

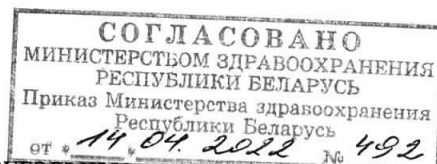
ИНСТРУКЦИЯ 9693 - 2022

(информация для пациента)



по медицинскому применению лекарственного средства ВИРЕНТЕ

МНН: Энтекавир (Entecavir)



Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, 0,5 мг: белые, треугольные ~~двойковыпуклые~~ таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой, 1 мг: розовые, треугольные двойковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, 0,5 мг содержит:

активное вещество: энтекавир 0,5 мг (в виде энтекавира моногидрата);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, кросповидон (Kollidon Cl-F, тип А), гидроксипропилцеллюлоза-SSL (HPC-SSL), хлористоводородная кислота, гидроксид натрия, магния стеарат;

Состав материала пленочной оболочки №13 (Опадрай белый YS-1-7003): титана диоксид (E171), ГПМЦ 2910/ гипромеллоза 3сР (E464), ГПМЦ 2910/ гипромеллоза 6сР (E464), макрогол/ ПЭГ 400 (E1521), полисорбат 80 (E433).

1 таблетка, покрытая оболочкой, 1 мг содержит:

активное вещество: энтекавир 1 мг (в виде энтекавира моногидрата);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, кросповидон (Kollidon Cl-F, тип А), гидроксипропилцеллюлоза-SSL (HPC-SSL), хлористоводородная кислота, гидроксид натрия, магния стеарат;

Состав материала пленочной оболочки №3 (Опадрай розовый OY-34948): титана диоксид (E171), ГПМЦ 2910/ гипромеллоза 5сР (E464), макрогол/ ПЭГ 400 (E1521), оксид железа красный (E172).

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. **Код АТХ:** J05AF10.

Фармакологические свойства

Виренте, таблетки, покрытые оболочкой, представляет собой противовирусное лекарственное средство для лечения хронического вируса гепатита В (HBV) у взрослых. Виренте может применяться у пациентов, чья печень повреждена, но продолжает функционировать должным образом (компенсированное заболевание печени), и у людей с повреждением печени со значительным нарушением функций (декомпенсированное заболевание печени).

Виренте в форме таблеток, покрытых оболочкой, также используется для лечения хронического гепатита В у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет. Виренте может применяться у детей и подростков, чья печень повреждена, но продолжает функционировать должным образом (компенсированное заболевание печени).

Инфицирование вирусом гепатита В может привести к повреждению печени. Виренте уменьшает количество вирусов в организме и улучшает состояние печени.

Показания к применению

Хронический гепатит В у взрослых с:

- компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, постоянно повышенными уровнями активности сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансфераза, АЛТ) и гистологическими признаками воспалительного процесса в печени и/или фиброза;

9693 - 2022



- декомпенсированным поражением печени.

Как для компенсированного, так и для декомпенсированного заболевания печени, это показание основано на данных клинических испытаний у пациентов с HBV-инфекцией, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, с положительным HBeAg и отрицательным HBsAg. Что касается пациентов с ламивудин-устойчивым гепатитом В, см. разделы «Способ применения и дозировка», «Меры предосторожности».

Виренте также показан для лечения хронической инфекции HBV у педиатрических пациентов с массой тела не менее 32,6 кг (для данной формы выпуска – 0,5 мг) с компенсированным заболеванием печени, у которых есть свидетельства активной репликации вируса и постоянно повышенных уровней АЛТ в сыворотке, или гистологическое доказательство умеренного и сильного воспаления и/или фиброза. Что касается решения начать лечение у педиатрических пациентов, см. разделы «Способ применения и дозировка», «Меры предосторожности».

Способ применения и дозировка

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

Дозировка

Компенсированное поражение печени

Пациенты, ранее не получавшие аналогов нуклеозидов: рекомендуемая доза энтекавира у взрослых составляет 0,5 мг 1 раз в день с едой или без еды.

