підвищення рівня АЛТ під час лікування*	13 %	13 %
Підвищення рівня АЛТ після лікування**	8 %	19 %
Підвищення рівня КФК*	5 %	9 %

\* відсоток пацієнтів з показниками лабораторних порушень III та IV ступеня під час лікування.

\*\* відсоток пацієнтів з показниками збільшення рівня АЛТ III та IV ступеня після лікування.

Побічні реакції, описані нижче, класифіковані за органам і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення стосується лише тих побічних дій, які щонайменше, можливо, пов'язані із застосуванням Зеффіксу. Застосовується така класифікація: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

#### *Гепатобіліарні порушення*

Дуже часто: підвищення рівня АЛТ.

Підвищення рівня АЛТ частіше виникало після лікування Зеффіксом, ніж у групі, що приймала плацебо. Слід відзначити, однак, що у контрольованих клінічних дослідженнях, у яких приймали участь пацієнти з компенсованою функцією печінки, між групами, що приймали Зеффікс та групами, що приймали плацебо, не було суттєвих розбіжностей у частоті посттерапевтичного клінічно значущого підвищення рівня АЛТ, що супроводжувалося підвищенням рівня білірубину та/або ознаками печінкової недостатності. Зв'язок між цими проявами рецидиву гепатиту з лікуванням Зеффіксом або з попередніми хворобами не встановлений.

#### *Скелетно-м'язова система та сполучна тканина*

Часто: підвищення рівня КФК.

#### *Постмаркетингові дані*

Додатково до побічних дій, про які були повідомлення під час клінічних досліджень, під час післяреєстраційного спостереження були ідентифіковані такі побічні дії:

#### *Кров та лімфатичні система*

Дуже рідко: тромбоцитопенія.

#### *Скелетно-м'язова система та сполучна тканина*

Дуже рідко: м'язові розлади, включаючи міальгії, судоми, рабдоміоліз.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів фіксувались випадки панкреатиту та периферичної нейропатії (або парестезії), але чіткого взаємозв'язку з лікуванням ламівудином встановлено не було. У хворих на хронічний гепатит В не спостерігалось відмінностей у частоті вищезазначених ефектів порівняно з плацебо-групою.

Щодо пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які отримували комбіновану терапію аналогами нуклеозидів, повідомлялося про випадки лактатацидозу, що зазвичай супроводжувалися тяжкою гепатомегалією та жировою дистрофією печінки. Є окремі повідомлення про випадки таких побічних ефектів у пацієнтів з хронічним гепатитом В у стадії декомпенсації, однак взаємозв'язку цих проявів із застосуванням Зеффіксу не встановлено.

#### **Передозування.**

При вивченні гострої токсичності у дослідях на тваринах застосування ламівудину у дуже високих дозах не мало токсичного впливу на жоден орган. Відомості про наслідки гострого передозування у людей обмежені. Летальних випадків не зафіксовано, стан усіх пацієнтів нормалізувався. Специфічних ознак та симптомів передозування не виявлено.

У разі передозування рекомендується контролювати стан хворого та проводити стандартну підтримуючу терапію. З огляду на те, що ламівудин діалізується, можна застосовувати безперервний гемодіаліз, однак спеціальні дослідження не проводилися.

#### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Існують обмежені дані щодо безпечності застосування ламівудину під час вагітності. Дослідження показали, що ламівудин проникає через плаценту. Концентрації ламівудину у сироватці крові новонароджених у момент народження були такими ж, як у сироватці крові матері та пуповинній крові.

Застосування ламівудину під час вагітності можливе лише тоді, коли очікувана користь для матері буде перевищувати можливий ризик для плода. Хоча результати дослідів на тваринах не завжди прогностичні для людини, дані досліджень у кролів дозволяють припустити можливий ризик

мимовільного абортів на ранніх стадіях вагітності. Тому призначення Зеффіксу під час I триместру вагітності не рекомендується.

Якщо вагітність настала під час лікування Зеффіксом, слід мати на увазі, що після відміни препарату може розвинути заострення гепатиту В.

Після перорального застосування концентрації ламівудину у грудному молоці є аналогічними його концентрації у сироватці крові – 1-8 мкг/мл). Дослідження, проведені на тваринах, дозволяють припустити, що ламівудин, який міститься у грудному молоці, не чинить токсичного впливу на дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні.

**Діти.** Препарат призначають для лікування дітей віком старше 2 років (див розділ «Спосіб застосування та дози»).

Досвіду застосування препарату для лікування дітей віком до 2 років на сьогодні недостатньо, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

### **Особливості застосування.**

Під час лікування Зеффіксом стан пацієнтів має регулярно контролювати лікар з досвідом лікування хронічного гепатиту В.

У разі припинення лікування Зеффіксом або втраті ефективності цього лікування у деяких хворих із хронічним гепатитом В можливі клінічні або лабораторні ознаки рецидиву гепатиту. Заострення гепатиту проявлялося у першу чергу підвищенням рівня АЛТ в сироватці крові, а також повторною появою вірусної ДНК. У більшості випадків ці явища проходять без лікування. Летальні випадки спостерігаються рідко; причинний зв'язок із припиненням лікування ламівудином невідомий.

Після припинення лікування Зеффіксом пацієнти мають перебувати під наглядом щонайменше 4 місяці для виявлення ознак рецидиву гепатиту шляхом клінічного обстеження та оцінки рівня печінкових функціональних тестів (АЛТ та білірубину) з наступним динамічним спостереженням згідно з клінічним станом. Даних щодо повторного призначення Зеффіксу хворим, у яких розвинувся рецидив гепатиту В, недостатньо.

