

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
201_ жылғы “_____” _____
№_____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Энтекавир Вива Фарм**

Саудалық атауы

Энтекавир Вива Фарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Энтекавир

Дәрілік түрі

Қабықпен қапталған таблеткалар, 0.5 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – энтекавир 0.5 мг;

қосымша заттар: лактоза моногидраты, микрокристалды целлюлоза, повидон, кросповидон, магний стеараты;

қабығының құрамы: Опадрай ақ ОУ-S-28924 (гипромеллоза, титанның костотығы (E171), полиэтиленгликоль/макрогол).

Сипаттамасы

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, ақ немесе ақ дерлік түсті қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозидтер-кері транскриптаза тежегіштері. Энтекавир.

АТХ коды J05AF10

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі. Ішке қабылдағаннан кейін энтекавир жылдам сіңіріліп, қан плазмасындағы C_{max} 0.5–1.5 сағаттан соң анықталады. Абсолюттік

биожегімділігі анықталған жоқ. Экскрециясының нәтижелері негізінде, биожегімділігі кемінде 70% құрайды. Энтекавирді 0.1-ден 1 мг дейінгі дозада бірнеше рет қабылдағанда C_{max} пен AUC дозасының артуына пропорционал жоғарылауы байқалады. Тепе-теңдік жағдайына 6–10 күн бойы күніне 1 рет қабылдағаннан кейін жетеді, бұл кезде плазмадағы концентрациясы шамамен 2 есе артады. Плазмада тепе-теңдік жағдайындағы C_{max} пен C_{min} 0.5 мг қабылдағанда сәйкесінше 4.2 және 0.3 нг/мл; 1 мг қабылдағанда — 8.2 және 0.5 нг/мл құрады. Энтекавирді 0.5 мг дозада май мөлшері жоғары және төмен тамақпен бірге ішке қабылдағанда, сіңірілуінің аздап кідіргені (тамақпен бірге қабылдағанда — 1–1.5 сағат, аш қарынға қабылдағанда — 0.75 сағат), C_{max} 44–46%-ға төмендегені және AUC 18–20%-ға төмендегені байқалған.

Таралуы. Энтекавирдің бағаланған таралу көлемі организмдегі судың жалпы көлемінен асып түскен, бұл препараттың тіндерге жақсы өтетіндігін көрсетеді. Энтекавирдің ақуыздармен *in vitro* байланысуы шамамен 13 %-ды құрайды.

Метаболизмі мен шығарылуы. Энтекавир CYP450 жүйесі ферменттерінің субстраты, тежегіші немесе индукторы болып табылмайды. ^{14}C таңбалы энтекавирді адамдар мен егеуқұйрықтарға енгізгеннен кейін тотыққан немесе ацетилденген метаболиттері анықталмаған, ал II фазадағы метаболиттері (глюкуронидтер мен сульфаттар) ағзантай мөлшерде анықталған.

Ең жоғарғы деңгейіне жеткеннен кейін энтекавирдің плазмадағы концентрациясы биэкспоненциалды төмендеген, бұл кезде $T_{1/2}$ 128–149 сағатты құраған. Күніне 1 рет қабылдағанда, препарат концентрациясының 2 есе жоғарылауы (жинақталуы) орын алған, яғни, тиімді $T_{1/2}$ шамамен 24 сағатты құраған.

Энтекавир негізінен, бүйрекпен бөлініп шығады, сонымен қатар, тепе-теңдік жағдайында несепте өзгеріссіз күйінде дозасының 62–73%-ы анықталады. Бүйрек клиренсі дозасына тәуелді емес және 360-тан 471 мл/минутқа дейінгі аралықта ауытқып тұрады, бұл препараттың гломерулярлық сүзілісі мен өзекшелік секрециясын білдіреді.

Арнайы популяциялар

Жыныстық және нәсілдік ерекшелік

Әйел және ер жынысты пациенттерде және нәсілдік топтар арасында энтекавирдің фармакокинетикасы бірдей.

Егде жастағылар

Егде жастағы пациенттерде энтекавирдің қисық астындағы ауданы (AUC) жастау адамдармен салыстырғанда, жоғарылау үрдісіне ие (29.3 % -ға артық). Бұл жоғарылауы, ең алдымен, бүйрек функциясының бұзылуларымен және дене салмағының төмендеуімен байланысты болуы ықтимал, сондықтан дозасын түзету қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі

1 мг препаратты бір рет қабылдағаннан кейінгі энтекавирдің фармакокинетикалық қасиеттері - гемодиализ немесе ұзаққа созылатын амбулаториялық перитонеальді диализ (САПД) жүргізілетін пациенттерді қоса, бүйрек бұзылысының таңдаулы дәрежелері бар (В гепатитінің созылмалы инфекциясы жоқ) пациенттерде зерттелді. Зерттеулер креатинин клиренсінің төмендеуі кезінде орын алатын препарат клиренсінің төмендеуін көрсеткен. 1 мг энтекавирді гемодиализге дейін 2 сағат бұрын бір рет қабылдағаннан кейін, осы емшара арқылы 4 сағаттан соң энтекавирдің шамамен 13 %-ы шығарылған. САПД 7 күннен кейін дозасының шамамен 0,3 %-ын шығарған. Энтекавирді гемодиализден кейін қабылдау керек.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер мен дені сау адамдарда энтекавирдің фармакокинетикалық қасиеттері ұқсас, сол себепті, аталған пациенттер үшін дозасын түзету қажет болып саналмайды.

Бауырды ауыстырып қондырудан кейін

Энтекавирдің бауыр трансплантациясын бастан өткерген адамдарға тағайындалған кездегі тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған. Дегенмен, энтекавирдің ВГВ инфекциясы бар, циклоsporин А (n = 5) немесе такролимді (n = 4) тұрақты дозаларында қабылдап жүрген бауыр трансплантанттарының реципиенттеріне тағайындалуын шағын пилоттық зерттеу барысында, энтекавирдің экспозициясы бауыр функциясы қалыпты, дені сау пациенттердегіге қарағанда шамамен 2 есе жоғары болған. Бауыр функциясының өзгеруі аталған пациенттерде энтекавирдің экспозициясының жоғарылауына ықпал еткен. Энтекавир мен циклоsporин А немесе такролим арасындағы фармакокинетикалық өзара әрекеттесу мүмкіндігі ресми түрде бағаланған жоқ. Бауыр функциясына әсер етуге қабілетті иммуносуппрессанттар – циклоsporинді, такролимді қабылдаған немесе қабылдап жүрген – бауыр трансплантантының реципиенттерінің энтекавирді қабылдауына дейін, сондай-ақ, қабылдауы кезінде бауыр функциясы мұқият қадағалануы тиіс.