Ламивудин-устойчивые пациенты (т. е. с доказательством виремии, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином или наличие мутаций вируса, устойчивых к ламивудину (LVD_r): рекомендуемая доза для взрослых составляет 1 мг один раз в день, которую необходимо принимать на пустой желудок (более 2 часов до и через 2 часа после еды). При наличии мутаций LVD_r комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного лекарственного средства (которое не имеет перекрестной резистентности ни с ламивудином, ни с энтекавиром) следует рассматривать как предпочтение монотерапии энтекавиром.

Декомпенсированное поражение печени

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов с декомпенсированным поражением печени составляет 1 мг энтекавира один раз в день, которую необходимо принимать на пустой желудок (более 2 часов до и через 2 часа после еды). Для пациентов с ламивудин-устойчивым гепатитом В см. раздел «Меры предосторожности».

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 (снижение HBeAg и снижение ДНК ВГВ с определением анти-HBe на двух последовательных образцах сыворотки с разницей по меньшей мере 3-6 месяцев друг от друга) или до момента сероконверсии HBs или, если есть снижение эффективности;
- у взрослых пациентов с отрицательными HBeAg лечение должно осуществляться до сероконверсии HBs или до установления снижения 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 или циррозом печени прекращать лечение не рекомендуется.

Педиатрическая популяция

Для получения соответствующей дозировки в педиатрической популяции доступно Виренте 0,5 мг таблетки, покрытые оболочкой.

Решение для лечения педиатрических пациентов должно быть основано на тщательном рассмотрении индивидуальных потребностей пациентов и в соответствии с текущими педиатрическими рекомендациями по лечению, включая оценку базовой гистологической информации. Преимущества долгосрочного вирусологического подавления с продолжительной

терапией должны быть сопоставлены с риском длительного лечения, включая появление резистентного вируса гепатита В.

Уровень сывороточной АЛТ должен быть постоянно повышен по крайней мере в течение 6 месяцев до начала лечения педиатрических пациентов с компенсированным заболеванием печени при HBeAg-положительном хроническом гепатите В и по меньшей мере 12 месяцев у пациентов с отрицательным HBeAg.

Педиатрическим пациентам с массой тела не менее 32,6 кг следует назначать суточную дозу одной таблетки 0,5 мг с пищей или без. Для пациентов с массой тела менее 32,6 кг следует использовать раствор энтекавира для приема внутрь (информацию о способе применения и режиме дозирования – см. в инструкции по применению энтекавира в форме раствора для приема внутрь).

Продолжительность лечения у педиатрических пациентов

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

- у пациентов с положительными HBeAg лечение должно осуществляться не менее 12 месяцев после достижения сероконверсии HBe (снижение HBeAg и снижение ВГВ ДНК с определением анти-HBe на двух последовательных образцах сыворотки с разницей по меньшей мере 3-6 месяцев друг от друга) или до момента сероконверсии HBs или, если есть снижение эффективности. Уровни сыворотки АЛТ и ДНК вируса гепатита В должны поддерживаться регулярно после прекращения лечения;
- у пациентов с отрицательными HBeAg лечение должно осуществляться до сероконверсии HBs или до установления снижения эффективности.

Фармакокинетика у педиатрических пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не были изучены.

Пожилые пациенты

Корректировка дозы для этой группы пациентов не требуется. Доза должна быть скорректирована в соответствии с функцией почек пациента.

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. Рекомендуется уменьшение суточной дозы, как указано в таблице. В качестве альтернативы дозу можно регулировать путем увеличения интервала дозировки, также показанного в таблице. Предлагаемые модификации дозы основаны на экстраполяции ограниченных данных, а их безопасность и эффективность не были клинически оценены. Поэтому вирусологический ответ следует тщательно контролировать.