Після завершення лікування Зеффіксом хворих слід періодично обстежувати клінічно та контролювати показники функціональних печінкових тестів (рівень АЛТ та білірубину) протягом принаймні 4 місяців для виявлення ознак заострення гепатиту, а потім – залежно від клінічної необхідності. Відносно виникнення після лікування рецидиву гепатиту даних про ефективність поновлення лікування Зеффіксом недостатньо.

У пацієнтів з помірною та тяжкою патологією нирок концентрації ламівудину у плазмі крові зростають внаслідок зниження ниркового кліренсу, тому у пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв. дозу необхідно зменшити (див. «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти, які перенесли трансплантацію, та хворі з пізніми стадіями захворювання печінки більш схильні до активної реплікації вірусу. Враховуючи вкрай низьку функцію печінки у таких пацієнтів, реактивація гепатиту після відміни ламівудину або втраті ефективності лікування може призвести до тяжкої або навіть летальної декомпенсації. Для таких хворих рекомендується моніторинг показників гепатиту В, функції печінки та нирок і протівірусної ефективності лікування. Якщо лікування з будь-якої причини припиняють, рекомендується спостерігати пацієнтів протягом принаймні 6 місяців після відміни терапії. Хворих з ознаками печінкової недостатності під час або після лікування при необхідності слід обстежувати частіше.

Дані про застосування ламівудину у пацієнтів, які одночасно отримують імуносупресивну терапію, включаючи хіміотерапію онкологічних захворювань, обмежені.

Встановлено, що у результаті тривалої терапії з'являються субпопуляції вірусу гепатиту В (різновид YMDD) зі зниженою чутливістю до ламівудину. У деяких випадках цей різновид може викликати рецидив гепатиту.

При лікуванні пацієнтів із сумісною інфекцією ВІЛ та ВГВ, які отримують або отримуватимуть антиретровірусну терапію, до складу якої входить ламівудин, необхідно підтримувати дозу ламівудину, призначену для лікування ВІЛ-інфекції.

На сьогодні інформація про вплив ламівудину на трансплацентарну передачу ВГВ відсутня. Рекомендується проводити стандартну процедуру імунізації новонароджених проти гепатиту В. Пацієнтів слід попередити, що лікування ламівудином не зменшує ризик передачі вірусу гепатиту В іншим людям, тому слід дотримуватись відповідних запобіжних заходів.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Дослідження з вивчення впливу ламівудину на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не проводилися. Проте, виходячи з фармакологічних властивостей препарату, будь-якого шкідливого впливу не очікується.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Імовірність метаболічної взаємодії з іншими препаратами незначна, оскільки ламівудин мало метаболізується, незначною мірою зв'язується з білками плазми та практично повністю виводиться нирками у незмінному стані.

Зеффікс виводиться головним чином шляхом активної ниркової секреції. Слід зважати на можливість взаємодії з препаратами, головним шляхом виведення яких є активна ниркова секреція за допомогою системи транспорту органічних катіонів, наприклад, триметопримом. Інші препарати (ранітидин, циметидин) виводяться лише частково цим механізмом, тому у взаємодію з Зеффіксом не вступають.

Препарати, що виділяються головним чином шляхом активного транспорту органічних аніонів або шляхом гломерулярної фільтрації, мають малу імовірність взаємодії з ламівудином.

Одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу у дозі 160 мг/800 мг збільшує концентрацію ламівудину у плазмі приблизно на 40 %. Зеффікс не змінює фармакокінетику триметоприму і сульфаметоксазолу. Однак при відсутності ознак ниркової недостатності змінювати дозу Зеффіксу не треба.

При одночасному застосуванні Зеффіксу та зидовудину фіксується помірне збільшення пікових плазмових концентрацій  $C_{max}$  (28 %) у зидовудину, однак площа під кривою «концентрація-час» суттєво не змінюється. Зидовудин не впливає на фармакокінетику Зеффіксу.

При одночасному застосуванні з альфа-інтерфероном Зеффікс не вступає з ним у фармакокінетичну взаємодію. Не спостерігалось клінічно значущих побічних взаємодій при одночасному застосуванні Зеффіксу із загальноживаними імуносупресантами (наприклад, циклоспорин А), хоча спеціальних дослідів не проводилось.

Зеффікс може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування залцитабіну при одночасному застосуванні цих двох препаратів. Тому Зеффікс не рекомендується призначати у поєднанні із залцитабіном.

### ***Фармакологічні властивості.***

***Фармакодинаміка.*** Ламівудин – антивірусний препарат з високою активністю проти вірусу гепатиту В. Активною формою ламівудину є трифосфат (ТФ) ламівудину, який діє як субстрат для вірусної полімерази вірусу гепатиту В. Подальше утворення вірусної ДНК блокується шляхом інкорпорації ТФ-ламівудину у її ланцюжок. Нормальний метаболізм ДНК клітини ламівудину трифосфат не порушує.

#### ***Фармакокінетика.***

***Абсорбція:*** ламівудин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, і його біодоступність при пероральному застосуванні у дорослих становить 80-85 %. Максимум концентрації у сироватці крові досягається через годину. При терапевтичному рівні доз, тобто 100 мг на день, це становить приблизно 1,1-1,5 мкг/мл та мінімальний рівень – 0,015-0,020 мкг/мл. Застосування ламівудину під час їжі сповільнює час появи піку концентрації у сироватці крові і його рівень (до 47 %). Однак це не впливає на загальний рівень абсорбованого ламівудину (розрахованого на підставі фармакокінетичної кривої «концентрація-час»), тому Зеффікс можна приймати незалежно від вживання їжі.

***Розподіл:*** у терапевтичних дозах фармакокінетична крива ламівудину має лінійний характер, препарат дуже незначною мірою зв'язується з білками. Обмежені дані свідчать, що ламівудин проникає у центральну нервову систему та досягає цереброспінальної рідини. Середнє співвідношення рівнів