Фармакодинамикасы

Энтекавир ВГВ - полимеразаға қатысты күшті және селективті белсенділікке ие нуклеозид гуанозиннің аналогы болып табылады. Энтекавир жартылай ыдырау кезеңі - 15 сағаттық белсенді трифосфат (ТФ) түзе отырып, фосфорланады. Энтекавир-ТФ жасушаішілік концентрациясы энтекавирдің жасушадан тыс деңгейімен тікелей байланысты, және препараттың бастапқы «плато» деңгейінен кейін елеулі жинақталуы байқалмайды. Энтекавир-ТФ табиғи деоксигуанозин-ТФ субстратымен бәсекелесуі жолымен вирустық полимеразаның барлық 3 функционалдық белсенділігі тежеледі: (1) В гепатиті вирусы полимеразасының праймингі, (2) прегеномдық РНҚ негативті жіпшесінің кері транскрипциясы және (3) В гепатиті вирусының (ВГВ)ДНҚ позитивті жіпшесінің синтезі. В гепатиті вирусы

полимеразасының энтекавир-ТФ Кі 0.0012 мкМ құрайды. Энтекавир-ТФ Кі 18–40 мкМ жасушалық α , β және δ ДНҚ полимеразаларының әлсіз тежегіші болып табылады. Бұдан өзге, энтекавир-ТФ мен энтекавирдің жоғары концентрацияларында НерG2 жасушаларының митохондрияларындағы γ полимеразасы мен ДНҚ синтезіне қатысты жағымсыз әсерлері байқалмаған.

Қолданылуы

Ересектердегі созылмалы В гепатитінде:

- бауырдың компенсацияланған зақымдануымен және вирустық репликациясы, сарысу трансаминазалары (АЛТ немесе АСТ) деңгейінің жоғарылауы және бауырдағы қабыну үдерісінің және/немесе фиброздың гистологиялық белгілерінде
- бауырдың декомпенсацияланған зақымдануында

Бауыр зақымдануының компенсацияланған және декомпенсацияланған түрлері үшін тағайындалуы нуклеозидтерді қабылдамаған, ламивудин-резистентті В гепатиті бар пациенттерді қоса, ВГВ инфекциясына HBeAg оң және теріс HBeAg бар пациенттерде жүргізілген клиникалық сынақтардың мәліметтеріне негізделеді

Қолдану тәсілі және дозалары

Пациенттің препаратты қабылдауына В гепатитін емдеуде тәжірибесі бар дәрігерлердің қадағалауымен жол беріледі.

Энтекавир Вива Фарм ішке, аш қарында (яғни, тамақтанғаннан кейін кемінде 2 сағаттан соң және келесі ас ішудің алдында кемінде 2 сағат бұрын) қабылданады.

Бауырдың компенсацияланған зақымдануы бар пациенттерде энтекавирдің ұсынылатын дозасы күніне 1 рет 0.5 мг құрайды. Ламивудинге резистентті пациенттерге (яғни, анамнезінде ламивудинмен емдеу аясында сақталып қалған В гепатиті вирусымен виремиясы бар пациенттерге, немесе ламивудинге резистенттілігі расталған пациенттерге) 1 мг энтекавирді күніне 1 рет тағайындау ұсынылады.

Емдеу ұзақтығы

Емдеудің оңтайлы ұзақтығы белгісіз. Емдеуді тоқтатуды келесі жағдайларда қарастыруға болады:

- HBeAg оң ересек пациенттерде емдеу кемінде HBe сероконверсиясына (HBeAg жоғалтылуы немесе екі сарысу үлгісінде бірінен соң бірі кемінде 3-6 ай ішінде анти-HBe анықталған ВГВ ДНҚ жоғалтылуы) қол жеткізгеннен кейін кемінде 12 ай бойы немесе HBs сероконверсиясы сәтіне дейін немесе егер тиімділігі жоғалса жүзеге асырылуы тиіс.
- HBeAg теріс ересек пациенттерде емдеу HBs сероконверсиясына дейін немесе тиімділігінің жоғалғандығы анықталғанға дейін жүзеге асырылуы тиіс. Ұзақ уақыт бойы, 2 жылдан астам емдегенде тандалған емнің

жалғастырылуы пациент үшін қолайлы болып қалып отырғандығына көз жеткізу үшін, жүйелі түрде қайта бағалап отыру қажет.

Бауырдың декомпенсацияланған зақымдануы бар пациенттерге күніне бір рет 1 мг энтекавирді тағайындау ұсынылады. Бауырдың декомпенсацияланған ауруы немесе бауыр циррозы бар пациенттер үшін емдеуді тоқтату ұсынылмайды.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер және егде жастағы пациенттерге Энтекавир Вива Фарм препаратының дозасын түзету қажет емес.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер. Креатинин СІ төмендеген кезде энтекавирдің клиренсі (СІ) азаяды. Креатинин СІ <50 мл/минут, соның ішінде, кесте бойынша гемодиализ және ұзаққа созылатын амбулаториялық перитонеальді диализ жүргізілетін пациенттерде энтекавирдің дозасын түзету ұсынылады.

Кесте – Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде энтекавирдің ұсынылатын дозалары

Креатинин СІ, мл/мин	Бұрын нуклеозидтік препараттарды қабылдамаған пациенттер	Ламивудинге резистентті пациенттер және бауырдың декомпенсацияланған зақымдануы бар пациенттер
≥50	Күніне 1 рет 0.5 мг	Күніне 1 рет 1 мг
30–49	Әр 48 сағат сайын 0.5 мг	Күніне 1 рет 0.5 мг
10–29	Әр 72 сағат сайын 0.5 мг	Әр 48 сағат сайын 0.5 мг
<10 Гемодиализ* немесе ұзаққа созылатын амбулаториялық перитонеальді диализ	Әр 5–7 күн сайын 0.5 мг	Әр 72 сағат сайын 0.5 мг

* Энтекавирді гемодиализ сеансынан кейін қабылдау керек.

