

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. Протівірусні 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 фосфорилюється 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-месенджера 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 реакцій 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, трансфетованих HBV дикого типу. Середнє значення EC_{50} для ентекавіру проти LVDr 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 із 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 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 LVDr, що містять заміщення rtM204V і rtL180M у межах зворотної транскриптази, демонструють 8-кратну знижену чутливість до ентекавіру. Включення додаткових ETVr амінокислотних замін 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 сприйнятливість до ентекавіру в 16–741 раз порівняно з вірусом дикого типу. Ламівудин-резистентні штами, що містять rtL180M плюс rtM204V у комбінації з амінокислотним заміщенням rtA181C, давали 16–122-кратне зниження фенотипової сприйнятливості до ентекавіру. Заміни ETVr на залишки rtT184, rtS202 і rtM250 мають помірний вплив лише на чутливість до ентекавіру і не спостерігалися у відсутності заміни LVDr 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.

Клінічний досвід. Демонстрація користі ґрунтується на гістологічних, вірусологічних, біохімічних і серологічних відповідях після 48 тижнів лікування під час активних контрольованих клінічних випробувань за участю 1633 дорослих із хронічною інфекцією гепатиту В, доказами реплікації вірусу та компенсованим захворюванням печінки. Безпека та ефективність ентекавіру також оцінювалися в клінічному дослідженні з активним контролем за участю 191 пацієнта з HBV-інфекцією з декомпенсованим захворюванням печінки та в клінічному дослідженні за участю 68 пацієнтів з коінфікованими HBV та ВІЛ.

У дослідженнях за участю пацієнтів з компенсованим захворюванням печінки гістологічне покращення визначалося як зниження на ≥ 2 бали показника некрозапальних захворювань за Кноделлом порівняно з початковим рівнем без погіршення показника фіброзу за Кноделлом. Відповіді пацієнтів із початковим показником фіброзу Кноделла 4 (цироз) були порівнянними із загальними відповідями на всі показники ефективності (усі пацієнти мали компенсоване захворювання печінки). Високі вихідні некрозапальні показники Knodell (> 10) були пов'язані з більшим гістологічним покращенням у пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозиди. Базові рівні АЛТ ³ у 2 рази вище верхньої межі норми та базові рівні ДНК HBV $\leq 9,0 \log_{10}$ копій/мл були пов'язані з вищою частотою вірусологічної відповіді (48-й тиждень ДНК HBV < 400 копій/мл) у пацієнтів, які раніше не отримували нуклеозиди, HBeAg-позитивних. Незалежно від початкових характеристик, більшість пацієнтів продемонстрували гістологічну та вірусологічну відповідь на лікування.

Вік/стать: не було помітної різниці в ефективності ентекавіру залежно від статі (≈ 25 % жінок у клінічних дослідженнях) або віку (≈ 5 % пацієнтів віком від 65 років).

Довгострокове подальше дослідження

Дослідження було рандомізованим обсерваційним відкритим дослідженням фази 4 для оцінки довгострокового ризику лікування ентекавіром (ETV, $n = 6216$) або іншого стандартного лікування HBV нуклеозидними (кислотними) методами (не ETV) ($n = 6162$) до 10 років у пацієнтів із хронічною інфекцією HBV (CHB). Основними клінічними наслідками, оціненими в дослідженні, були загальні злякисні новоутворення (сукупна подія злякисних новоутворень ГЦК і не ГЦК), прогресування гепатиту В, пов'язаного з печінкою, злякисні новоутворення не ЦК, ГЦК та смерті, включаючи летальні випадки, пов'язані з печінкою. У цьому дослідженні ETV не було пов'язано з підвищеним ризиком злякисних новоутворень порівняно з використанням інших видів злякисних новоутворень, як оцінено за сукупною кінцевою точкою загальної кількості злякисних новоутворень (ETV $n = 331$, не-ETV $n = 337$; HR = 0,93 [0,8-1,1]), або індивідуальна кінцева точка злякисного новоутворення без ГЦК (ETV $n = 95$, не-ETV $n = 81$; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Зафіксовані випадки прогресування хвороби гепатиту В, пов'язаної з печінкою, і ГЦК були порівнянними як у групах ETV, так і в групах без ETV. Найбільш часто зареєстрованим злякисним новоутворенням як у групах ETV, так і в групах без ETV був ГЦК, за яким слідували злякисні новоутворення шлунково-кишкового тракту.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ентекавір швидко абсорбується з максимальною концентрацією у плазмі крові (C_{max}), що спостерігається у проміжку 0,5-1,5 години. Абсолютна біодоступність не визначена. Виходячи з екскреції незміненого препарату із 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 мінімальна концентрація (C_{min}) у стаціонарному стані становить 4,2 і 0,3 нг/мл відповідно для дозування 0,5 мг та 8,2 і 0,5 нг/мл відповідно для дозування 1 мг. Таблетки і пероральний розчин були біоеквівалентними у здорових добровольців, тому обидві

