НД RB

2569 Б-2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭНВИР, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
ЭНВИР, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 11.04.2023 № 510

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: энтекавир.
Энвир, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 0,5 мг энтекавира (в виде энтекавира моногидрата).
Энвир, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 1,0 мг энтекавира (в виде энтекавира моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Энвир, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки от белого до почти белого цвета, треугольные, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «J» с одной стороны и «110» с другой стороны.
Энвир, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Таблетки розового цвета, треугольные, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «J» с одной стороны и «111» с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Хронический вирусный гепатит В (ВГВ) (см. раздел 5.1) у взрослых с:
- компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышением уровня активности сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансфераза, АЛТ; или аспартатаминотрансфераза, АСТ) и гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза;
- декомпенсированным поражением печени (см. раздел 4.4).

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 4.2, 4.4 и 5.1).

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, повышенным уровнем АЛТ в сыворотке, гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза. Назначать препарат детям следует с осторожностью, см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Компенсированное поражение печени

МД RB
25696-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Пациенты, не принимавшие аналоги нуклеозидов: рекомендуемая доза для взрослых составляет 0,5 мг один раз в день независимо от приема пищи.
Резистентные к ламивудину пациенты (т.е. пациенты с виремией, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином в анамнезе или пациентам с наличием мутаций вируса, устойчивых к ламивудину - LVDr) (см. разделы 4.4 и 5.1): рекомендуемая доза для взрослых составляет 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 LVDr комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного препарата (не имеющего перекрестной резистентности к ламивудину или энтекавиру) является более предпочтительным по сравнению с монотерапей энтекавиром (см. раздел 4.4).

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) (см. раздел 5.2). Для пациентов с резистентностью к ламивудину см. разделы 4.4 и 5.1.

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.

Особые группы пациентов
Лица пожилого возраста
Корректировать дозу в зависимости от возраста не требуется. Доза должна быть скорректирована в соответствии с нарушениями функции почек пациента (см. рекомендации по дозированию для пациентов с почечной недостаточностью и раздел 5.2).
Пациенты с почечной недостаточностью
Клиренс энтекавира уменьшается при снижении клиренса креатинина (см. раздел 5.2). 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.

НДРБ
25696-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Клиренс креатинина, мл/мин	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные лекарственные средства	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.

Пациенты с печеночной недостаточностью
Коррекция дозы энтекавира не требуется.

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

Дети
Решение о назначении энтекавира педиатрическим пациентам должно быть основано на тщательной оценке потребностей пациента и учитывать требования общих подходов к терапии и гистологические данные. Преимущества долгосрочной супрессии вируса с продолжением терапии должно быть оценено по отношению к риску длительной терапии, включая появление резистентного вируса гепатита В.
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 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 общей характеристике лекарственного препарата энтекавир 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 (снижение HBeAg и снижение 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 потери эффективности приема энтекавира; после прекращения лечения необходимо регулярно контролировать уровни АЛТ и ВГВ в сыворотке крови.

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

- 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.

Способ применения
Препарат Энвир предназначен только для перорального применения.

4.3 Противопоказания
Гиперчувствительность к энтекавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении
Пациенты с нарушением функции почек
Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел 4.2). Предлагаемые модификации дозы основаны на экстраполяции ограниченных данных, а их безопасность и эффективность не были клинически оценены. Поэтому вирусологический ответ следует тщательно контролировать.
Обострения 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 (см. раздел 4.2). 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 HBeAg (см. раздел 4.8). 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. В случае необходимости возобновление приема лекарственного средства для лечения гепатита В может быть оправдано.
Пациенты с декомпенсированным поражением печени
Отмечен высокий риск развития серьезных нежелательных реакций со стороны печени, независимо от наличия причинно-следственной связи с терапией, у пациентов с декомпенсированным поражением печени, особенно с классом С по классификации Чайлд-Пью. Также эти пациенты в большей степени подвержены риску развития лактоацидоза и таких специфических нежелательных 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

НЦ РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

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.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени

Почечная функция должна быть тщательно оценена до и во время терапии энтекавиром у пациентов, принимающих циклоспорин или такролимус (см. раздел 5.2).