Жағымсыз әсерлері

Жиі ($\geq 1/100$ - $<1/10$ дейін)

- ұйқысыздық
- бас ауыруы, бас айналуы, ұйқышылдық, қажу
- құсу, диарея, жүрек айнуы, диспепсия, құрсақ қуысының ауыруы, дене салмағының күрт төмендеуі
- ентігу, тыныс алудың жиілеуі, бұлшықет әлсіздігі
- трансаминазалар белсенділігінің жоғарылауы
- қандағы бикарбонат концентрациясының төмендеуі, АЛТ белсенділігінің және билирубин концентрациясының ҚЖШ-мен салыстырғанда 2 еседен артық жоғарылауы, альбумин концентрациясының 2.5 г/дл аз болуы, липаза

белсенділігінің нормамен салыстырғанда 3 еседен артық жоғарылауы, тромбоциттер концентрациясының $50000/\text{мм}^3$ төмендеуі, амилаза, липаза концентрациясының жоғарылауы

Жиі емес ($\geq 1/1000$ - $<1/100$ дейін)

- бөртпе, алопеция

Сирек ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$ дейін)

- лактоацидоз

- анафилактоидтық реакция

- бүйрек жеткіліксіздігі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- энтекавирге немесе препараттың қосымша компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге
- тұқым қуалайтын фруктозаны көтере алмаушылық, Lapp-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Энтекавирдің метаболизмі *in vitro* және *in vivo* зерттелді. Энтекавир Р450 цитохромы жүйесінің (CYP450) субстраты, тежегіші немесе белсендіргіші болып табылмайды. Адамдарда байқалған концентрацияларынан шамамен 10 000 есе жоғары концентрацияларында, энтекавир CYP450 негізгі ферменттерінің: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 және 2E1 бірде-біреуін бәсеңдеткен жоқ. Адамдарда байқалған концентрацияларынан шамамен 340 есе жоғары концентрацияларында, энтекавир адамдағы CYP450 ферменттерінің: 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 және 2B6 белсенділігін бәсеңдеткен жоқ. Энтекавирдің фармакокинетикалық қасиеттерінің бір мезгілде қабылданған, CYP450 жүйесі арқылы метаболизденетін, оны тежейтін немесе белсендіретін препараттардың әсеріне ұшырау ықтималдығы аз. Осы сияқты, энтекавирді бір мезгілде қабылдағанда CYP белгілі субстраттарының фармакокинетикасы оның әсеріне ұшырауы ықтималдығы аз.

Энтекавир көбінесе бүйрек арқылы шығарылатындықтан, бүйрек функциясын төмендететін немесе өзекшелік сөлініс деңгейінде бәсекелесетін дәрілермен бір мезгілде енгізгенде, энтекавирдің немесе аталған дәрілердің қан плазмасындағы концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Энтекавирді ламивудинмен, адефовирмен немесе тенофовирмен бір мезгілде тағайындағанда, елеулі өзара дәрілік әрекеттесулері анықталған жоқ. Энтекавирдің бүйрек арқылы шығарылатын немесе бүйрек функциясына әсер ететін басқа препараттармен өзара әрекеттесуі зерттелмеген.

Айрықша нұсқаулар

Гепатиттің қайталанулары

Созылмалы гепатит кезінде айтарлықтай кең таралған құбылыс АЛТ өтпелі жоғарылауымен жүретін кенеттен өршулері. Вирусқа қарсы емді бастағаннан кейін кейбір пациенттерде АЛТ деңгейі жоғарылауы мүмкін, ал қан сарысуындағы ВГВ ДНҚ деңгейлері төмендейді. Өршулері, орташа алғанда, 4-5-ші аптада басталады. Бауырдың компенсацияланған ауруы бар пациенттерде қан сарысуындағы АЛТ жоғарылауы, әдетте, қан сарысуындағы билирубин концентрациясының жоғарылауымен немесе бауырдың декомпенсациясымен қатар жүрмейді. Бауырдың үдемелі ауруы немесе циррозы бар пациенттерді емдеу кезінде мұқият клиникалық және зертханалық қадағалау жүргізу керек, өйткені, мұндай пациенттердің гепатит өршіген кезде бауыр декомпенсациясына ұшырау қаупі жоғарырақ.

Энтекавирді қабылдауды қоса, В гепатитінен емделуді тоқтатқан пациенттерде, В гепатитінің күрделі жедел қайталану жағдайлары байқалған. Емдеуден кейінгі өршу, әдетте, ВГВ ДНҚ көбеюімен байланысты, соның ішінде, өлімге соқтырған жағдайлары болған. Орташа алғанда, өршулер бұрын нуклеозидтік препараттарды қабылдамаған пациенттерде, энтекавир препаратымен емдеу аяқталғаннан кейінгі 23-24-ші аптада басталады. Олардың көпшілігі HBeAg теріс пациенттерде тіркелген. Бауыр функциясын клиникалық және зертханалық қадағалаулар гепатитті емдеу тоқтатылғаннан кейін кемінде 6 ай бойы, бірдей уақыт аралығында бақылануы тиіс.

Бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттер

Бауырдың компенсацияланған зақымдануы бар пациенттердегі көрсеткіштермен салыстырғанда, ауыр жағымсыз құбылыстар көрсеткіштерінің жоғарырақ болуы (себебіне байланыссыз) бауырдың декомпенсацияланған зақымдануы, атап айтқанда, Чайлд-Туркотт-Пью шкаласы бойынша С класы бар пациенттерде байқалған. Мұндай пациенттер лактоацидоздың және гепаторенальді синдром сияқты жағымсыз реакциялардың туындау қаупіне көбірек ұшырайды, сондықтан, халықтың мұндай тобында клиникалық және зертханалық көрсеткіштерін мұқият қадағалау қажет.