лікарські форми можна використовувати як взаємозамінні.

Прийом 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) призводив до мінімальної затримки в абсорбції (1–1,5 години після вживання 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 виводиться переважно 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; припускають, що ентекавір зазнає як клубочкової фільтрації, так і канальцевої секреції. Після досягнення пікового рівня плазмова концентрація ентекавіру знижувалася 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 тяжкою 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 видалається ≈ 13 % дози, а 0,3 % видалається 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 спричиняла збільшення експозиції ентекавіру у цих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Стать. Показник 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 роки (середній вік жінок – 69 років, чоловіків – 74 роки) з молодими людьми у віковому діапазоні 20–40 років (середній вік жінок – 29 років, чоловіків – 25 років). AUC був на 29 % вищим у пацієнтів літнього віку, ніж у молодих пацієнтів, 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 молоді пацієнти. 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 азіатських 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.

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

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 підвищений рівень АЛТ у сироватці крові або гістологічні дані про помірне або тяжке запалення та/або фіброз. Щодо рішення розпочати лікування у педіатричних пацієнтів див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози».

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 нирками 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 малоімовірно, що з ентекавіром відбуваються взаємодії, зумовлені CYP450.

Діти

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих.

Особливості застосування.

Ниркова недостатність. Коригування дози рекомендується для пацієнтів із порушеннями 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 швидкоплинним збільшенням АЛТ у сироватці крові. Після початку антивірусної терапії у деяких пацієнтів АЛТ у сироватці крові може збільшитися, оскільки рівень ДНК ВГВ у сироватці крові 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 збільшення АЛТ у сироватці крові зазвичай не супроводжується підвищенням концентрації білірубіну в сироватці крові 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 зазвичай 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 серединний 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 клінічних та лабораторних спостережень 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 реакцій (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 ризику розвитку лактоацидозу та специфічних ниркових побічних явищ, таких як гепаторенальний синдром. Таким чином, клінічні та лабораторні параметри слід ретельно контролювати у цій популяції пацієнтів (див. також розділ «Побічні реакції»).

Лактоацидоз і тяжка гепатомегалія зі стеатозом. При використанні аналогів нуклеозидів повідомляли про появу лактоацидозу (у разі відсутності гіпоксемії), іноді з летальним наслідком, що зазвичай пов'язано з тяжкою 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. Тяжкі випадки, іноді з летальним наслідком, були пов'язані з панкреатитом, печінковою недостатністю/печінковим стеатозом, нирковою недостатністю і вищим рівнем 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 кодують 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 наявні 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Починаючи терапію у пацієнтів з

документально зареєстрованою історією резистентного до ламівудину ВГВ, комбінаційне застосування ентекавіру та другого протівірусного 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 із серйозними клінічними ускладненнями основного захворювання печінки. Таким чином, у пацієнтів із декомпенсованою хворобою печінки та резистентним до ламівудину ВГВ комбіноване застосування ентекавіру плюс другий протівірусний 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 очікувана 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 трансплантата печінки. Функцію нирок слід ретельно оцінювати до та під час терапії ентекавіром у реципієнтів, які застосовували циклоспорин або такролімус (див. розділ «Фармакокінетика»).

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/HBV-коінфікованих пацієнтів, які не отримують ВААРТ. Ентекавір не вивчали як лікування ВІЛ-інфекції і не рекомендується для цього застосування.

Пацієнти, інфіковані ВІЛ/HBV, 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 HBeAg-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, 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 HBV новонародженим.

Період годування груддю. 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 застосування лікарського засобу 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 реакціями, які можуть погіршити здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

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, незалежно від вживання їжі.

