

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.11.2019 № 2283
Реєстраційне посвідчення
№ 0A/17761/01/01
N 0A/17761/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНТЕКАВІР
(ENTECAVIR)

Склад:

діюча речовина: ентекавір;

1 таблетка містить ентекавіру 0,5 мг або 1 мг (у вигляді моногідрату);

допоміжні речовини: кальцію карбонат, крохмаль прежелатинізований, натрію карбоксиметилцелюлоза, полісахариди соєві, кислота лимонна моногідрат, натрію стеарилфумарат; таблетки 0,5 мг: Opadry White 13B58802 (гіпромелоза (E 464), титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (E 1521), полісорбат 80 (E 433)); таблетки 1 мг: Opadry Pink 03B84566 (гіпромелоза (E 464), титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь (E 1521), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 0,5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, трикутної форми, двоопуклі, з написом «J» з одного боку і «110» – з іншого;

таблетки 1 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, трикутної форми, двоопуклі, з написом «J» з одного боку і «111» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування, нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Код АТХ J05A F10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії: ентекавір, аналог гуанозинового нуклеозиду, що володіє активністю проти полімерази HBV, ефективно фосфорилується до форми активного трифосфату (ТФ), яка має внутрішньоклітинний період напіввиведення 15 годин. Конкуруючи з природним субстратом дезоксигуанозину ТФ, ентекавір-ТФ функціонально пригнічує 3 активності вірусної полімерази: (1) праймінг HBV-полімерази, (2) зворотну транскрипцію негативної нитки ДНК з прегеномного РНК-месенджеру, і (3) синтез позитивної нитки ДНК HBV. Ентекавір-ТФ K_i для ДНК-полімерази HBV становить 0,0012 мкМ. Ентекавір-ТФ є слабким інгібітором клітинних ДНК-полімераз α , β і δ із значеннями K_i від 18 до 40 мкМ. Крім того, високі експозиції ентекавіру не мали обґрунтованих побічних ефектів на синтез γ -полімерази або мітохондріальної ДНК у клітинах HepG2 ($K_i > 160$ мкМ).

Противірусна активність: ентекавір інгібував синтез ДНК HBV (зниження 50 %, EC_{50}) у концентрації 0,004 мкМ у людських клітинах HepG2, трансфорованих HBV дикого типу. Середнє значення EC_{50} для ентекавіру проти LVD γ HBV (rtL180M і rtM204V) становило 0,026 мкМ (діапазон 0,010-0,059 мкМ). Рекомбінантні віруси, що кодують резистентні до адефовіру заміни як rtN236T, так і rtA181V, залишалися повністю сприйнятливими до ентекавіру.

Аналіз інгібуючої активності ентекавіру проти групи лабораторних і клінічних ізолятів ВІЛ-1 з використанням різних клітин і умов аналізу дав значення EC_{50} у межах від 0,026 до > 10 мкМ; нижчі значення EC_{50} спостерігалися, коли в аналізі використовували знижені рівні

1 Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосье
Узгоджено з матеріалами реєстраційного доосье

вірусу. У культурі клітин ентекавір обрав для заміщення M184I при мікромольних концентраціях, що підтверджує інгібуючий тиск при високих концентраціях ентекавіру. Варіанти ВІЛ, що містять заміщення M184V, показали втрату сприйнятливості до ентекавіру (див. розділ «Особливості застосування»).

У комбінованих тестах на HBV у культурі клітин абакавір, диданозин, ламівудин, ставудин, тенофовір або зидовудин не були антагоністами до анти-HBV активності ентекавіру в широкому діапазоні концентрацій. В антивірусних тестах на ВІЛ ентекавір при мікромольних концентраціях не був антагоністом до анти-ВІЛ-активності в культурі клітин цих шести НІЗТ або емтрицитабіну.

Резистентність у культурі клітин: порівняно з HBV дикого типу віруси LVD_r, що містять заміщення rtM204V і rtL180M у межах зворотної транскриптази, демонструють 8-кратну знижену чутливість до ентекавіру. Включення додаткових ETV_r амінокислотних замінів rtT184, rtS202 або rtM250 знижує чутливість до ентекавіру в культурі клітин. Заміни, що спостерігаються у клінічних ізолятах (rtT184A, C, F, G, I, L, M або S; rtS202 C, G або I; та/або rtM250I, L або V), додатково знижували сприйнятливості до ентекавіру в 16–741 раз порівняно з вірусом дикого типу. Ламівудин-резистентні штами, що містять rtL180M плюс rtM204V в комбінації з амінокислотним заміщенням rtA181C, давали 16–122-кратне зниження фенотипової сприйнятливості до ентекавіру. Заміни ETV_r на залишки rtT184, rtS202 і rtM250 мають помірний вплив лише на чутливість до ентекавіру і не спостерігалися у відсутності заміни LVD_r у більш ніж 1000 секвенованих зразках пацієнтів. Резистентність опосередковується зниженням зв'язування інгібітора зі зміненою HBV зворотною транскриптазою, а резистентний HBV демонструє знижену здатність до реплікації у культурі клітин.