Лактоацидоз және стеатозбен жүретін ауыр гепатомегалия

Нуклеозидтер аналогтарымен монотерапия түрінде және антиретровирустық препараттармен біріктіріп емдегенде лактоацидоз және стеатозбен жүретін, кейде пациенттің өліміне алып келетін айқын гепатомегалия жағдайлары сипатталған. Энтекавир нуклеозидтердің аналогы болып табылатындықтан, ондай қауіпті жоққа шығармау керек. Нуклеозидтер аналогтарымен емдеуді аминотрансфераза деңгейлері жылдам жоғарылаған, үдемелі гепатомегалия немесе метаболизмдік лактоацидоз/шығу тегі белгісіз лактоацидоз жағдайларында тоқтату керек. Ас қорыту жолы тарапынан жүрек айнуы, құсу және іш ауыруы сияқты реакциялар лактоацидоздың дамуын білдіруі мүмкін.

Ауыр, кейде өлімге соқтыратын жағдайлар панкреатитпен, бауыр жеткіліксіздігімен/ бауыр стеатозымен, бүйрек жеткіліксіздігімен және сарысудағы лактат деңгейінің жоғарырақ болуымен байланысты болды. Нуклеозидтер аналогтарын гепатомегалиясы, гепатиті немесе басқа белгілі қауіп факторлары бар пациенттерге тағайындағанда, сақтық таныту керек (әсіресе, семіздігі бар әйелдерге тағайындағанда). Мұндай пациенттерге мұқият медициналық қадағалау жүргізу қажет.

Дәрігерлер, АЛТ өзгерістері лактоацидоздың болуы мүмкіндігімен емес, созылмалы В гепатитінің зертханалық басқа маркерлерінің жауап реакциясына орай жақсаруымен байланысты екендігіне көз жеткізуі тиіс.

Резистенттілік және ламивудинмен емдеуге келмейтін пациенттер үшін айрықша сақтық шаралары

Ламивудин-резистентті алмасуларды кодтайтын, ВГВ-полимеразадағы мутациялар кейіннен салдарлы, соның ішінде, энтекавирге резистенттілікпен байланысты орынбасулардың (ETVr) туындауына алып келуі мүмкін. Ламивудинмен емдеуге келмейтін пациенттердің азғантай пайызында, rtT184, rtS202 немесе rtM250 қалдықтарындағы ETVr алмасулар бастапқы күйінде болған. Ламивудинге резистентті емес пациенттерге қарағанда, ламивудин резистентті ВГВ бар пациенттерде кейіннен энтекавирге резистенттіліктің даму қаупі жоғарырақ. Энтекавирге дамыған генотиптік резистенттіліктің жинақталу ықтималдығы ламивудин-резистенттілік зерттеулерінде 1, 2, 3, 4 және 5 жыл емдеуден соң сәйкесінше 6%, 15%, 36%, 47% және 51% құраған. Халықтың ламивудин-резистентті тобында вирусологиялық жауапты жиі бақылап отыру және резистенттілікке қажетті тестілеуді жүргізу керек. Вирусологиялық жауабы оңтайлы емес пациенттерде энтекавирмен 24 апта емдеуден соң, емдеу кестесін қайта қарастыру керек. ВГВ кезіндегі ламивудин-резистенттілік тарихы құжатқа түсірілген пациенттерді емдеуден бастап, энтекавирді вирусқа қарсы екінші препаратпен (айқаспалы резистенттілігі ламивудинмен де, энтекавирмен де ортақ емес) біріктіріп пайдаланудың орнына құрамында тек энтекавир бар препаратпен емдеуді қарастыру керек. ВГВ кезіндегі бұрыннан бар ламивудин-резистенттілік бауыр ауруының дәрежесіне байланыссыз, энтекавирге резистенттілік қаупінің жоғарылығымен сипатталады. Бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттерде қандағы вирустың жоғарылауы бауыр ауруының күрделі клиникалық асқынуларымен байланысты болуы мүмкін. Осы себепті, бауырдың декомпенсацияланған ауруы және ВГВ кезіндегі ламивудин-резистенттілігі бар пациенттерде, энтекавирді вирусқа қарсы екінші препаратпен (айқаспалы резистенттілігі ламивудинмен де, энтекавирмен де ортақ емес) біріктіріп қолдануды емес құрамында тек энтекавир бар препаратпен емдеуді таңдаған дұрыс.

С немесе D гепатиті коинфекциясы

Энтекавирдің С немесе Д гепатиті вирусмен коинфекциясы бар пациенттердегі тиімділігі туралы мәліметтер жоқ.

Бір мезгілде АИТВ инфекциясын жұқтыру

Энтекавирдің бір мезгілде АИТВ және В гепатиті вирусын жұқтырған және АИТВ тиімді емін қабылдап жүрмеген пациенттерге әсері зерттелген жоқ.

Шектеулі клиникалық тәжірибеден, егер энтекавир АИТВ-инфекциясы бар, бұрын АИТВ-инфекциясының емін қабылдамаған пациенттерде вирустық В гепатиті инфекциясы кезінде пайдаланылса, адамдағы иммунитет тапшылығы вирусының (АИТВ) кері транскриптазасының нуклеотидтік тежегіштеріне резистенттілік дамуы мүмкіндігі шамаланады. Энтекавирмен емдеу АИТВ/ВГВ коинфекциясы бар, белсенділігі жоғары ретровирустық емді қабылдап жүрмеген пациенттер үшін пайдаланылмауы тиіс. Энтекавирдің HBeAg теріс АИТВ коинфекциясы бар, пациенттердегі тиімділігі туралы мәліметтер жоқ. АИТВ коинфекциясы бар, CD4 жасушалар саны аз (< 200 жасуша/мм³) пациенттердегі тиімділігі туралы деректер айтарлықтай шектеулі.

Энтекавир АИТВ-инфекциясын емдеуге арналған препарат ретінде зерттелген жоқ.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Гемодиализ немесе САПД жүргізілетіндерді қоса, креатинин клиренсі < 50 мл/минутты құрайтын пациенттерге препаратты сақтықпен және жекелей көтерімділігі мен тиімділігін негізге ала отырып қабылдау ұсынылады.

Бауыры ауыстырылып қондырылған пациенттер

Энтекавирдің бауыр трансплантациясын бастан өткерген пациенттердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі белгісіз. Бауыр трансплантациясын бастан өткерген, бүйрек функциясына әсер етуі мүмкін циклоспорин және такролимус сияқты иммунодепрессанттарды қабылдап жүрген пациенттерде энтекавирмен емдеудің алдында және емдеу кезінде бүйрек функциясын мұқият бақылау керек.