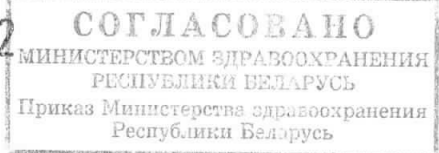
Клиренс креатинина (мл/мнн)	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные лекарственные средства	Резистентные к ламивудину пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥ 50	0,5 мг один раз в день	1 мг один раз в день
30 - 49	0,25 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 48 часов	0,5 мг один раз в день
10 - 29	0,15 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 72 часа	0,3 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 48 часа
<10 Гемодиализ или длительный амбулаторный перитонеальный диализ**	0,05 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 5-7 дней	0,1 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 72 часа

* для дозы менее 0,5 мг рекомендуется принимать энтекавир в виде раствора для приема внутрь.

**энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы энтекавира не требуется.

9693 - 2022



Способ применения

Виренте следует принимать перорально.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов.

Меры предосторожности

Почечная недостаточность

Рекомендуется корректировка дозы для пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозировка»). Предлагаемые модификации дозы основаны на экстраполяции ограниченных данных, а их безопасность и эффективность не были клинически оценены. Поэтому вирусологический ответ следует тщательно контролировать.

Обострение гепатита

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются довольно распространенным явлением и характеризуются преходящим повышением активности АЛТ сыворотки. После начала противовирусной терапии у некоторых пациентов возможно повышение активности АЛТ на фоне снижения уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови. В большинстве случаев обострение гепатита развивалось в течение первых 4-5 недель терапии энтекавиром. У пациентов с компенсированным заболеванием печени, такое повышение активности АЛТ, как правило, не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или печеночной недостаточностью. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом печени повышен риск декомпенсации функции печени. При лечении таких пациентов следует проводить тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

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.

Среди пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, которым был назначен энтекавир, обострение развивалось в среднем в течение первых 23-24 недель после отмены лекарственного средства, в большинстве случаев - у HBeAg-отрицательных пациентов (см. раздел «Способ применения и дозировка»). Следует периодически контролировать функцию печени в течение по крайней мере 6 месяцев после прекращения терапии гепатита В. В случае необходимости возобновление приема лекарственного средства для лечения гепатита В может быть оправдано.

Пациенты с декомпенсированным поражением печени

Более высокий показатель тяжелых побочных явлений (независимо от причины) наблюдался у пациентов с декомпенсированным поражением печени, в частности, с классом 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.

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом

При лечении аналогами нуклеозидов в виде монотерапии и в комбинации с антиретровирусными лекарственными средствами 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 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

9693 - 2022



назначении женщинам с избыточной массой тела). За этими пациентами необходимо вести тщательное медицинское наблюдение.

Для того, чтобы отличить повышение активности аминотрансфераз как свидетельство результативности лечения от повышения, потенциально связанного с лактоацидозом, врачу следует удостовериться в том, что изменения активности АЛТ связано с улучшением других лабораторных маркеров хронического гепатита В.

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. Ламивудин-резистентные пациенты подвергаются более высокому риску последующего развития резистентности к энтекавиру, чем пациенты без резистентности к ламивудину.

Вероятность развития генотипической резистентности к энтекавиру через 1, 2, 3, 4 и 5 лет лечения в исследованиях у ламивудин-резистентных пациентов составила 6%, 15%, 36%, 47% и 51% соответственно. В связи с этим у ламивудин-резистентных пациентов требуется проведение частого мониторинга вирусной нагрузки и соответствующего обследования на выявление резистентности. У пациентов с субоптимальным вирусологическим ответом после 24 недель лечения энтекавиром следует рассмотреть возможность изменения схемы терапии. Начиная терапию пациентов с документально подтвержденной резистентностью ВГВ к ламивудину, следует предпочесть назначение энтекавира в сочетании с другим противовирусным лекарственным средством (не имеющим перекрестной резистентности с ламивудином или энтекавиром) монотерапии энтекавиром.

