

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 2020 г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Энтекавир Вива Фарм

Международное непатентованное название

Энтекавир

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые оболочкой, 0.5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Противовирусные препараты для системного применения.
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозидные и
нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Энтекавир

Код АТХ J05AF10

Показания к применению

Хронический гепатит В (HBV) у взрослых с:

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

Назначение при компенсированных и декомпенсированных заболеваниях печени основано на данных клинических исследований, проведенного на не принимавших аналоги нуклеозидов пациентах с положительным HBeAg и отрицательным HBsAg к инфекции ВГВ, с учетом пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В.

Препарат также показан для лечения вирусного гепатита у пациентов с 6 до 18 лет, не принимавших аналоги нуклеозидов, при компенсированном

поражении печени и признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- период лактации
- детский возраст до 6 лет (с массой тела менее 32,6 кг)
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lарр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

Почечная недостаточность

Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования. Предлагаемые модификации дозы основаны на экстраполяции ограниченных данных, а их безопасность и эффективность не были клинически оценены. Во время терапии необходим мониторинг вирусологического ответа.

Рецидив гепатита

Спонтанные рецидивы при хроническом гепатите В встречаются относительно часто и характеризуются кратковременным увеличением уровня 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 неделе.

У пациентов с компенсированным поражением 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 пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом, так как эти пациенты подвержены более высокому риску печеночной декомпенсации при обострении гепатита.

У пациентов, прекративших лечение гепатита В, 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.

Как правило, обострения начинаются у пациентов, ранее не принимавших аналоги нуклеозидов, на 23-24 неделе после окончания терапии. Большинство из них были зарегистрированы у пациентов с отрицательными НВеАg. 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. При необходимости возобновление лечения против гепатита В может быть оправдана.

Пациенты с декомпенсированным поражением печени

Отмечен высокий риск развития серьезных нежелательных реакций со стороны печени, независимо от наличия причинно-следственной связи с терапией, у пациентов с декомпенсированным поражением печени, особенно с классом С по классификации Чайлд-Туркотт-Пью, по сравнению у пациентов с компенсированным поражением печени.

Также эти пациенты в большей степени подвержены риску развития лактоацидоза и таких специфических нежелательных реакций со стороны почек, как гепаторенальный синдром. В связи с этим следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели у этой группы пациентов.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

При лечении аналогами нуклеозидов описаны случаи лактоацидоза, ассоциированного с выраженной гепатомегалией и стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента. Так как энтекавир является аналогом нуклеозидов, не исключается риск развития данных осложнений. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить в случае быстрого повышения уровней аминотрансферазы, прогрессирующей гепатомегалии или метаболического ацидоза/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 развития заболеваний 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 ламивудин-резистентные замены, могут привести к последующему возникновению вторичных замещений, в том числе тех, 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 без резистентности к ламивудину. Кумулятивная вероятность развивающейся генотипической резистентности к энтекавиру после 1, 2, 3, 4 и 5 лет лечения в ламивудин-резистентных исследованиях составила 6%, 15%, 36%, 47% и 51%, соответственно. У ламивудин-резистентной 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 больных с документированной историей ламивудин-резистентности 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 ламивудин-резистентность 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 резистентной к ламивудину ВГВ-инфекцией следует рассмотреть комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного средства (которое не имеет перекрестной резистентности ни с ламивудином, ни с энтекавиром), как более предпочтительный вариант по сравнению с монотерапией энтекавиром.

Педиатрические пациенты

Более низкая частота вирусологического ответа (ДНК ВГВ <50 МЕ/мл) наблюдалась у детей с исходным уровнем ДНК ВГВ $\geq 8.0 \log_{10}$ МЕ/мл. Энтекавир должен использоваться у этих пациентов только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для ребенка (например, резистентность). Поскольку некоторые педиатрические пациенты могут потребовать долгосрочной или даже пожизненной терапии хронического гепатита В, следует учитывать влияние энтекавира на будущий курс лечения.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени: почечная функция должна быть тщательно оценена до и во время терапии энтекавиром у пациентов, принимающих циклоспорин или такролимус.

Пациенты с сопутствующим гепатитом С или D

Отсутствуют данные об эффективности энтекавира у пациентов, с сопутствующим гепатитом С или D.

Пациенты с сочетанной гепатит В/ВИЧ инфекцией, не получающие сопутствующую антиретровирусную терапию

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 ВААРТ. Лечение энтекавиром не следует использовать для ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, не получающих ВААРТ. Эффективность энтекавира при терапии ВИЧ не изучена и его применение не рекомендуется.

Пациенты с сочетанной гепатит В/ВИЧ инфекцией, получающие сопутствующую антиретровирусную терапию

Энтекавир был изучен у 68 взрослых с коинфекцией ВИЧ / ВГВ, получавших ламивудин-содержащую схему ВААРТ. Нет данных об эффективности энтекавира у пациентов, коинфицированных ВИЧ с отрицательным HBeAg. Существуют ограниченные сведения о коинфицированных ВИЧ пациентах с низким числом CD4 клеток (<200 клеток/мм³).