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

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

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

Воздействие энтекавира на пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В и не проходящих одновременное эффективное лечение от ВИЧ, не изучалось.

Ограниченный клинический опыт предполагает возможное развитие резистентности к нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ, в случае, если энтекавир используется при инфекции вирусного гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Лечение энтекавиром не должно использоваться для ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, не получающих ВААРТ. Нет данных по изучению действия энтекавира для лечения ВИЧ-инфекции и энтекавир не рекомендуется для этого использования.

Пациенты, коинфицированные ВИЧ / ВГВ, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию

Лечение энтекавиром было изучено у 68 взрослых ВИЧ / ВГВ коинфецированных пациентов получавших схему ВААРТ, содержащую ламивудин. Нет данных об эффективности энтекавира у пациентов, коинфицированных ВИЧ с отрицательными HBeAg. Существуют довольно ограниченные сведения о коинфицированных ВИЧ пациентах с низким числом CD4 клеток (< 200 клеток/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.

Дети

Более низкая частота вирусологического ответа (ДНК ВГВ <50 МЕ / мл) наблюдалась у детей с исходным уровнем ДНК ВГВ ≥ 8,0 log10 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.

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, выводящимися почками или влияющими на функцию почек, не изучены. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтекавира с такими препаратами.

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

Фармакокинетические свойства энтекавира с малой вероятностью подвержены влиянию одновременно принимаемых препаратов, которые метаболизируются системой CYP450, ингибируют или активизируют ее. Аналогичным образом, фармакокинетика известных субстратов CYP с малой вероятностью подвергается воздействию при одновременном приеме энтекавира.

Педиатрические пациенты

Лекарственные взаимодействия были изучены только у взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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 (см. раздел 5.3). 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.

Кормление грудью

Не известно, проникает ли энтекавир в молоко. При исследовании на животных отмечена экскреция энтекавира в грудное молоко (см. раздел 5.3). 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 (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

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

4.8 Нежелательные реакции

а. Резюме профиля безопасности

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

В клинических исследованиях у пациентов с компенсированным заболеванием печени наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести были головная боль (9%), усталость (6%), головокружение (4%) и тошнота (3%).
Сообщалось также об обострении гепатита во время и после прекращения терапии энтекавиром (см. раздел 4.4 и ниже с. «Описание некоторых нежелательных реакций»).

b. Табличный перечень нежелательных реакций

Данные о нежелательных 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.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органный класс	**Нежелательные лекарственные реакции**
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	Анафилактоидная реакция
Психические нарушения	
Часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль, головокружение, сонливость
Желудочно-кишечные нарушения	
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 нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Слабость

Были зарегистрированы случаи лактоацидоза, часто они ассоциировались с декомпенсированным поражением печени другими серьезными заболеваниями или приемом сопутствующих лекарственных препаратов (см. раздел 4.4).
Продолжительность терапии более 48 недель: при увеличении продолжительности применения энтекавира до 96 недель изменений в профиле безопасности не отмечено.

c. Описание некоторых нежелательных 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 срав-

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

нению 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^3.

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^3.

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 ≥2 log10/мл, что предшествовало повышению активности АЛТ или совпадало с ним. Во время лечения рекомендуется периодический мониторинг функции печени.

Обострение после прекращения приема

Имеются сообщения о развитии обострения гепатита после прекращения терапии, включая терапию энтекавиром (см. раздел 4.4). 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 HBeAg-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.

d. 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 HBeAg, длительность лечения составляет в среднем 99 недель. Нежелательные реакции, отмеченные в ходе исследований на пациентах детского возраста, аналогичны нежелательным реакциям, зафиксированным в ходе клинических исследований у взрослых пациентов (см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций» и 5.1) за следующим исключением у детей: очень частые нежелательные реакции: нейтропения.

e. 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 нежелательная реакция (уменьшение концентрации бикарбоната в крови (2%) была отме-

НД РБ
2569 Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

чена 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 нежелательных реакций со стороны печени составила 69%. У пациентов с высоким индексом Чайлд-Пью повышается риск развития нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

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^3.