Пациенттерге арналған ақпарат

Пациенттер энтекавирді қабылдау кезінде дәрігердің қадағалауында болуы тиіс. Кез келген жаңа пайда болған симптомдарды немесе бір мезгілде қабылдау үшін тағайындалатын препараттарды емдеуші дәрігермен талқылау қажет. Пациенттер кей жағдайларда препаратты қабылдауды тоқтату бауыр функциясының бұзылуын туғызуы мүмкін екендігінен хабардар болуы тиіс. Препаратты қабылдау кестесін дәрігердің қадағалауымен өзгерту керек.

Энтекавирмен емделуді бастағанға дейін пациенттерге АИТВ-антиденелер тестісінен өту ұсынылуы тиіс. Пациенттерге, егер олар АИТВ инфекциясын жұқтырған болып табылатын және АИТВ тиімді емін қабылдап жүрмеген жағдайда, энтекавир АИТВ-инфекциясын емдеу үшін қабылданатын препараттарға АИТВ резистенттілікті арттыруы мүмкіндігі айтылуы тиіс.

Пациенттерді энтекавирмен емдеу кезінде АИТВ басқа адамдарға жыныстық қатынас немесе қан арқылы жұғу қаупі төмендемейтіндігінен де құлағдар ету қажет. Сондықтан, талапқа сай қорғаныс шараларын қолдану қажет.

Лактоза

Тұқым қуалайтын фруктозаны көтере алмаушылығы, Lapp-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдарға қолдануға болмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Энтекавирдің жүкті әйелдерде қолданылғаны туралы мәліметтер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер жоғары дозаларындағы репродуктивтік уыттылығын көрсетті. Адам үшін ықтимал қаупі белгісіз. Энтекавирді жүктілік кезінде пайдаланбау керек. Энтекавирдің В гепатиті вирусының анасынан жаңа туған сәбиге берілуіне ықпалы туралы мәліметтер белгісіз. Осы себепті, В гепатиті вирусының неонатальді жұқтырылуын болдырмау үшін тиісінше шаралар қолданылуы тиіс.

Энтекавирмен емдеу курсы кезінде бала емізуді тоқтату керек. Дамып келе жатқан шарана үшін ықтимал қауіптерінің белгісіздігін ескере отырып, бала туатын жастағы әйелдер тиімді контрацепция құралдарын пайдалануы тиіс.

Фертильділік

Энтекавир енгізілген жануарларға жүргізілген токсикологиялық зерттеулер фертильділіктің бұзылуларын көрсеткен жоқ.

Егде жастағы пациенттерде қолданылуы

Энтекавирдің клиникалық зерттеулері барысында, 65 жас шамасындағы және одан үлкен пациенттер саны, препараттың аталған пациенттердегі әсері жастау пациенттердегі әсерінен өзгешеленетін-өзгешеленбейтіндігін анықтау үшін жеткілікті болмаған. Энтекавир организмнен көбінесе бүйрек арқылы шығарылады, және бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде препараттың уытты реакцияларының қаупі жоғары болуы мүмкін. Егде жастағы пациенттерде бүйрек жеткіліксіздігінің ықтималдығы жоғары болғандықтан, дозаларын таңдаған кезде сақтық таныту және бүйрек функциясын бақылау қажет.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Пациенттерге энтекавир препаратымен емделу кезінде қажудың, бас айналуының, естен танудың, ортостатикалық/постуральді гипотензияның, көру бұзылыстарының және көлік құралдарын басқаруға әсер етуі мүмкін басқа жағымсыз құбылыстардың пайда болуы мүмкіндігін ескерту қажет. Аталған симптомдар туындаған жағдайда, пациенттерге автомобиль басқарудан және зейін қою мен психомоторлық реакциялардың шапшаңдығын талап ететін, қауіптілігі зор басқа қызмет түрлерімен шұғылданудан бас тарту ұсынылады.

Артық дозалануы

Симптомдары: жағымсыз әсерлерінің күшеюі.

Емі: артық дозаланған жағдайда пациенттің өмірлік маңызы бар функцияларының көрсеткіштерін бақылауға алу және қажет болған жағдайда, стандартты демеуші ем жүргізу керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлорид /поливинилиденхлоридті үлбір мен алюминий фольгадан немесе поливинилхлорид/Аklar® үлбір мен алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблеткадан салынған.

Тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалып, алюминий жарқашамен тығыздап дәнекерленген, бірінші ашылуы бақыланатын, полипропиленнен жасалған қақпағы бар құтыға 30 таблеткадан салынған.

Құтыға өздігінен жабысатын заттаңба желімденеді.

Пішінді ұяшықты 3 қаптамадан немесе 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапқа салынады.

Сақтау шарттары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2,5 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

Өндіруші

«ВИВА ФАРМ» ЖШС, Қазақстан Республикасы

Алматы қ., Дегдар к-сі, 33

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«ВИВА ФАРМ» ЖШС, Қазақстан Республикасы

Алматы қ., Дегдар к-сі, 33

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефоны, факсы, электронды поштасы):

«ВИВА ФАРМ» ЖШС, Қазақстан Республикасы
050030, Алматы қ., Дегдар к-сі, 33
тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56
e-mail: pv@vivapharm.kz

Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың ең соңғы версиясын сондай-ақ www.ndda.kz, сайтынан қараңыз, Мемлекеттік Реестр қосымша парағы → Препараттарды іздеу → Саудалық атауы “препараттың атауын көрсету” → Нұсқаулық

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « ____ » _____ 201_ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Энтекавир Вива Фарм**

Торговое название

Энтекавир Вива Фарм

Международное непатентованное название

Энтекавир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 0.5 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - энтекавир 0.5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза
микрокристаллическая, повидон, кросповидон, магния стеарат;

состав оболочки: Опадрай белый ОУ-S-28924 (гипромеллоза, титана диоксид
(E171), полиэтиленгликоль/макрогол).

Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные
препараты прямого действия. Нуклеозиды-ингибиторы обратной
транскриптазы. Энтекавир.

