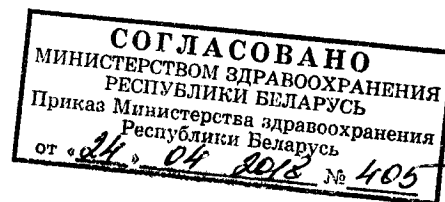


**Инструкция**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**  
**(информация для пациентов)**

**ЭНВИР**



**Торговое название**

Энвир

**Международное непатентованное название**

Entecavir

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые оболочкой

**Состав**

Одна таблетка содержит:

*активное вещество:* энтекавир (в виде энтекавира моногидрата) – 0,5 мг или 1,0 мг;

*вспомогательные вещества:* кальция карбонат, крахмал прежелатинизированный, натрия кармеллоза, соевые полисахариды, лимонная кислота моногидрат, натрия стеарил фуМАРАТ, вода очищенная;

*оболочка:*

для дозировки 0,5 мг: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ 400, полисорбат 80;

для дозировки 1,0 мг: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ 400, железа оксид красный (Е 172).

**Описание**

Для дозировки 0,5 мг - таблетки от белого до почти белого цвета, треугольные, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «J» с одной стороны и «110» с другой стороны.

Для дозировки 1,0 мг - таблетки розового цвета, треугольные, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «J» с одной стороны и «111» с другой стороны.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные средства для системного применения. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

**Код АТС:** J05AF10

**Показания для применения**

Хронический вирусный гепатит В (ВГВ) у взрослых с:

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

Назначение при компенсированных и декомпенсированных заболеваниях печени основано на данных клинических испытаний, проведенного на не принимавших аналоги нуклеозидов пациентах с положительным HBeAg и отрицательным HBeAg к инфекции вирусного гепатита, с учетом пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В (см. разделы «Фармакологические свойства», «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности»).

Энвир также показан для лечения вирусного гепатита у пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (данная форма выпуска - таблетки 0,5 мг – только у детей с массой тела не менее 32,6 кг), не принимавших аналоги нуклеозидов, при компенсированном поражении печени и наличием вирусной репликации, повышением уровня АЛТ в сыворотке, гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза. Назначать препарат детям следует с осторожностью (см. разделы «Фармакологические свойства», «Способ применения и дозы», «Меры предосторожности»).

### **Способы применения и дозировка**

Назначения препарата должен осуществлять врач, имеющий опыт лечения хронического вирусного гепатита. Препарат принимают перорально.

#### *Компенсированное поражение печени*

Пациенты, не принимавшие аналоги нуклеозидов: рекомендуемая доза для взрослых составляет 0,5 мг один раз в день (с приемом пищи или без приема пищи).

Резистентным к ламивудину пациентам (т.е. пациентам с вирусемией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином в анамнезе или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день, который следует принимать натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи).

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

#### *Декомпенсированное поражение печени*

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов с декомпенсированным поражением печени составляет 1 мг один раз в день натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи). Для пациентов с резистентностью к ламивудину 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 ВГВ (исчезновение HBeAg и ВГВ ДНК с определением анти-HBe в двух последовательных образцах сыворотки с интервалом по крайней мере 3-6 месяцев) или до момента HBs сероконверсии или, если есть потеря эффективности;
- у взрослых пациентов с отрицательными HBeAg лечение должно осуществляться до сероконверсии HBs или до установления потери эффективности. При длительном лечении более 2 лет рекомендуется регулярная переоценка, для подтверждения того, что продолжение выбранного лечения остается подходящим для пациента.

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

#### *Педиатрические пациенты*

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

Для педиатрических пациентов можно использовать энтекавир в виде раствора для приема внутрь и таблетки энтекавира. Детям с массой тела не менее 32,6 кг следует назначать по одной таблетке 0,5 мг или 10 мл раствора для приема внутрь (0,5 мг) один раз в сутки, с пищей или без нее. Для пациентов с массой тела менее 32,6 кг следует использовать раствор энтекавира для приема внутрь. Информацию о способе применения и режиме дозирования у детей с массой тела менее 32,6 кг – см. в инструкции по применению энтекавира в форме раствора для приема внутрь.

*Продолжительность терапии для педиатрических пациентов*

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

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

Фармакокинетика у детей с почечной или печеночной недостаточностью не изучалась.

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

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

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

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

**Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов с почечной недостаточностью**

Клиренс креатинина, мл/мин	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные препараты	Резистентные к ламивудину пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥50	0,5 мг 1 раз в день	1 мг 1 раз в день
30–49	0,25 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 48 ч	0,5 мг 1 раз в день
10–29	0,15 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 72 ч	0,3 мг один раз в день* или 0,5 мг каждые 48 ч
<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.