Общая информация для пациентов

Следует информировать пациентов, что терапия энтекавиром не уменьшает риск передачи гепатита В и поэтому соответствующие меры предосторожности должны быть предприняты.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном приеме энтекавира и лекарств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в сыворотке энтекавира или этих лекарств.

При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиrom, дипивоксилom или тенофовиrom не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтекавира с другими лекарственными средствами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучены. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтекавира с такими препаратами.

Фармакокинетические взаимодействия между энтекавиром и ламивудином, адефовиrom или тенофовиrom не наблюдались.

Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором ферментов цитохрома P450 (CYP450). Поэтому, появление опосредованных CYP450 лекарственных взаимодействия мало вероятно при одновременном приеме энтекавира.

Педиатрические пациенты

Лекарственные взаимодействия были изучены только у взрослых.

Специальные предупреждения

Во время беременности

Нет адекватных данных о применении энтекавира у беременных. Энтекавир не должен применяться во время беременности за

исключением случаев, когда это совершенно необходимо, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время лактации

Не известно, проникает ли энтекавир в грудное молоко. Во время лечения энтекавиром следует прекратить кормление грудью.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, т.к. возможно развитие головокружения, усталости и сонливости.

Рекомендации по применению

Назначение препарата должен осуществлять врач, имеющий опыт лечения хронического вирусного гепатита.

Режим дозирования

Компенсированное поражение печени

Пациенты, не принимавшие аналоги нуклеозидов: рекомендуемая доза энтекавира составляет 0.5 мг 1 раз в день (с приемом пищи или без приема пищи).

Резистентным к ламивудину пациентам (т.е. пациентам с вирусией 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, который следует принимать натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи).

При наличии мутации LVDг и резистентности к ламивудину комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного препарата (не имеющего перекрестной резистентности к ламивудину или энтекавиру) является более предпочтительным по сравнению с монотерапией энтекавиром.

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 ВГВ (исчезновение HBeAg и ВГВ ДНК с определением анти-HBe на двух последовательных образцах сыворотки с интервалом по крайней мере 3-6 месяцев) 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.

У пациентов с декомпенсированным поражением печени или циррозом печени прекращение лечения не рекомендуется.

Дети

Решение о назначении энтекавира педиатрическим пациентам должно быть основано на тщательной оценке потребностей пациента и учитывать требования общих подходов к терапии и гистологические данные. Преимущества долгосрочной супрессии вируса с продолжением терапии должно быть оценено по отношению к риску длительной терапии, включая появление резистентного к гепатиту В вируса. У педиатрических пациентов с компенсированным заболеванием печени и положительным HBeAg уровень сывороточной АЛТ должен быть повышенным в течение по меньшей мере 6 месяцев до начала лечения и не менее 12 месяцев - у пациентов с отрицательным HBeAg.

Детям с массой тела не менее 32,6 кг следует назначать по одной таблетке 0.5 мг один раз в сутки, с пищей или без нее.

Продолжительность терапии для педиатрических пациентов

Оптимальная продолжительность терапии неизвестна. В соответствии с педиатрической практикой руководящие принципы прекращения лечения можно рассматривать следующим образом:

- у пациентов с положительными HBeAg лечение должно осуществляться не менее 12 месяцев после достижения отрицательных тестов определения ВГВ ДНК и сероконверсии HBe (исчезновение HBeAg с определением анти-HBe в двух последовательных образцах сыворотки с интервалом по крайней мере 3-6 месяцев) или до момента HBs сероконверсии или потери эффективности приема энтекавира; после прекращения лечения необходимо регулярно контролировать уровни АЛТ и ВГВ в сыворотке крови;
- у пациентов с отрицательными HBeAg лечение должно осуществляться до сероконверсии HBs или до установления потери эффективности.

Фармакокинетика у детей с почечной или печеночной недостаточностью не изучалась.

Пожилые пациенты: корректировать дозу в зависимости от возраста не требуется. Доза должна быть скорректирована в соответствии с нарушениями функции почек пациента.

Пол и раса: корректировать дозу в зависимости от пола и расы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью: клиренс энтекавира уменьшается при снижении клиренса креатинина. Рекомендуется коррекция дозы энтекавира пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин, в т.ч. находящимся на гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, согласно таблице 1.

Предлагаемая коррекция дозы основана на экстраполяции ограниченных данных, безопасность и эффективность которых не были клинически оценены, поэтому следует тщательно контролировать вирусологический ответ при коррекции дозы.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс 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.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы энтекавира не требуется.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеются единичные сообщения о случаях передозировки энтекавира у пациентов. В случае передозировки за пациентом должно проводиться тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, стандартная поддерживающая терапия.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

В случае, если Вам не понятен способ применения лекарственного препарата, рекомендуем обратиться за консультацией к медицинскому работнику.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто

- бессонница
- головная боль, головокружение, сонливость
- рвота, диарея, тошнота, диспепсия
- повышенное содержание трансаминаз
- утомляемость

Нечасто

- сыпь, алопеция

Редко

- анафилактикоидная реакция

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка, покрытая оболочкой, 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 внешнего вида, запаха, вкуса

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

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 казахском и русском языках помещают в коробку из картона.

Срок хранения

3.5 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63

Факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63

Факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

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

Электронная почта: pv@vivapharm.kz