Ламівудин-резистентні пацієнти (тобто з ознаками віремії під час застосування ламівудину або наявністю мутацій резистентності до ламівудину [LVDr]) (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 вживання їжі) (див. розділ «Фармакокінетика»). При наявності мутацій LVDr комбіноване застосування ентекавіру та другого противірусного засобу (яке не має перехресної резистентності ні з ламівудином, 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 вживання їжі) (див. розділ «Фармакокінетика»). Для пацієнтів із ламівудин-резистентним гепатитом В див. розділ «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 ефективним 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 таблетка 0,5 мг незалежно від вживання 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. Рівень 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 із порушеннями 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 функції 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 для тих, які знаходяться на гемодіалізі або безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі (CAPD). Рекомендується зменшити добову дозу, застосовуючи таблетки 0,5 мг; дозу можна регулювати шляхом збільшення інтервалу дозування, як показано 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	0,5 мг кожні 48 годин	0,5 мг 1 раз на добу
10–29	0,5 мг кожні 72 годин	0,5 мг кожні 48 годин
< 10 Гемодіаліз або CAPD*	0,5 мг кожні 5–7 днів	0,5 мг кожні 72 години

* У дні гемодіалізу призначати ентекавір після гемодіалізу.

Печінкова недостатність: для пацієнтів із порушеннями функції печінки не потрібно коригувати дозу.

Діти.

Ентекавір не рекомендується застосовувати дітям віком до 2 років, оскільки в цій популяції безпеку 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 «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Досвід передозування ентекавіром у пацієнтів є обмеженим. Здорові добровольці, 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», «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 систем організму. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). У межах кожної групи частот побічні реакції 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 лікарських засобів (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 початкового рівня, а < 1 % мали підвищення АЛТ > у 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 початкового рівня – у 2 %, рівень ліпази > 3 рази від початкового рівня – у 11 % і тромбоцитів < 50000/мм³ – у < 1 %.

У клінічних дослідженнях з ламівудин-нечутливими пацієнтами у 4 % спостерігалася 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. Рівень амілази > 3 рази від початкового рівня спостерігався у 2 % пацієнтів, рівень ліпази > 3 рази від початкового рівня – у 18 %, тромбоцити < 50000/мм³ – у <1 %.

Загострення під час лікування: у дослідженнях з пацієнтами, які раніше не отримували нуклеозиди, при лікуванні підвищення рівня АЛТ > 10 разів ВМН і > 2 рази від початкового рівня спостерігалася у 2 % пацієнтів, які отримували ентекавір, проти 4 % пацієнтів, які отримували ламівудин. У дослідженнях з ламівудин-нечутливими пацієнтами, при лікуванні підвищення рівня 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, зазвичай вирішувалося після продовження лікування і в більшості випадків було пов'язано зі зменшенням вірусного навантаження $\geq 2 \log_{10}$ /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 НВеАg-негативних пацієнтів. У дослідженнях із ламівудин-нечутливими пацієнтами, у яких спостерігалася обмежена кількість пацієнтів, 11 % пацієнтів, які отримували ентекавір, та у жодного з пацієнтів, які отримували ламівудин, не розвинулося підвищення АЛТ під час спостереження після лікування.

У клінічних дослідженнях лікування ентекавіром було припинено, якщо пацієнти досягли

заздалегідь 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 віком від 2 до <18 років базується на двох поточних клінічних випробуваннях в осіб із хронічною інфекцією HBV. Ці випробування проводили у HBeAg-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) з такими винятками у педіатричних пацієнтів:

- дуже поширені побічні реакції: нейтропенія.

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 зазвичай 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 зазвичай пов'язані з печінкою, з кумулятивною частотою при дослідженні 69 %. Пацієнти з високим початковим показником ЧТП мали підвищений ризик розвитку серйозних побічних реакцій (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 спостерігалася підвищення АЛТ > 2 рази від початкового рівня разом із загальним білірубіном > 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/HBV-коінфікованих пацієнтів, які отримували схеми лікування ВААРТ (високоактивна антиретровірусна терапія), що містять ламівудин, був подібний до профілю безпеки у моноінфікованих пацієнтів з HBV (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).

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також

пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

-

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, ТСІІС – 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.