Код АТХ J05AF10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема внутрь энтекавир быстро всасывается, C_{\max} в плазме крови определяется через 0.5–1.5 ч. Абсолютная биодоступность не была определена. На основе результатов экскреции, биодоступность составляет по меньшей мере 70%. При многократном приеме энтекавира в дозе от 0.1 до 1 мг отмечается увеличение C_{\max} и AUC пропорционально увеличению дозы. Равновесное состояние достигается после 6–10 дней приема внутрь 1 раз в день, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. C_{\max} и C_{\min} в плазме в равновесном состоянии составляли соответственно 4.2 и 0.3 нг/мл при приеме 0.5 мг; 8.2 и 0.5 нг/мл — при приеме 1 мг. При приеме внутрь энтекавира в дозе 0.5 мг как с пищей с высоким содержанием жира, так и с низким, отмечалась небольшая задержка всасывания (1–1.5 ч — при приеме с пищей и 0.75 ч — при приеме натощак), снижение C_{\max} на 44–46% и снижение AUC на 18–20%.

Распределение. Оцениваемый объем распределения энтекавира превышал общий объем воды в организме, что свидетельствует о хорошем проникновении препарата в ткани. Связь энтекавира с белками *in vitro* составляет около 13%.

Метаболизм и выведение. Энтекавир не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов системы CYP450. После введения меченого ^{14}C -энтекавира людям и крысам не определялись окисленные или ацетилированные метаболиты, а метаболиты фазы II (глюкурониды и сульфаты) определялись в небольшом количестве.

После достижения максимального уровня концентрация энтекавира в плазме снижалась биэкспоненциально, при этом $T_{1/2}$ составлял 128–149 ч. При приеме 1 раз в день происходило увеличение концентрации препарата в 2 раза (кумуляция), то есть эффективный $T_{1/2}$ составил примерно 24 ч.

Энтекавир выделяется главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизменном виде в моче определяется 62–73% дозы. Почечный клиренс не зависит от дозы и колеблется в диапазоне от 360 до 471 мл/мин, что свидетельствует о гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции препарата.

Специальные популяции

Пол и раса

Фармакокинетика энтекавира одинакова у пациентов женского и мужского пола и среди расовых групп.

Пожилые

У пациентов пожилого возраста площадь под кривой (AUC) энтекавира имеет тенденцию к увеличению (на 29.3% больше) в сравнении с людьми молодого возраста. Данное увеличение, вероятнее всего, связано с нарушениями

функции почек и сниженной массой тела, поэтому необходима коррекция дозы.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические свойства энтекавира после однократного приема 1 мг препарата исследовались у пациентов (без хронической инфекции гепатита В), с выбранными степенями почечного расстройства - включая пациентов, находящихся на гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД). Исследования показали снижение клиренса препарата, происходящее при снижении клиренса креатинина. После однократного приема 1 мг энтекавира за 2 часа до гемодиализа, путем этой процедуры удалялось примерно 13% энтекавира через 4 часа. ХАПД удалял примерно 0,3 % дозы через 7 дней. Энтекавир следует принимать после гемодиализа.

Нарушение функции печени

Фармакокинетические свойства энтекавира схожи у пациентов с нарушениями функции печени и у здоровых людей, таким образом, для этих пациентов коррекция дозы не считается необходимой.

После пересадки печени

Эффективность и безопасность энтекавира при назначении лицам, перенесшим трансплантацию печени, не установлены. Тем не менее, в ходе небольшого пилотного исследования по назначению энтекавира ВГВ-инфицированным реципиентам трансплантантов печени, принимающим циклоспорин А (n = 5) или такролим (n = 4) в стабильных дозах, экспозиция энтекавира была примерно в 2 раза больше, чем у здоровых пациентов с нормальным функционированием печени. Изменение функционирования печени способствовало повышению экспозиции энтекавира у этих пациентов. Потенциал для фармакокинетического взаимодействия между энтекавиром и циклоспорином А или такролимом формально не оценивался. До приема энтекавира реципиентами трансплантанта печени, принимавшими или принимающими иммуносупрессанты, способные повлиять на функции печени – циклоспорин, такролим – а также во время приема, функционирование печени должно находиться под тщательным наблюдением.

Фармакодинамика

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении ВГВ - полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (ТФ), имеющего период полураспада - 15 часов. Внутриклеточная концентрация энтекавира-ТФ прямо связана с внеклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня «плато». Путем конкуренции с естественным субстратом деоксигуанозина-ТФ энтекавира-ТФ ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: (1) прайминг

полимеразы вируса гепатита В, (2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной РНК и (3) синтез позитивной нити ДНК вируса гепатита В (ВГВ). К_i энтекавира-ТФ полимеразы вируса гепатита В составляет 0.0012 мкМ. Энтекавира-ТФ является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз α , β и δ с К_i 18–40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира-ТФ и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении γ полимеразы и синтеза ДНК в митохондриях клеток HepG2.

Показания к применению

Хронический гепатит В у взрослых с:

- компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышением уровня активности сывороточных трансаминаз (АЛТ или АСТ) и гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза
- декомпенсированным поражением печени

Назначение для компенсированного и декомпенсированного видов поражения печени основано на данных клинических испытаний, проведенного на не принимавших нуклеозиды пациентах с положительным HBeAg и отрицательным HBsAg к ВГВ инфекции, с учетом пациентов с ламивудинрезистентным гепатитом В

Способ применения и дозы

Прием препарата пациентом допускается под руководством врачей, имеющих опыт в лечении гепатита В.

Энтекавир Вива Фарм принимают внутрь, натощак (т.е. не менее чем через 2 ч после еды и не позднее чем за 2 ч до следующего приема пищи).

У пациентов с компенсированным поражением печени рекомендуемая доза энтекавира составляет 0.5 мг 1 раз в день. Резистентным к ламивудину пациентам (т.е. пациентам с вирусемией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином в анамнезе или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира 1 раз в день.

Продолжительность лечения

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Прекращение лечения можно рассматривать следующим образом:

- у взрослых пациентов с положительными HBeAg лечение должно осуществляться не менее 12 месяцев после достижения сероконверсии HBe (HBeAg потеря и потеря ВГВ ДНК с определением анти-HBe на двух последовательных образцах сыворотки по крайней мере 3-6 месяцев друг от друга) или до момента HBs сероконверсии или, если есть потеря эффективности.