**Информация по применению для пациентов**

### *Превышение дозы*

Если Вы приняли лекарственное средство в дозировке больше, чем следует, немедленно обратитесь к врачу.

### *Пропуск приема*

Важно не пропускать прием лекарственного средства. Если Вы пропустили очередной прием, необходимо принять Энвир как можно скорее, а следующий прием осуществить в запланированное время. Если приближается время приема следующей дозы, не принимайте пропущенную дозу, а подождите и примите следующую дозу в запланированное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную.

### *Не прекращайте прием лекарственного средства без консультации с врачом*

При прекращении приема у некоторых пациентов развиваются серьезные симптомы гепатита. Немедленно сообщите врачу, если у вас изменились симптомы после прекращения приема лекарственного средства.

Если у Вас есть вопросы по применению этого лекарственного средства, обратитесь за консультацией к врачу.

## **Побочное действие**

### *Описание профиля безопасности*

В клинических исследованиях с участием пациентов с компенсированным поражением печени наиболее частыми побочными реакциями разной степени тяжести, предположительно связанными с приемом энтекавира, были головная боль (9%), слабость (6%), головокружение (4%) и тошнота (3%). Также сообщалось об обострении гепатита во время и после прекращения терапии энтекавиром (см. ниже «Описание отдельных побочных реакций» и раздел «Меры предосторожности»).

### *Побочные реакции*

Данные о побочных реакциях получены на основании опыта постмаркетингового применения, а также четырех клинических исследований, в которых 1720 пациентов с хроническим гепатитом В и компенсированным поражением печени принимали энтекавир (n=862) или ламивудин (n=858) в течение 107 недель. В этих исследованиях сравнивали профили безопасности, включая влияние на результаты лабораторных исследований, при приеме энтекавира 0,5 мг в сутки (679 не принимавших аналоги нуклеозидов пациентов с положительным или отрицательным HBeAg в течение в среднем 53 недель), энтекавира 1 мг в сутки (183 ламивудин-резистентных пациентов в течение в среднем 69 недель), и ламивудина.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. В рамках каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Нежелательные реакции по частоте встречаемости определяются как: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10000 до <1/1000).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко: анафилактикоидная реакция.

*Нарушения психики:* часто: бессонница.

*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:* нечасто: сыпь, алопеция.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто: слабость.

Были зарегистрированы случаи лактоацидоза, часто они ассоциировались с декомпенсированным поражением печени другими серьезными заболеваниями или приемом сопут-

ствующих лекарственных препаратов (см. раздел «Меры предосторожности»). Продолжительность терапии более 48 недель: при увеличении продолжительности применения энтекавира до 96 недель изменений в профиле безопасности не отмечено.

#### *Описание отдельных побочных реакций*

#### *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

В клинических исследованиях с участием пациентов, не принимавших аналоги нуклеозидов, было зафиксировано у 5% увеличение активности АЛТ более чем в три раза по сравнению с нормой, у < 1% повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы. У < 1% пациентов отмечена концентрация альбумина < 2,5 г/дл; у 2% увеличение концентрации амилазы более чем в 3 раза относительно нормы; у 11% увеличение концентрации липазы более чем в 3 раза относительно нормы; у < 1% концентрация тромбоцитов < 50000/мм<sup>3</sup>.

В клинических исследованиях с участием ламивудин-резистентных пациентов у 4% увеличение активности АЛТ более чем в три раза по сравнению с нормой, у < 1% повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы. У 2% увеличение концентрации амилазы более чем в 3 раза относительно нормы; у 18% увеличение концентрации липазы более чем в 3 раза относительно нормы; у < 1% концентрация тромбоцитов < 50000/мм<sup>3</sup>.

#### *Обострение во время лечения*

В клинических исследованиях с участием пациентов, не принимавших аналоги нуклеозидов, было отмечено повышение уровня АЛТ более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы и в два раза относительно исходных значений у 2% пациентов, принимавших энтекавир, и у 4% пациентов, принимавших ламивудин. В исследованиях с участием ламивудин-резистентных пациентов отмечено повышение уровня АЛТ более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы и в два раза относительно нормы у 2% пациентов, принимавших энтекавир, и у 11% пациентов, принимавших ламивудин. У пациентов, получавших лечение энтекавиром, медиана времени до повышения активности АЛТ составила 4-5 недель. Как правило, при продолжении лечения активность АЛТ снижалась и в большинстве случаев была связана с уменьшением вирусной нагрузки на  $\geq 2 \log_{10}/\text{мл}$ , что предшествовало повышению активности АЛТ или совпадало с ним. Во время лечения рекомендуется периодический мониторинг функции печени.