Фармакокінетика.

Абсорбція: ентекавір швидко абсорбується з піковими концентраціями у плазмі крові, що відбуваються між 0,5-1,5 години. Абсолютна біодоступність не визначена. Виходячи з екскреції незміненого препарату з сечею, біологічна доступність оцінюється щонайменше на 70 %. Існує дозо-пропорційне збільшення значень C_{max} і AUC після багаторазових доз у діапазоні 0,1-1 мг. Стаціонарний стан досягається через 6-10 днів після одноразового щоденного прийому з приблизно дворазовим накопиченням. C_{max} і C_{min} у стаціонарному стані становить 4,2 і 0,3 нг/мл, відповідно, для дозування 0,5 мг, і 8,2 і 0,5 нг/мл відповідно для 1 мг. Таблетки і пероральний розчин були біоеквівалентними у здорових суб'єктів; тому обидві лікарські форми можуть використовуватися як взаємозамінні.

Введення 0,5 мг ентекавіру зі стандартною їжею з високим вмістом жирів (945 ккал, 54,6 г жиру) або легкою їжею (379 ккал, 8,2 г жиру) призводило до мінімальної затримки в абсорбції (1-1,5 години після прийому їжі проти 0,75 години натще), зниження C_{max} на 44-46 %, і зменшення AUC на 18-20 %. Нижчі C_{max} і AUC при прийомі з їжею не вважаються клінічно значущими у пацієнтів, які не отримували нуклеозиди, але можуть впливати на ефективність у пацієнтів, несприйнятливих до ламівудину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл: розрахунковий обсяг розподілу ентекавіру перевищує загальний об'єм води в організмі. Зв'язування білка з білком сироватки крові людини *in vitro* становить ≈ 13 %.

Біотрансформація: ентекавір не є субстратом, інгібітором або індуктором ферментної системи CYP450. Після введення ^{14}C -ентекавіру не спостерігалось ніяких окисних або ацетильованих метаболітів і незначних кількостей метаболітів II фази, глюкуронідних і сульфатних кон'югатів.

Виведення: ентекавір переважно виводиться нирками з виділенням незміненого препарату у сечі в стаціонарному стані приблизно 75 % дози. Нирковий кліренс не залежить від дози і коливається у межах 360-471 мл/хв, припускаючи, що ентекавір зазнає як клубочкової фільтрації, так і каналцевої секреції. Після досягнення пікових рівнів плазмові концентрації ентекавіру знижувалися у двоекспоненційному порядку з кінцевим періодом напіввиведення ≈ 128 -149 годин. Спостережуваний індекс накопичення препарату становить ≈ 2 рази при одноразовому щоденному дозуванні, що свідчить про ефективний період напіввиведення приблизно 24 години.

Печінкова недостатність: фармакокінетичні параметри у пацієнтів з помірною або важкою печінковою недостатністю були подібні до тих, що спостерігалися у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Ниркова недостатність: кліренс ентекавіру знижується зі зменшенням кліренсу креатиніну. Через 4 години гемодіалізу видаляється $\approx 13\%$ дози, а $0,3\%$ видаляється за допомогою CAPD.

Після трансплантації печінки: експозиція ентекавіру у HBV-інфікованих реципієнтів печінки при стабільній дозі циклоспорину А або такролімусу ($n=9$) була приблизно у 2 рази більше експозиції у здорових людей з нормальною функцією нирок. Змінена функція нирок сприяла збільшенню експозиції ентекавіру у цих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать: AUC був на 14% вищим у жінок, ніж у чоловіків, через відмінності у функції нирок і масі тіла. Після коригування відмінностей у кліренсі креатиніну і масі тіла не було різниці в експозиції чоловіків і жінок.

Вік: оцінювали вплив віку на фармакокінетику ентекавіру, порівнюючи осіб літнього віку у віковому діапазоні 65-83 років (середній вік жінок 69 років, чоловіки 74 роки) з молодими людьми у віковому діапазоні 20-40 років (середній вік жінки 29 років), чоловіки 25 років). AUC був на 29% вищим у пацієнтів літнього віку, ніж у молодих суб'єктів, головним чином через відмінності у функції нирок і масі тіла. Після коригування на відмінності у кліренсі креатиніну і масі тіла пацієнти літнього віку мали на $12,5\%$ вищу AUC, ніж у молодих суб'єктів. Популяційний фармакокінетичний аналіз, що охоплював пацієнтів у віковому діапазоні 16-75 років, не ідентифікував вік як істотний вплив на фармакокінетику ентекавіру.

Раса: популяційний фармакокінетичний аналіз не ідентифікував расу як істотний вплив на фармакокінетику ентекавіру. Однак висновки можна зробити лише для груп білої раси та азійських груп, оскільки в інших категоріях суб'єктів було дуже мало.