• у взрослых пациентов с отрицательными HBeAg лечение должно осуществляться до сероконверсии HBs или до установления потери эффективности. При длительном лечении более 2 лет рекомендуется регулярная переоценка, для подтверждения того, что продолжение выбранного лечения остается подходящим для пациента.

Пациентам с декомпенсированным поражением печени рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день. Для пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом печени прекращать лечение не рекомендуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью и пожилым пациентам коррекция дозы препарата Энтекавир Вива Фарм не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью. Клиренс (Cl) энтекавира уменьшается при снижении Cl креатинина. Рекомендуется коррекция дозы энтекавира пациентам с Cl креатинина <50 мл/мин, в т.ч. находящимся на гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, согласно таблице.

Таблица - Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов с почечной недостаточностью

Cl креатинина, мл/мин	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные препараты	Резистентные к ламивудину пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥50	0.5 мг 1 раз в день	1 мг 1 раз в день
30–49	0.5 мг каждые 48 ч	0.5 мг 1 раз в день
10–29	0.5 мг каждые 72 ч	0.5 мг каждые 48 ч
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0.5 мг каждые 5–7 дней	0.5 мг каждые 72 часа

* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

Побочные действия

Часто (≥ 1/100 до <1/10)

- бессонница
- головная боль, головокружение, сонливость, утомляемость
- рвота, диарея, тошнота, диспепсия, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела
- одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость
- повышение активности трансаминаз
- снижение концентрации бикарбоната в крови, повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН,

концентрация альбумина менее 2.5 г/дл, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой, концентрация тромбоцитов ниже 50000/мм³, повышение концентрации амилазы, липазы

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

- сыпь, алопеция

Редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)

- лактоацидоз
- анафилактикоидная реакция
- почечная недостаточность

Противопоказания

- повышенная чувствительность к энтекавиру или любому из вспомогательных компонентов препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Лекарственные взаимодействия

Метаболизм энтекавира исследовался *in vitro* и *in vivo*. Энтекавир не является субстратом, ингибитором или активатором системы цитохрома P450 (CYP450). При концентрациях, примерно в 10 000 раз превышающих концентрации, наблюдаемые у людей, энтекавир не подавлял ни один из основных ферментов CYP450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 и 2E1. При концентрациях, примерно в 340 раз превышающих концентрации, наблюдаемые у людей, энтекавир не подавлял активность ферментов CYP450 у человека: 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 и 2B6. Фармакокинетические свойства энтекавира с малой вероятностью подвержены влиянию одновременно принимаемых препаратов, которые метаболизируются системой CYP450, ингибируют или активизируют ее. Аналогичным образом, фармакокинетика известных субстратов CYP с малой вероятностью подвергается воздействию при одновременном приеме энтекавира.

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении с лекарствами, снижающими функцию почек или конкурирующими на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в плазме крови энтекавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром или тенофовиром не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействие энтекавира с другими препаратами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучено.

Особые указания

Рецидивы гепатита

При хроническом гепатите довольно распространенное явление внезапные обострения, характеризующиеся проходящим увеличением АЛТ. После начала противовирусной терапии уровень АЛТ может увеличиваться у некоторых пациентов, в то время как уровни ВГВ ДНК в сыворотке крови снижаются. Обострения, в среднем, начинаются на 4-5-ой неделе. У пациентов с компенсированным заболеванием печени повышение АЛТ в сыворотке крови, как правило, не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или печеночной декомпенсацией. Следует вести тщательное клиническое и лабораторное наблюдение во время лечения за пациентами с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом, так как эти пациенты подвергаются более высокому риску печеночной декомпенсации при обострении гепатита.

У пациентов, прекративших лечение гепатита В, включая прием энтекавира, отмечались случаи серьезного острого рецидива гепатита В. Обострения после лечения, как правило, связаны с ростом ДНК ВГВ, в том числе отмечены случаи со смертельным исходом. В среднем, обострения начинаются у пациентов, ранее не принимавших нуклеозидные препараты, на 23-24-ой неделе после окончания терапии препаратом энтекавир. Большинство из них были зарегистрированы у пациентов с отрицательными HBeAg. Функция печени должна контролироваться в течение равных промежутков времени как в клинических, так и в лабораторных наблюдениях на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев после прекращения лечения гепатита.

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

Более высокий показатель тяжелых побочных явлений (независимо от причины) наблюдался у пациентов с декомпенсированным поражением печени, в частности, класс С по шкале Чайлд-Туркотт-Пью по сравнению с показателями у пациентов с компенсированным поражением печени. Эти пациенты подвергаются большему риску возникновения лактоацидоза и побочных реакций, таких как гепаторенальный синдром, поэтому необходимо тщательно наблюдать за клиническими и лабораторными показателями у этой группы населения.

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом

При лечении аналогами нуклеозидов в виде монотерапии и в комбинации с антиретровирусными препаратами описаны случаи лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента. Так как энтекавир является нуклеозидным аналогом, этот риск не следует исключать. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить в случае быстрого повышения уровней аминотрансферазы, прогрессивной гепатомегалии или метаболического лактоацидоза/лактоацидоза неизвестной этиологии. Такие реакции со стороны пищеварительной системы, как

тошнота, рвота и боли в животе, могут свидетельствовать о развитии лактоацидоза. Тяжелые случаи, иногда со смертельным исходом, были связаны с панкреатитом, печеночной недостаточностью/стеатозом печени, почечной недостаточностью и более высоким уровнем сывороточного лактата. При назначении нуклеозидных аналогов пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска при заболевании печени, следует проявлять осторожность (особенно при назначении женщинам с ожирением). За этими пациентами необходимо вести тщательное медицинское наблюдение.

Врачи должны убедиться, что изменения АЛТ связаны с улучшением других лабораторных маркеров хронического гепатита В из-за ответной реакции на лечение, а не с возможным лактоацидозом.