Наличие резистентности ВГВ к ламивудину ассоциируется с повышенным риском развития резистентности к энтекавиру, независимо от степени нарушения функции печени. У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, вирусологический прорыв может быть связан с серьезными клиническими осложнениями заболевания печени. Таким образом, у ламивудин-резистентных пациентов с декомпенсированным заболеванием печени применение энтекавира в сочетании с другим противовирусным лекарственным средством, не имеющим перекрестной резистентности с ламивудином или энтекавиром, более предпочтительно, чем монотерапия энтекавиром.

Педиатрическая популяция

Более низкая частота вирусологического ответа (ДНК ВГВ <50 МЕ/мл) наблюдалась у педиатрических пациентов с исходной ДНК ВГВ $\geq 8,0 \log_{10}$ МЕ/мл. Энтекавир следует принимать такими пациентами только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для ребенка (например, резистентность). Поскольку для некоторых педиатрических пациентов может потребоваться долгосрочное или даже пожизненное лечение хронического активного гепатита В, следует учитывать влияние энтекавира на будущие варианты лечения.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Следует тщательно контролировать функцию почек перед и во время лечения энтекавиром у пациентов, перенесших трансплантацию печени и принимающих циклоспорин и такролимус.

Пациенты с сочетанной гепатит В/гепатит С/гепатит D инфекцией

Данных об эффективности энтекавира у пациентов с сочетанной гепатит В/гепатит С/гепатит D инфекциями нет.

Пациенты, коинфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) / ВГВ, не получающие высокоактивную антиретровирусную терапию

Воздействие энтекавира на пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В и не проходящих одновременное эффективное лечение от ВИЧ, не изучалось. Возникновение устойчивости к ВИЧ наблюдалось, когда энтекавир использовался для лечения хронической инфекции гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Таким образом, терапия энтекавиром

9693 - 2022



не должна использоваться для пациентов, инфицированных ВИЧ / ВГВ, которые не получают ВААРТ. Нет данных по изучению действия энтекавира для лечения ВИЧ-инфекции и энтекавир не рекомендуется для этого использования.

Пациенты, коинфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) / ВГВ, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию

Лечение энтекавиром было изучено у 68 взрослых ВИЧ / ВГВ коинфицированных пациентов получавших схему ВААРТ, содержащую ламивудин. 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).

Общая информация для пациентов

Следует информировать пациентов, что терапия энтекавиром не уменьшает риск передачи гепатита В и, поэтому, соответствующие меры предосторожности должны быть предприняты. Каждая таблетка лекарственного средства содержит 125,372 мг (таблетки 0,5 мг) или 250,744 мг (таблетки 1,0 мг) лактозы моногидрата. В связи с этим пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказан прием лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении с лекарствами, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в плазме крови энтекавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром дипивоксилем или тенофовиром дизопроксил фумаратом не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтекавира с другими лекарственными средствами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучены. Пациенты должны тщательно следить за побочными реакциями совместного применения энтекавира с такими лекарственными средствами.

Не наблюдалось никаких фармакокинетических взаимодействий между энтекавиром и ламивудином, адефовиром или тенофовиром.

Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором ферментов цитохрома P450 (CYP450). Аналогичным образом, фармакокинетика известных субстратов CYP с малой вероятностью подвергается воздействию при одновременном приеме энтекавира.

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Период беременности и лактации

Женщины репродуктивного возраста

Учитывая, что потенциальные риски для развивающегося плода неизвестны, женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективную контрацепцию.

Беременность

Данные о применении энтекавира беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при больших дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. Виренте 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.

Грудное вскармливание

Проникновение энтекавира в грудное молоко человека не изучено. Имеющиеся токсикологические данные у животных показали выделение энтекавира с молоком. Риск для младенцев не может быть исключен. Во время лечения лекарственным средством Виренте следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

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

МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ
ЗДОРОВЬЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами
Исследований о влиянии применения энтекавира на способность к управлению автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. Головокружение, усталость и сонливость - общие побочные эффекты, которые могут ухудшить способность управлять и использовать транспортные средства и другие механизмы.