Педіатрична популяція: стаціонарну фармакокінетику ентекавіру оцінювали у 24 пацієнтів, які не отримували раніше нуклеозиди, і у 19 пацієнтів, які отримували ламівудин, HBeAg-позитивних віком від 2 до <18 років з компенсованим захворюванням печінки. Експозиція ентекавіру серед осіб, які не отримували раніше нуклеозидів і які приймали дозу ентекавіру $0,015$ мг/кг одноразово на добу до максимальної дози $0,5$ мг, була подібна до експозиції, досягнутої у дорослих, які приймали дози $0,5$ мг 1 раз на добу. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$, і C_{min} для цих пацієнтів становили $6,31$ нг/мл, $18,33$ нг год/мл і $0,28$ нг/мл відповідно. Експозиція ентекавіру серед пацієнтів, які отримували раніше ламівудин і які приймали одноразові дози ентекавіру $0,030$ мг/кг до максимальної дози $1,0$ мг, була подібна до експозиції, досягнутої у дорослих, які приймали дози в $1,0$ мг. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ і C_{min} для цих пацієнтів становили $14,48$ нг/мл, $38,58$ нг-год/мл і $0,47$ нг/мл відповідно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ентекавір, таблетки, показаний для лікування хронічної вірусної інфекції гепатиту В (HBV, ВГВ) у дорослих із:

- компенсованим захворюванням печінки та ознаками активної реплікації вірусу, постійно підвищеними рівнями аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові і гістологічними ознаками активного запалення та/або фіброзу;
- декомпенсованим захворюванням печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Як для компенсованого, так і декомпенсованого захворювання печінки це показання ґрунтується на даних клінічних досліджень у пацієнтів, які не отримували нуклеозиди, з HBeAg-позитивною та HBeAg-негативною інфекцією HBV (стосовно пацієнтів із ламівудин-резистентним гепатитом В див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Ентекавір також показаний для лікування хронічної HBV-інфекції у педіатричних пацієнтів віком від 2 до <18 років, які не отримували нуклеозиди, з компенсованим захворюванням печінки, які мають ознаки активної реплікації вірусу та постійно підвищені рівні АЛТ у сироватці крові або гістологічні дані про помірне або важке запалення та/або фіброз. Щодо

з погоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

з погоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

рішення розпочати лікування у педіатричних пацієнтів див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування».

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки ентекавір переважно виводиться нирками (див. розділ «Фармакокінетика»), одночасне застосування з лікарськими засобами, що знижують функцію нирок або конкурують за активну канальцеву секрецію, може підвищити концентрацію у сироватці крові будь-якого лікарського засобу. Окрім ламівудину, адефовіру дипівоксилу та тенофовіру дизопроксилу фумарату, ефекти одночасного застосування ентекавіру з лікарськими засобами, які виділяються з нирок або впливають на функцію нирок, не оцінювали. Слід ретельно спостерігати за побічними реакціями пацієнтів, під час застосування ентекавіру разом з такими лікарськими засобами.

Ніяких фармакокінетичних взаємодій між ентекавіром і ламівудином, адефовіром або тенофовіром не спостерігалось.

Ентекавір не є субстратом, індуктором або інгібітором ферментів цитохрому P450 (CYP450) (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому малоймовірно, що з ентекавіром відбуваються взаємодії, зумовлені CYP450.

Діти

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих.

Особливості застосування.

Ниркова недостатність: коригування дози рекомендується для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Запропоновані модифікації дози засновані на екстраполяції обмежених даних, а їх безпека та ефективність не оцінювалися клінічно. Отже, вірусологічну відповідь слід ретельно контролювати.

Загострення гепатиту: спонтанні загострення при хронічному гепатиті В виникають відносно часто і характеризуються швидкоплинними збільшеннями АЛТ у сироватці крові. Після початку антивірусної терапії у деяких пацієнтів АЛТ у сироватці крові може збільшитися, оскільки рівень ДНК ВГВ у сироватці знижується (див. розділ «Побічні реакції»). Серед пацієнтів, які отримували лікування ентекавіром, загострення мали середній час початку 4-5 тижнів. У пацієнтів із компенсованою хворобою печінки це збільшення АЛТ у сироватці крові зазвичай не супроводжується підвищенням концентрації білірубіну в сироватці або декомпенсацією печінки. Пацієнти з розвиненою хворобою печінки або цирозом можуть піддаватися підвищеному ризику декомпенсації печінки після загострення гепатиту, тому їх слід ретельно контролювати під час терапії.

Також було повідомлено про гостре загострення гепатиту у пацієнтів, які припинили терапію проти гепатиту В (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Загострення після лікування, як правило, пов'язані з підвищенням ДНК HBV, і більшість із них, можливо, самообмежені. Проте, повідомляли про серйозні загострення, включаючи летальні випадки.