ВИЧ /ВГВ-инфицированные пациенты

Профиль безопасности энтекавира у ВИЧ /ВГВ-инфицированных пациентов, получающих ВААРТ, 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).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь
220037, Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
https://www.rceth.by

4.9 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 нежелательных явлений. В случае передозировки за пациентом должно проводиться тщательное медицинское наблюдение и при необходимости - стандартная поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Механизм действия

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с выраженной и селективной активностью в отношении HBV-полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (ТФ), имеющего внутриклеточный период полувыведения ($T_{1/2}$) 15 ч. Путем конкуренции с естественным субстратом - деоксигуанозин-ТФ - энтекавир-ТФ ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: (1) прайминг HBV-полимеразы, (2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и (3) синтез позитивной нити ДНК вируса гепатита В (HBV DNA). Константа ингибирования (Ki) энтекавира-ТФ для ДНК полимеразы HBV составляет 0,0012 мкм. Энтекавир-ТФ является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз α-, β-, δ- с константой ингибирования (Ki) 18-40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира-ТФ и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении γ-полимеразы и синтеза ДНК в митохондриях клеток HepG2 (Ki>160 мкМ).

Фармакодинамический эффект

Противовирусная активность энтекавира относительно синтеза ДНК HBV оценивалась на клетках HepG2, трансфицированных диким типом HBV. EC50 (EC50 - концентрация лекарственного средства, необходимого для подавления 50% вирусов) составила 0,004 мкМ. Медиана EC_{50} энтекавира относительно ламивудин-резистентных штаммов HBV (rtL180M и rtM204V) составила 0,026 мкМ (в диапазоне от 0,010 до 0,059 мкМ). Рекомбинантные вирусы, кодирующие адефовир-резистентные замены (rtN236T или rtA181V), оставались полностью восприимчивыми к энтекавиру.

Анализ противовирусной активности энтекавира на панели лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 выявил диапазон EC_{50} от 0,026 до >10 мкМ.

В исследованиях на клеточных культурах комбинаций энтекавира с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, ламивудин, ставудин, зидовудин, диданозин) и нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы (тенофовир) антагонистический эффект в отношении противовирусной активности препарата к HBV выявлен не был. При исследовании противовирусной активности энтекавира в отношении ВИЧ с этими же шестью НИОТ антагонистический эффект также не обнаружен.

Резистентность в клеточной культуре

В сравнении с диким типом HBV у ламивудин-резистентных штаммов с мутацией rtM204V и rtL180M в обратной транскриптазе чувствительность к энтекавиру снижена в 8 раз. Включение дополнительных аминокислотных измененных последовательностей ETVr rtT184, rtS202 или rtM250 уменьшает восприимчивость к энтекавиру (в клеточной культуре). Замены, наблюдаемые в клинических изолятах (rtT184A, C, F, G, I, L, M или S; rtS202 C, G или I; и/или rtM250I, L или V), еще больше уменьшали восприимчивость к энтекавиру (в 16 - 741 раз) по сравнению с вирусом дикого типа. Замены ETVr у остатков rtT184, rtS202 и rtM250 только незначительно влияют на восприимчивость к энтекавиру и не наблюдаются в отсутствие мутаций LVDr в >1000 полученных у пациентов последовательных образцов. Резистентность опосредуется уменьшением связывания ингибитора с измененной обратной транскриптазой HBV, а резистентный HBV проявляет уменьшение способности к репликации в клеточной культуре.

Клиническая эффективность и безопасность

Демонстрация пользы основана на гистологических, вирусологических, биохимических и серологических ответах после 48 недель лечения в контролируемых по активному препарату клинических испытаниях 1633 взрослых с хронической инфекцией вируса гепатита В, признаками репликации вируса и компенсированным заболеванием печени. Безопасность и эффективность энтекавира также была оценена в контролируемом по активному препарату клиническом испытании 191 ВИЧ-инфицированного пациента с декомпенсированным заболеванием печени и в клиническом испытании 68 пациентов,

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

коинфицированных ВГВ и ВИЧ.