Имеются сообщения о развитии обострения гепатита после прекращения терапии, включая терапию энтекавиром. В исследованиях с участием пациентов, не принимавших аналоги нуклеозидов, у 6% пациентов, принимавших энтекавир, и у 10% пациентов, принимавших ламивудин, было отмечено повышение уровня АЛТ после прекращения терапии более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы и в >2 раза от референсного значения (минимального исходного или последнего измеренного в конце лечения). Среди пациентов, принимавших энтекавир и не принимавших аналоги нуклеозидов, АЛТ в среднем повышалась через 23-24 недели; в 86% случаев повышение активности АЛТ наблюдалось у НВеАg-негативных пациентов.

В исследованиях с участием ламивудин-резистентных пациентов лишь у ограниченного количества пациентов отмечено повышение АЛТ после прекращения терапии: у 11% пациентов, принимавших энтекавир, и ни у одного пациента, принимавшего ламивудин.

#### *Безопасность применения у детей и подростков*

Информация о безопасности применения энтекавира у детей в возрасте от 2 до 18 лет основана на данных двух продолжающихся исследований на пациентах с хроническим гепатитом. В исследования включены 195 не принимавших аналоги нуклеозидов субъектов с положительным НВеАg, длительность лечения составляет в среднем 99 недель. Побочные реакции, отмеченные в ходе исследований на пациентах детского возраста, аналогичны побочным реакциям, зафиксированным в ходе клинических исследований у взрослых пациентов. (см. ниже «Описание отдельных побочных реакций» и раздел «Меры предосторожности»)

### *Особые группы пациентов*

Применение у пациентов с декомпенсированным поражением печени: профиль безопасности энтекавира у пациентов с декомпенсированным поражением печени был оценен в ходе открытого рандомизированного сравнительного исследования у пациентов, принимавших энтекавир 1 мг/сутки (n=102) или адефовир дипивоксил 10 мг/сутки (n=89). Одна побочная реакция (уменьшение концентрации бикарбоната в крови (2%) была отмечена у пациентов, принимавших энтекавир, на 48 неделе лечения. Общий уровень смерти в исследовании составил 23% (23/102), данные случаи были связаны с поражением печени, что ожидалось для данной группы пациентов. Случаи печеночно-клеточного рака составили 12% (12/102). Частота серьезных побочных реакций со стороны печени составила 69%. У пациентов с высоким индексом Чайлд-Пью повышается риск развития побочных реакций. Влияние на результаты лабораторных исследований: на 48 неделе терапии пациентов с декомпенсированным поражением печени, принимавших энтекавир, ни у одного пациента не наблюдалось повышение АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с нормой; у 1% пациентов наблюдалось повышение АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2,5 раз по сравнению с верхней границей нормы. У 30% пациентов наблюдался уровень альбумина < 2,5 г/дл; у 10% пациентов отмечался уровень липазы, превышающий исходное значение более чем в 3 раза; у 20% пациентов концентрация тромбоцитов составила < 50000/мм<sup>3</sup>.

### *ВИЧ /ВГВ-инфицированные пациенты*

Профиль безопасности энтекавира у ВИЧ /ВГВ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ (высокоактивную антиретровирусную терапию), включающую ламивудин, схож с профилем безопасности для ВГВ-инфицированных пациентов.

### *Пол/возраст*

Не было никакой очевидной разницы в профиле безопасности энтекавира по отношению к полу (~ 25% женщин участвовало в исследованиях) или возрасту (5% пациентов в возрасте > 65 лет).

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного средства. В случае возникновения нежелательных реакций, указанных в инструкции по медицинскому применению или не упомянутых в ней, пациентам следует обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [www.rceth.by](http://www.rceth.by).

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к энтекавиру или любому другому компоненту лекарственного средства. (см. разделы «Состав» и «Меры предосторожности»)

Кормление грудью во время лечения энтекавиром следует прекратить (см. раздел «Применение в период беременности и лактации»).

### **Передозировка**

Имеются единичные сообщения о случаях передозировки энтекавира у пациентов. В исследовании у здоровых добровольцев, получавших до 20 мг препарата в день в течение 14 дней или однократные дозы до 40 мг, не было зарегистрировано никаких неожиданных побочных явлений. В случае передозировки за пациентом должно проводиться тщательное медицинское наблюдение и при необходимости - стандартная поддерживающая терапия.

### **Меры предосторожности**

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел «Способы применения и дозировка»). Во время терапии необходим мониторинг вирусологического ответа.

### *Рецидивы гепатита*

У пациентов, прекративших лечение гепатита В, отмечались случаи обострения данного заболевания. Обострения гепатита В, возникшие после лечения, обычно связаны с повышением ВГВ ДНК и большинство случаев разрешаются самостоятельно. Однако описаны тяжелые обострения, в том числе с летальным исходом.