Резистентность и особые меры предосторожности для пациентов, не поддающихся лечению ламивудином

Мутации в ВГВ-полимеразе, которые кодируют ламивудинрезистентные замены, могут привести к последующему возникновению вторичных замещений, в том числе тем, которые связаны с резистентностью к энтекавиру (ETVr). У небольшого процента пациентов, не поддающихся лечению ламивудином, ETVr замены в остатках rtT184, rtS202 или rtM250 присутствовали в исходном состоянии. Пациенты с ламивудинрезистентным ВГВ имеют более высокий риск развития последующей резистентности к энтекавиру, чем пациенты не резистентные к ламивудину. Кумулятивная вероятность развивающейся генотипической резистентности к энтекавиру после 1, 2, 3, 4 и 5 лет лечения в ламивудинрезистентных исследованиях составила 6%, 15%, 36%, 47% и 51%, соответственно. У ламивудинрезистентной группы населения следует часто контролировать вирусологический ответ и проводить необходимое тестирование на резистентность. У пациентов с неоптимальным вирусологическим ответом после 24 недель лечения энтекавиром следует пересмотреть схему лечения. Начиная лечение пациентов с документированной историей ламивудинрезистентности при ВГВ, следует рассмотреть терапию препаратом, содержащим только энтекавир, вместо комбинированного использования энтекавира со вторым противовирусным препаратом (который не разделяет перекрестную резистентность ни с ламивудином, ни с энтекавиром). Ранее существовавшая ламивудинрезистентность при ВГВ характеризуется повышенным риском возникновения резистентности к энтекавиру, независимо от степени заболевания печени. У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, вирусологический прорыв может быть связан с серьезными клиническими осложнениями заболевания печени. Таким образом, у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и ламивудинрезистентностью при ВГВ, предпочтение следует отдавать терапии препаратом, содержащим только энтекавир, а не комбинированному

применению энтекавира со вторым противовирусным препаратом (который не разделяет перекрестной резистентности ни с ламивудином, ни с энтекавиром).

Коинфицирование гепатитом С или Д

Нет данных об эффективности энтекавира у пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С или Д.

Одновременное инфицирование ВИЧ

Воздействие энтекавира на пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В и не проходящих одновременное эффективное лечение от ВИЧ, не изучалось.

Ограниченный клинический опыт предполагает возможное развитие резистентности к нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), в случае, если энтекавир используется при инфекции вирусного гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение от ВИЧ-инфекции. Лечение энтекавиром не должно использоваться для ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, не получающих высокоактивную ретровирусную терапию. Нет данных об эффективности энтекавира у пациентов, коинфицированных ВИЧ с отрицательными HBeAg. Существуют довольно ограниченные сведения о коинфицированных ВИЧ пациентах с низким числом CD4 клеток (<200 клеток/мм³).

Энтекавир не изучался в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам, у которых клиренс креатинина составляет <50 мл/мин, включая находящихся на гемодиализе или ХАПД, рекомендуется прием препарата с осторожностью и основываясь на индивидуальной переносимости и эффективности.

Пациенты, перенесшие пересадку печени

Безопасность и эффективность энтекавира у пациентов, перенесших трансплантацию печени, неизвестны. Следует тщательно контролировать функцию почек перед и во время лечения энтекавиром у пациентов, перенесших трансплантацию печени, получающих иммунодепрессанты, которые могут влиять на функцию почек, такие как циклоспорин и такролимус.

Информация для пациентов

Пациенты должны находиться под врачебным наблюдением во время приема энтекавира. Любые новые появившиеся симптомы или препараты, назначаемые для одновременного приема, необходимо обсуждать с лечащим врачом. Пациенты должны быть информированы о том, что в некоторых случаях, прекращение приема препарата может вызвать нарушение функции печени. Схему приема препарата следует менять под руководством врача.

До начала терапии энтекавиром пациентам должны предложить пройти тест на ВИЧ-антитела. Пациенты должны быть поставлены в известность о том, что в случае, если они являются ВИЧ-инфицированными и не проходят эффективное лечение от ВИЧ, энтекавир может повысить резистентность ВИЧ к препаратам, принимаемым для лечения ВИЧ-инфекции.

Пациентов также необходимо информировать, что при лечении энтекавиром риск передачи ВИЧ другим лицам при половом контакте или заражении крови не снижается. Поэтому необходимо принимать адекватные меры защиты.

Лактоза

Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Беременность и период лактации

Данные о применении энтекавира беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность в больших дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. Энтекавир не следует использовать во время беременности. Данных о влиянии энтекавира на передачу вируса гепатита В от матери к новорожденному младенцу отсутствуют. Таким образом, должны быть предприняты соответствующие меры для предотвращения неонатального приобретения вируса гепатита В.

Во время курса лечения энтекавиром кормление грудью следует прекратить. Учитывая, что потенциальные риски для развивающегося плода неизвестны, женщины детородного возраста должны использовать эффективные контрацептивные средства.

Фертильность

Токсикологические исследования на животных, которым вводился энтекавир, не продемонстрировали нарушения фертильности.

Применение у пожилых пациентов

В ходе клинических исследований энтекавира, численность пациентов в возрасте 65 лет и выше не была достаточной, чтобы определить, отличается ли действие препарата у этих пациентов от эффекта его у более молодых пациентов. Энтекавир выводится из организма преимущественно через почки, и риск токсических реакций препарата может быть выше у пациентов с нарушением функций почек. По причине высокой вероятности почечной недостаточности у пожилых пациентов, необходимо соблюдать осторожность при подборе дозировок и проводить контроль за функцией почек.

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

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом энтекавир утомляемости, головокружения, обморока, ортостатической/постуральной гипотензии, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять

транспортным средством. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных действий.

Лечение: при передозировке следует контролировать показатели жизненно важных функций пациента и при необходимости проводить стандартную поддерживающую терапию.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой или из пленки поливинилхлоридной/Аклар® и фольги алюминиевой.

По 30 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, плотно запаянный алюминиевой мембраной, с крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 3 контурные ячейковые упаковки или по 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в коробку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2,5 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

e-mail: pv@vivapharm.kz

Самую последнюю утвержденную версию инструкции по медицинскую применению смотрите также на сайте www.ndda.kz, вкладка Государственный Реестр → Поиск препаратов → Торговое название “указать название препарата” → Инструкции