Серед пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозиди та які лікувалися ентекавіром, загострення після лікування мали середній час початку 23-24 тижні, і більшість із них були зареєстровані у HBeAg-негативних пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»). Печінкову функцію потрібно контролювати з повторними інтервалами клінічним та лабораторним спостереженням протягом щонайменше 6 місяців після припинення терапії гепатиту В. Якщо це доречно, відновлення терапії гепатиту В може бути виправданим.

Пацієнти з декомпенсованим захворюванням печінки: вищий рівень серйозних печінкових побічних ефектів (незалежно від причинності) спостерігався у пацієнтів із декомпенсованою хворобою печінки, зокрема у пацієнтів із хворобою за класифікацією Чайлда-Туркота-П'ю (ЧТП) класу С, порівняно з показниками у пацієнтів з компенсованою функцією печінки. Крім того, пацієнти з декомпенсованою хворобою печінки можуть піддаватися підвищеному

Handwritten signatures and stamps.

ризик розвитку лактоацидозу та специфічних ниркових побічних подій, таких як гепаторенальний синдром. Таким чином, клінічні та лабораторні параметри слід ретельно контролювати у цій популяції пацієнтів (див. також розділ «Побічні реакції»).

Лактоацидоз і важка гепатомегалія зі стеатозом: при використанні аналогів нуклеозидів повідомляли про появу лактоацидозу (у разі відсутності гіпоксемії), іноді з летальними наслідками, зазвичай пов'язаних із важкою гепатомегалією та стеатозом печінки. Оскільки ентекавір є нуклеозидним аналогом, цей ризик не може бути виключений. Лікування нуклеозидними аналогами слід припинити, коли відбувається швидке підвищення рівня амінотрансфераз, прогресуючої гепатомегалії або метаболічного/лактоацидозу невідомої етіології. Доброякісні симптоми травлення, такі як нудота, блювання і біль у животі, можуть свідчити про розвиток лактоацидозу. Важкі випадки, іноді з летальним результатом, були пов'язані з панкреатитом, печінковою недостатністю/печінковим стеатозом, нирковою недостатністю і вищими рівнями сироваткового лактату. Необхідно дотримуватися обережності при призначенні нуклеозидних аналогів будь-якому пацієнтові (особливо жінкам з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювання печінки. За цими пацієнтами слід уважно спостерігати.

Щоб розрізнити підвищення рівня амінотрансфераз через відповідь на лікування і потенційно пов'язане з лактоацидозом, лікарі повинні переконатися, що зміни в АЛТ були пов'язані з поліпшенням інших лабораторних маркерів хронічного гепатиту В.

Резистентність і специфічні запобіжні заходи для ламівудин-нечутливих пацієнтів: мутації в HBV-полімеразі, що кодуєть ламівудин-резистентні заміни, можуть призвести до подальшого виникнення вторинних замін, включаючи пов'язані з резистентністю до ентекавіру (ETVr). У невеликого відсотка ламівудин-нечутливих пацієнтів заміни ETVr на залишки rtT184, rtS202 або rtM250 були присутні на початку дослідження. Пацієнти з резистентним до ламівудину ВГВ піддаються підвищеному ризику розвитку наступної резистентності до ентекавіру, ніж пацієнти без резистентності до ламівудину. Сукупна імовірність виникнення генотипової резистентності до ентекавіру після 1, 2, 3, 4 та 5 років лікування у ламівудин-резистентних дослідженнях становила 6 %, 15 %, 36 %, 47 % та 51 % відповідно. Вірусологічну відповідь слід часто контролювати у популяції, нечутливій до ламівудину, і проводити відповідне тестування на резистентність. У пацієнтів із субоптимальною вірусологічною реакцією після 24 тижнів лікування ентекавіром слід враховувати модифікацію лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Починаючи терапію у пацієнтів з документально зареєстрованою історією резистентного до ламівудину ВГВ, комбінаційне застосування ентекавіру та другого противірусного засобу (яке не поділяє перехресної резистентності з ламівудином або ентекавіром) слід розглядати переважно перед монотерапією ентекавіром.

Існуючий раніше ламівудин-резистентний HBV пов'язаний з підвищеним ризиком подальшої резистентності до ентекавіру незалежно від ступеня захворювання печінки; у пацієнтів із декомпенсованою хворобою печінки вірусологічний прорив може бути пов'язаний з серйозними клінічними ускладненнями основного захворювання печінки. Таким чином, у пацієнтів із декомпенсованою хворобою печінки та резистентним до ламівудину ВГВ комбіноване застосування ентекавіру плюс другий противірусний препарат (який не має перехресної резистентності ні з ламівудином, ні з ентекавіром) слід розглядати переважно перед монотерапією ентекавіром.

Педіатрична популяція: нижчий рівень вірусологічної відповіді (ДНК HBV < 50 МО/мл) спостерігався у педіатричних пацієнтів з початковою ДНК HBV $\geq 8,0 \log_{10}$ МО/мл. Ентекавір слід застосовувати таким пацієнтам, тільки якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для дитини (наприклад, резистентність). Оскільки деякі педіатричні пацієнти можуть вимагати довготривалого або навіть довічного лікування хронічного активного гепатиту В, слід враховувати вплив ентекавіру на майбутні варіанти лікування.