Побочное действие

a. Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациентов с компенсированным заболеванием печени наиболее частыми побочными реакциями любой степени тяжести были головная боль (9%), усталость (6%), головокружение (4%) и тошнота (3%).

Сообщалось также об обострении гепатита во время и после прекращения терапии энтекавиром.

b. Табличный перечень побочных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации, частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10\ 000$). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: анафилактикоидная реакция

Нарушения психики:

часто: нарушение сна

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль, головокружение, сонливость

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: рвота, диарея, тошнота, диспепсия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: повышение активности трансаминаз

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

иногда: сыпь, алопеция

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: утомляемость

Сообщалось о случаях лактоацидоза, часто в связи с декомпенсацией печени, другими серьезными заболеваниями или воздействием других лекарственных средств.

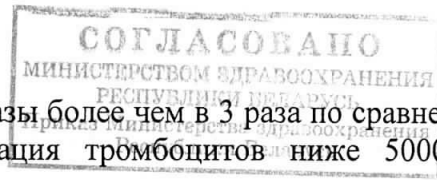
Лечение спустя 48 недель: длительное лечение энтекавиром в среднем продолжительностью 96 недель не выявило никаких новых опасных показателей.

c. Описание некоторых побочных реакций

Отклонения в лабораторных исследованиях: в клинических исследованиях у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, повышение активности АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем отмечалось у 5% пациентов, и у менее 1% пациентов наблюдалось повышение активности АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем с одновременным повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Уровни альбумина менее 2,5 г/дл наблюдались у менее 1% пациентов, уровни амилазы повышались в 3 раза по сравнению с исходным состоянием у 2% пациентов, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой наблюдалось у 11% пациентов, и концентрация тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ зафиксирована у 1% пациентов.

В клинических исследованиях с ламивудин-резистентными пациентами 4% имели повышение АЛТ в 3 раза по сравнению с исходным состоянием, и менее 1% имели повышение АЛТ в 2 раза по сравнению с исходным уровнем с одновременным повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Уровни амилазы повышались в 3 раза по сравнению с исходным

9693 - 2022



состоянием у 2% пациентов, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой наблюдалось у 18% пациентов, и концентрация тромбоцитов ниже 50000/мм³ зафиксирована у 1% пациентов.

Обострения во время лечения: в клинических исследованиях у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, повышение активности АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с ВГН и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем отмечалось у 2% пациентов, получавших энтекавир, по сравнению с 4% пациентов, получавших ламивудин. Среди ламивудин-резистентных пациентов повышение активности АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с ВГН и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем выявлено у 2% пациентов, получавших энтекавир, по сравнению с 11% пациентов, получавших ламивудин. Среди пациентов, получавших терапию энтекавиром, у которых отмечено повышение активности АЛТ, медианное время до появления симптомов составило 4-5 недель. Как правило, разрешение симптомов отмечено при продолжении лечения. В большинстве случаев повышение активности АЛТ было связано со снижением вирусной нагрузки в 2 log₁₀/мл и более, что предшествовало или совпало с повышением активности АЛТ. Во время лечения рекомендуется периодический мониторинг функции печени.

Обострения после прекращения лечения: есть сообщения о случаях обострения гепатита у пациентов, прекративших прием лекарственного средства для лечения гепатита В, в том числе и после прекращения приема энтекавира. В исследованиях у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, у 6% пациентов, принимавших энтекавир, и у 10% пациентов, принимавших ламивудин, отмечено повышение активности АЛТ (более чем в 10 раз по сравнению с ВГН и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) в период последующего наблюдения после лечения. Среди пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, после прекращения терапии энтекавиром медианное время до повышения АЛТ составило 23-24 недели, при этом 86% (24/28) составили HBeAg-отрицательные пациенты. В исследованиях с участием ограниченного количества ламивудин-резистентных пациентов у 11%, получавших терапию энтекавиром и не принимавших ламивудин, отмечено повышение активности АЛТ в периоде последующего наблюдения.