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

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

### *Пациенты с декомпенсированным поражением печени*

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

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

### *Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом*

При лечении аналогами нуклеозидов описаны случаи лактоацидоза, ассоциированного с выраженной гепатомегалией и стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента. Так как энтекавир является аналогом нуклеозидов, не исключается риск развития данных осложнений. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить в случае быстрого повышения уровней аминотрансферазы, прогрессирующей гепатомегалии или метаболического/лактоацидоза неизвестной этиологии. Такие реакции со стороны пищеварительной системы, как тошнота, рвота и боли в животе, могут свидетельствовать о развитии лактоацидоза. Тяжелые случаи, иногда со смертельным исходом, были связаны с панкреатитом, печеночной недостаточностью/стеатозом печени, почечной недостаточностью и более высоким уровнем сывороточного лактата. При назначении нуклеозидных аналогов пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами развития заболеваний печени, следует проявлять осторожность (особенно при назначении женщинам с ожирением). За этими пациентами необходимо вести тщательное медицинское наблюдение. Врачи должны убедиться, что изменения АЛТ связаны с улучшением других лабораторных маркеров хронического гепатита В из-за ответной реакции на лечение, а не с возможным лактоацидозом.

*Резистентность и особые меры предосторожности для  
 лечению ламивудином*

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

*Педиатрические пациенты*

Более низкая частота вирусологического ответа (ДНК ВГВ <50 МЕ / мл) наблюдалась у детей с исходным уровнем ДНК ВГВ  $\geq 8,0 \log_{10}$  МЕ / мл. Энтекавир должен использоваться у этих пациентов только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск для ребенка (например, резистентность). Поскольку некоторые педиатрические пациенты могут потребовать долгосрочной или даже пожизненной терапии хронического гепатита В, следует учитывать влияние энтекавира на будущий курс лечения.

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

*Пациенты с сопутствующим гепатитом С или D*

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

*Пациенты с сочетанной гепатит В/ВИЧ инфекцией*

Воздействие энтекавира на пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В и не проходящих одновременное эффективное лечение от ВИЧ, не изучалось. Ограниченный клинический опыт предполагает возможное развитие резистентности к нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), в случае, если энтекавир используется при инфекции вирусного гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших ВААРТ. Лечение энтекавиром не должно использоваться для ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, не получающих ВААРТ. 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/ $\text{мм}^3$ ).  
*Общая информация для пациентов*

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

Пациентам с аллергической реакцией на арахис или сою не следует принимать это лекарственное средство, так как оно содержит в составе вспомогательных веществ соевые полисахариды.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном приеме энтекавира и лекарств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в сыворотке энтекавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром, дипивоксилом или тенофовиром не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтекавира с другими лекарственными средствами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучены. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтекавира с такими препаратами.

#### *Педиатрические пациенты*

Лекарственные взаимодействия были изучены только у взрослых.

### **Применение в период беременности и лактации**

Женщинам рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время приема энтекавира, так как влияние энтекавира на плод не изучено.

#### *Беременность*

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. При исследовании на животных применение высоких доз энтекавира вызвало токсическое действие на репродуктивную функцию. Энтекавир не должен применяться во время беременности за исключением случаев, когда это совершенно необходимо, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Данные о влиянии энтекавира на передачу вируса гепатита В от матери к новорожденному младенцу отсутствуют. Таким образом, должны быть предприняты соответствующие меры для предотвращения неонатального заражения вирусом гепатита В.

#### *Период лактации*

Не известно, проникает ли энтекавир в молоко. При исследовании на животных отмечена экскреция энтекавира в грудное молоко. Риск для ребенка не может быть исключен. Во время лечения энтекавиром следует прекратить кормление грудью.

#### *Фертильность*

Исследования на животных не показали влияния энтекавира на фертильную функцию.

### **Влияние на способность управлять автомобилем и работу с движущимися механизмами**

Исследований о влиянии применения энтекавира на способность к управлению автомобилем и движущимися механизмами не проводилось.

Головокружение, усталость и сонливость являются общими побочными эффектами, которые могут ухудшить способность управлять автомобилем и снизить скорость психомоторных реакций.

**Упаковка**

По 8 таблеток (для дозировки 1 мг) и 10 таблеток (для дозировки 0,5 мг) в блистер из фольги алюминиевой.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный пластиковой крышкой с защитой от детей, с влагопоглотителем.

По 3 блистера или по 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Препарат не должен применяться по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту врача.

**Информация о производителе (заявителе)**

***Произведено и расфасовано***

Hetero Labs Limited, Unit-V

TSIIC Formulation SEZ, Sy.No. 439, 440, 441 & 458, Polepally village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District – Telangana, Индия

***Упаковано***

ООО «БЕЛАЛЕК», Республика Беларусь

222163 г. Жодино, ул. Советская, 9

тел.: +37544777701

e-mail: info@belalek.by