Одержувачі трансплантату печінки: функцію нирок слід ретельно оцінювати до та під час терапії ентекавіром у реципієнтів, які отримували циклоспорин або такролімус (див. розділ «Фармакокінетика»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Handwritten signatures]

Коінфіковані гепатитом С або D: немає даних про ефективність ентекавіру у пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту С або D.

Пацієнти з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)/ВГВ коінфіковані, які не отримують супутню антиретровірусну терапію: ентекавір не оцінювали у пацієнтів з ВІЛ/ВГВ-інфекцією, які не отримували ефективного ВІЛ-лікування. Виникнення резистентності до ВІЛ спостерігалось при застосуванні ентекавіру для лікування хронічної інфекції гепатиту В у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які не отримували високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ). Тому терапію ентекавіром не слід застосовувати для ВІЛ/НВВ-коінфікованих пацієнтів, які не отримують ВААРТ. Ентекавір не вивчали як лікування ВІЛ-інфекції і не рекомендується для цього застосування.

Пацієнти, інфіковані ВІЛ/ НВВ, які отримували супутню антиретровірусну терапію: ентекавір був вивчений у 68 дорослих з ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ, які отримували ВААРТ схему, що містить ламівудин. Немає даних про ефективність ентекавіру у НВВ-негативних пацієнтів, коінфікованих ВІЛ. Є обмежені дані щодо пацієнтів, коінфікованих ВІЛ, які мають низький рівень клітин CD4 (<200 клітин/мм³).

Загальні: пацієнтам слід повідомити, що для терапії ентекавіром не доведено, що він знижує ризик передачі ВГВ, і тому необхідно вжити відповідних запобіжних заходів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку: враховуючи те, що потенційні ризики для розвитку плода невідомі, жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективну контрацепцію.

Вагітність: немає адекватних даних про застосування ентекавіру вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність у високих дозах. Потенційний ризик для людини невідомий. Ентекавір не слід застосовувати у період вагітності, якщо це не потрібно. Немає даних про вплив ентекавіру на передачу ВГВ від матері до новонародженого. Тому необхідно вживати відповідних заходів для запобігання придбання НВВ новонародженим.

Грудне годування: невідомо, чи проникає ентекавір у грудне молоко. Наявні токсикологічні дані у тварин показали екскрецію ентекавіру у молоко. Не можна виключити ризик для немовлят. Грудне годування слід припинити під час лікування препаратом Ентекавір.

Репродуктивна функція: токсикологічні дослідження у тварин, яким вводили ентекавір, не показали жодних ознак порушення фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено жодних досліджень щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими автоматизованими системами. Запаморочення, втома і сонливість є поширеними побічними ефектами, які можуть погіршити здатність керувати машиною та працювати з ними.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати препарат слід під контролем лікаря, який має досвід лікування хронічного гепатиту В.

Спосіб застосування

Ентекавір слід приймати перорально.

Компенсоване захворювання печінки

Пацієнти, які не отримували нуклеозиди: рекомендована доза становить 0,5 мг 1 раз на добу, з їжею або без їжі.

Ламівудин-резистентні пацієнти (тобто з ознаками віремії під час застосування ламівудину або наявністю мутацій резистентності до ламівудину [LVD_r]) (див. розділ «Особливості застосування»): рекомендована доза для дорослих становить 1 мг 1 раз на добу, яку слід приймати натщесерце (більше 2 годин до і більше 2 годин після їжі) (див. розділ «Фармакокінетика»). При наявності мутацій LVD_r, комбіноване застосування ентекавіру та другого противірусного засобу (яке не має перехресної резистентності ні з ламівудиним, ні з

ентекавіром) слід розглядати як перевагу монотерапії ентекавіром (див. розділ «Особливості застосування»).

Декомпенсоване захворювання печінки

Рекомендована доза для дорослих пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки становить 1 мг 1 раз на добу, яку слід приймати натщесерце (більше 2 годин до і більше 2 годин після їжі) (див. розділ «Фармакокінетика»). Для пацієнтів із ламівудин-резистентним гепатитом В див. розділи «Особливості застосування».

Тривалість терапії

Оптимальна тривалість лікування невідома. Припинення лікування може розглядатися наступним чином:

- У дорослих пацієнтів з позитивною реакцією на HBeAg терапію слід призначати принаймні до 12 місяців після досягнення сероконверсії HBe (втрати HBeAg і втрати ДНК HBV з виявленням анти-HBe на двох послідовних зразках сироватки крові з інтервалом не менше 3-6 місяців) або до сероконверсії HBs або до втрати ефективності (див. розділ «Особливості застосування»).
- У дорослих пацієнтів з негативною реакцією на HBeAg терапію слід призначати принаймні до сероконверсії HBs або доказів втрати ефективності. При тривалому лікуванні більше 2 років рекомендується регулярна переоцінка, щоб підтвердити, що продовження обраної терапії залишається придатним для пацієнта.

У пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки або цирозом припинення лікування не рекомендується.

Педіатрична популяція

Для відповідного дозування у педіатричній популяції застосовуються таблетки 0,5 мг.

Рішення про лікування педіатричних пацієнтів має ґрунтуватися на ретельному розгляді індивідуальних потреб пацієнтів і з посиланням на поточні рекомендації з педіатричного лікування, включаючи значення вихідної гістологічної інформації. Переваги довготривалого пригнічення вірусології з продовженням терапії необхідно зважити проти ризику тривалого лікування, включаючи появу резистентного вірусу гепатиту В.

АЛТ у сироватці крові повинна бути постійно підвищена протягом щонайменше 6 місяців до лікування педіатричних хворих із компенсованою хворобою печінки через HBeAg-позитивний хронічний гепатит В; і принаймні 12 місяців у пацієнтів з HBeAg-негативним захворюванням.

Педіатричним пацієнтам з масою тіла не менше 32,6 кг слід призначати щоденну дозу 1 таблетки 0,5 мг з або без їжі.

Тривалість терапії для дітей

Оптимальна тривалість лікування невідома. Відповідно до чинних рекомендацій педіатричної практики, припинення лікування може розглядатися наступним чином:

- У HBeAg-позитивних педіатричних пацієнтів терапію слід призначати протягом щонайменше 12 місяців після досягнення сероконверсії ДНК і HBeAg, які не можна виявити (втрати HBeAg і виявлення анти-HBe на двох послідовних зразках сироватки крові, принаймні, через 3-6 місяців) або до сероконверсії HBs або до втрати ефективності. Рівні АЛТ та HBV ДНК у сироватці крові слід регулярно контролювати після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).
- У HBeAg-негативних педіатричних пацієнтів лікування слід призначати до сероконверсії HBs або доказів втрати ефективності.

Фармакокінетику у педіатричних пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки не вивчали.

Пацієнти літнього віку: не потрібно коригувати дозування залежно від віку. Дозу слід коригувати відповідно до функції нирок у пацієнта (див. рекомендації щодо дозування при порушенні функцій нирок та розділ «Фармакокінетика»).

Стать і раса: не потрібно коригувати дозування залежно від статі чи раси.

Ниркова недостатність: кліренс ентекавіру знижується зі зменшенням кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»). Коригування дози рекомендується для пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв, у тому числі на гемодіалізі або безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі (CAPD). Рекомендується зменшити добову дозу, застосовуючи пероральний розчин ентекавіру, як описано в таблиці. Як альтернатива, якщо пероральний розчин не доступний, дозу можна регулювати шляхом збільшення інтервалу дозування, також показаного в таблиці. Запропоновані модифікації дози засновані на екстраполяції обмежених даних, а їх безпека та ефективність не оцінювалися клінічно. Отже, вірусологічну відповідь слід ретельно контролювати.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Дозування Ентекавіру*	
	Пацієнти, які не отримували нуклеозиди	Ламівудин-резистентність або декомпенсоване захворювання печінки
≥ 50	0,5 мг 1 раз на добу	1 мг 1 раз на добу
30–49	0,25 мг 1 раз на добу* АБО 0,5 мг кожні 48 годин	0,5 мг 1 раз на добу
10–29	0,15 мг 1 раз на добу* АБО 0,5 мг кожні 72 годин	0,3 мг 1 раз на добу* АБО 0,5 мг кожні 48 годин
< 10 Гемодіаліз або CAPD**	0,05 мг 1 раз на добу* АБО 0,5 мг кожні 5–7 днів	0,1 мг 1 раз на добу* АБО 0,5 мг кожні 72 годин

* для дозування < 0,5 мг ентекавір розчин оральний рекомендовано.

** у дні гемодіалізу призначати ентекавір після гемодіалізу.

Печінкова недостатність: для пацієнтів з порушенням функції печінки не потрібно коригувати дозу.

Діти.

Ентекавір не рекомендується застосовувати дітям віком до 2 років, оскільки в цій популяції безпека та ефективність не було встановлено.

Ентекавір, таблетки 0,5 мг, застосовувати дітям з масою тіла не менше 32,6 кг.

Щодо рішення розпочати лікування у дітей, див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування».

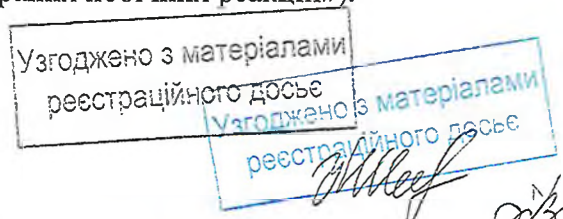
Передозування.