В клинических исследованиях терапия энтекавиром была прекращена, если пациенты достигли заранее определенного ответа. Если терапия прекращена без учета ответной реакции на лечение, вероятность изменений активности АЛТ может быть выше.

d. Педиатрическая популяция

Данные по безопасности энтекавира у педиатрических пациентов с хронической инфекцией ВГВ от 2 до <18 лет основаны на результатах двух клинических испытаний II и III фазы, в которых суммарно приняли участие 195 HBeAg-позитивных пациентов, ранее не леченных аналогами нуклеозидов и принимавших энтекавир в течение периода со средней продолжительностью 99 недель. Побочные реакции, наблюдаемые у педиатрических пациентов, получавших лечение энтекавиром, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях энтекавира у взрослых.

e. Другие значимые популяции

Опыт пациентов с декомпенсированным поражением печени: профиль безопасности энтекавира у пациентов с декомпенсированным поражением печени оценивали в рандомизированном сравнительном исследовании, в котором пациенты получали лечение энтекавиром 1 мг/сут (n = 102) или адефовиром дипивоксилем 10 мг/сут (n=89) (исследование 048). Относительно побочных реакций, отмеченных в разделе b. Табличный перечень побочных реакций, одна дополнительная побочная реакция (снижение бикарбоната в крови (2%)) наблюдалась у пациентов, принимавших энтекавир, через 48 недель. В период исследования общая смертность составила 23% (23/102), и причины смерти обычно были связаны с печенью, как и ожидалось в этой популяции. Конкургентоспособная частота гепатоцеллюлярной карциномы (НСС) составила 12% (12/102). Серьезные побочные реакции, как правило, были связаны с печенью, с общей частотой исследования 69%. Пациенты с высоким исходным показателем ЦТФ подвергались более высокому риску развития серьезных побочных реакций.

Отклонения лабораторных тестов

9693 - 2022

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

Вплоть до 48 недели после начала терапии энтекавиром у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, ни у одного пациента не отмечено повышение активности АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с ВГН и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. У 1% пациентов отмечено повышение активности АЛТ более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем с одновременным повышением уровня билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Снижение уровня альбумина <2,5 г/дл произошло у 30% пациентов, повышение уровня липазы более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем - у 10% пациентов, снижение количества тромбоцитов <50 000 /мм³ - у 20% пациентов.

Опыт пациентов с ко-инфекцией гепатит В/ ВИЧ-инфекцией: профиль безопасности энтекавира у ограниченного числа пациентов с ко-инфекцией гепатит В/ ВИЧ-инфекцией, получавших схемы высокоактивной антиретровирусной терапии с включением ламивудина, был сходен с профилем безопасности у пациентов с моноинфекцией ВГВ.

Пол / возраст: не было очевидной разницы в профиле безопасности энтекавира по полу (≈ 25% женщин в клинических испытаниях) или возраста (≈ 5% пациентов > 65 лет).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Передозировка

Имеются ограниченные данные о случаях передозировки лекарственного средства у пациентов. У здоровых добровольцев, получавших до 20 мг лекарственного средства в день в течение до 14 дней или однократные дозы до 40 мг, не было никаких неожиданных побочных явлений. В случае передозировки за пациентом должно проводиться тщательное медицинское наблюдение и при необходимости стандартная поддерживающая терапия.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 25°C в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Упаковка

Виренте таблетки, покрытые оболочкой, 0,5 мг и 1 мг: по 10 таблеток, покрытых оболочкой, в блистер из алюминий/алюминия. 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Информация о производителе (заявителе)

Владелец лицензии: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., квартал Сарай, ул. Доктора Аднана Бююкдениза, 14, р-н Умрание, г. Стамбул, Турция.

Производитель: Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., г. Дюздже, д. Санджаклар, ул. Эски Акчакоджа, 299, Турция.

Уполномоченный представитель на принятие претензий от потребителей: представительство АО «Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш.» в РБ, ул. Парниковая, 57А, 220076, г. Минск, тел. 303-15-99.