Досвід передозування ентекавіром у пацієнтів є обмеженим. Здорові пацієнти, які отримували до 20 мг/добу протягом до 14 днів, і одноразові дози до 40 мг не мали жодних непередбачуваних побічних реакцій. Якщо відбувається передозування, пацієнта слід контролювати на наявність ознак токсичності та при необхідності проводити стандартне підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

У клінічних дослідженнях у пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки найчастішими побічними реакціями будь-якої тяжкості з принаймні можливим відношенням до ентекавіру були головний біль (9%), втома (6%), запаморочення (4%) і нудота (3%). Повідомляли також про загострення гепатиту під час і після припинення терапії ентекавіром (див. розділ «Особливості застосування» та «Опис обраних побічних реакцій»).



Перелік побічних реакцій

Оцінка побічних реакцій базується на досвіді постмаркетингового спостереження та чотирьох клінічних дослідженнях, в яких пацієнти з хронічною інфекцією гепатиту В та компенсованою хворобою печінки отримували подвійне сліпе лікування з ентекавіром або ламівудином до 107 тижнів. У цих дослідженнях профілі безпеки, включаючи лабораторні відхилення, були порівнянні з ентекавіром 0,5 мг на добу (пацієнти, які раніше не отримували нуклеозиди, HBeAg-позитивних або негативних, які отримували лікування у середньому протягом 53 тижнів), ентекавіром 1 мг на добу (ламівудин-нечутливі пацієнти, які отримували лікування у середньому протягом 69 тижнів) і ламівудином.

Побічні реакції, що принаймні пов'язані з лікуванням ентекавіром, зазначені за органами системи організму. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$). У межах кожної групи частот небажані ефекти представлені у порядку зменшення проявів.

З боку імунної системи	рідко: анафілактоїдна реакція
З боку психіки	часто: безсоння
З боку нервової системи	часто: головний біль, запаморочення, сонливість
З боку шлунково-кишкового тракту	часто: блювання, діарея, нудота, диспепсія
Гепатобіліарні порушення	часто: підвищення трансаміназ
З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини	нечасто: висип, алопеція
Загальні порушення	часто: втома

Повідомляли про випадки лактоацидозу, часто у зв'язку з декомпенсацією печінки, іншими серйозними захворюваннями або впливом ліків (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування понад 48 тижнів: продовження лікування ентекавіром протягом середньої тривалості 96 тижнів не виявило нових сигналів безпеки.

Опис обраних побічних реакцій

Аномалії лабораторних досліджень: у клінічних дослідженнях з пацієнтами, які раніше не отримували нуклеозиди, 5 % мали підвищення АЛТ > 3 рази від початкових рівнів, а < 1 % мали підвищення АЛТ > 2 рази від початкового рівня разом із загальним білірубіном > 2 рази верхньої межі норми (ВМН) і > 2 разів від початкового рівня. Рівень альбуміну $< 2,5$ г/дл спостерігався в < 1 % пацієнтів, рівень амілази > 3 рази від початкових рівнів – у 2 %, рівень ліпази > 3 рази від початкових рівнів – у 11 % і тромбоцитів $< 50000/\text{мм}^3$ – у < 1 %.

У клінічних дослідженнях з ламівудин-нечутливими пацієнтами, у 4 % спостерігалось підвищення АЛТ > 3 рази від початкового рівня, а < 1 % – підвищення АЛТ > 2 рази від початкового рівня разом із загальним білірубіном > 2 рази ВМН і > 2 рази від початкового рівня. Рівні амілази > 3 рази від початкового рівня спостерігалися у 2 % пацієнтів, рівні ліпази > 3 рази від початкового рівня – у 18 %, тромбоцити $< 50000/\text{мм}^3$ – у < 1 %.

Загострення під час лікування: у дослідженнях з пацієнтами, які раніше не отримували нуклеозиди, при лікуванні підвищення рівнів АЛТ > 10 разів ВМН і > 2 рази від початкового рівня спостерігалось у 2 % пацієнтів, які отримували ентекавір, проти 4 % пацієнтів, які отримували ламівудин. У дослідженнях з ламівудин-нечутливими пацієнтами, при лікуванні підвищення рівнів АЛТ > 10 разів ВМН і > 2 разів від початкового рівня відзначалося у 2 % пацієнтів, які отримували ентекавір, проти 11 % пацієнтів, які отримували ламівудин. Серед пацієнтів, які отримували ентекавір, підвищення рівня АЛТ при лікуванні в середньому тривало протягом 4-5 тижнів, як правило, вирішувалося після продовження лікування, і в більшості випадків було пов'язано зі зменшенням вірусного навантаження $\geq 2 \log_{10}/\text{мл}$, які передували або збігалися з підвищенням АЛТ. Під час лікування рекомендується періодичний моніторинг функції печінки.

Загострення після припинення лікування. Повідомляли про гострі загострення гепатиту у пацієнтів, які припинили терапію проти вірусу гепатиту В, включаючи терапію ентекавіром (див. розділ «Особливості застосування»). Під час досліджень у пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозидів, 6 % пацієнтів, які отримували ентекавір, і 10 % пацієнтів, які отримували ламівудин, зазнали підвищення АЛТ (> 10 разів ВМН та > 2 рази порівняно з [мінімальним початковим або останнім вимірюванням у кінці дозування]) під час спостереження після лікування. Серед пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозидів, та які отримували ентекавір, підвищені показники АЛТ мали серединний час до початку 23-24 тижні, а 86 % підвищення АЛТ відбулося у НВеAg-негативних пацієнтів. У дослідженнях із ламівудин-нечутливими пацієнтами, у яких спостерігалось обмежена кількість пацієнтів, 11 % пацієнтів, які отримували ентекавір, та у жодного з пацієнтів, які отримували ламівудин, розвинулося підвищення АЛТ під час спостереження після лікування.

У клінічних дослідженнях лікування ентекавіром було припинено, якщо пацієнти досягли задалегідь визначеної відповіді. Якщо лікування припинено без урахування відповіді на лікування, швидкість спалахів АЛТ після лікування може бути вищою.

Педіатрична популяція

Безпека ентекавіру у педіатричних пацієнтів у віці від 2 до <18 років базується на двох поточних клінічних випробуваннях в осіб із хронічною інфекцією НВВ. Ці випробування проводили у НВеAg-позитивних пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозиди, які отримували ентекавір протягом середньої тривалості 99 тижнів. Побічні реакції, що спостерігалися у педіатричних осіб, які отримували лікування ентекавіром, відповідали результатам клінічних випробувань ентекавіру у дорослих (див. Резюме профілів безпеки).

Інші спеціальні популяції

Досвід у хворих із декомпенсованою хворобою печінки: профіль безпеки ентекавіру у пацієнтів із декомпенсованою хворобою печінки оцінювали у дослідженні, в якому пацієнти отримували лікування ентекавіром 1 мг/добу або адефовіру дипівоксилем 10 мг/добу. Щодо побічних реакцій, зазначених у розділі «Перелік побічних реакцій», одна додаткова побічна реакція [зниження бікарбонату у крові (2 %)] спостерігалася у пацієнтів, які отримували ентекавір, через 48 тижнів. Сукупний показник летальності при дослідженні становив 23 %, і причини летального наслідку, як правило, були пов'язані з захворюваннями печінки, як і очікувалося в цій популяції. Кумулятивний показник гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) при дослідженні становив 12 % (12/102). Серйозні побічні реакції, як правило, пов'язані з печінкою, з кумулятивною частотою при дослідженні 69 %. Пацієнти з високим початковим показником ЧТП мали підвищений ризик розвитку серйозних побічних ефектів (див. розділ «Особливості застосування»).

Аномалії лабораторних досліджень: на 48 тижні серед пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки, які отримували ентекавір, жоден не мав підвищення АЛТ як > 10 разів ВМН, так і > 2 рази від початкового рівня, а у 1 % пацієнтів спостерігалось підвищення АЛТ > 2 рази від початкового рівня разом із загальним білірубінном > 2 рази ВМН і > 2 рази від початкового рівня. Рівень альбуміну < 2,5 г/дл спостерігався у 30 % пацієнтів, рівні ліпази > 3 рази за початкові рівні – у 10 %, тромбоцити < 50000/мм³ – у 20 %.

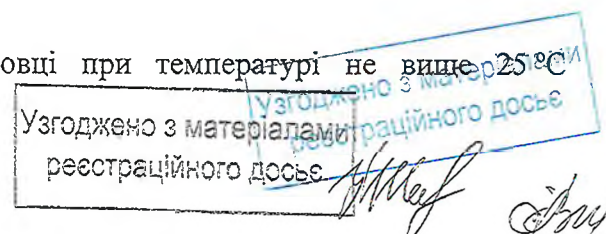
Досвід у пацієнтів, коінфікованих ВІЛ: профіль безпеки ентекавіру в обмеженій кількості ВІЛ/НВВ-коінфікованих пацієнтів, які отримували схеми лікування ВААРТ (високоактивна антиретровірусна терапія), що містять ламівудин, був подібний до профілю безпеки у моноінфікованих пацієнтів з НВВ (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать/вік: не було очевидних відмінностей у профілі безпеки ентекавіру щодо статі (≈ 25 % жінок у клінічних випробуваннях) або віку (≈ 5 % пацієнтів віком від 65 років).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній щільно закритій упаковці при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.



Упаковка. По 30 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед/Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Юніт-V, Блок V і V-A, ТСПС - Формулейшн СЕЗ, С. №№ 439, 440, 441 і 458, Полепаллі
Віледж, Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Індія/
Unit-V, Block V and V-A, TSIIC - Formulation SEZ, S. Nos 439, 440, 441 & 458,
Polepally Village, Jadcherla Mandal, Telangana State, 509301, India.

Дата останнього перегляду.

Y. Meef
Александр
heteroworld.com.ua

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

М. КИЇВ * УКРАЇНА
«ГЕТЕРО
ЛАБЗ
ЛІМІТЕД»
Ідентифікаційний код
26549970
05-10-2019
Семінова