В исследованиях у пациентов с компенсированным заболеванием печени, гистологические улучшения были определены как снижение ≥ 2 пункта некровоспалительного показателя Кноделя от исходного значения без ухудшения шкалы Кноделя для оценки фиброза. Ответы для пациента с исходной степенью фиброза по шкале Кноделя 4 (цирроз) были сравнимы с общими ответами на все критерии эффективности исходов (все пациенты имели компенсированное заболевание печени). Высокий исходных некровоспалительный показатель Кноделя (> 10) был связан с большим гистологическим улучшением у не получавших лечение нуклеозидом пациентов. Исходный уровень АЛТ ≥ 2 раза ULN и исходная ДНК ВГВ ≤ 9,0 log_{10} копий/мл были связаны с повышенной частотой возникновения вирусологического ответа (Неделя 48 ДНК ВГВ <400 копий/мл) у не получавших лечение нуклеозидом HBeAg-положительных пациентов. Независимо от исходных характеристик, большинство пациентов показали гистологический и вирусологический ответ на лечение.

Опыт применения у не получавших лечение нуклеозидом пациентов с компенсированным заболеванием печени:

Результаты на 48 неделе рандомизированного, двойного слепого исследования, сравнивающего энтекавир (ETV) с ламивудином (LVD) у HBeAg-положительных (022) и HBeAg-отрицательных (027) пациентов, представлены ы таблице.

	Не получавшие лечение нуклеозидом			
	HBeAg-положительные (исследование 022)		HBeAg-отрицательные (исследование 027)	
	ETV 0,5 мг один раз в день	LVD 100 мг один раз в день	ETV 0,5 мг один раз в день	LVD 100 мг один раз в день
n	314[а]	314[а]	296[а]	287[а]
Гистологическое улучшение[б]	72%*	62%	70%*	61%
Улучшение степени фиброза по шкале Исхака	39%	35%	36%	38%
Ухудшение степени фиброза по шкале Исхака	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Снижение вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл)[в]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Неопределимая ДВК ВГВ (<300 копий/мл ПЦР)[в]	67%*	36%	90%*	72%
Нормализация АЛТ (≤ 1 кратного ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Сероконверсия HBeAg	21%	18%		

*p-значение относительно ламивудина < 0,05

[а] пациенты с подходящей для оценки исходной гистологией (исходный некровоспалительный показатель по шкале Кноделя ≥ 2)

[б] первичная конечная точка

[в] Анализ ПЦР Roche Cobas Amplicor PCR (нижний предел количественного обнаружения (LLOQ) = 300 копий/мл)

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Опыт применения у ламивудин-устойчивых пациентов с компенсированным заболеванием печени:

В рандомизированном, двойном слепом исследовании HBeAg-положительных пациентов (026), с 85% пациентов, имеющими мутации LVDr на момент вступления в исследование, пациенты, получавшие ламивудин, при вступлении в исследование либо переключились на энтекавир 1 мг один раз в день, без периода отмывки и перекрывания (n = 141), или продолжили принимать ламивудин 100 мг один раз в день (n = 145). Результаты на 48 неделе представлены в таблице.

	Ламивудин-устойчивые	
	HBeAg-положительные (исследование 026)	
	ETV 1,0 мг один раз в день	LVD 100 мг один раз в день
n	124[а]	116[а]
Гистологическое улучшение[б]	55%*	28%
Улучшение степени фиброза по шкале Исхака	34%*	16%
Ухудшение степени фиброза по шкале Исхака	11%	26%
n	141	145
Снижение вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл)[в]	-5,11*	-0,48
Неопределимая ДВК ВГВ (<300 копий/мл ПЦР)[в]	19%*	1%
Нормализация АЛТ (≤ 1 кратного ULN)	61%*	15%
Сероконверсия HBeAg	8%	3%

*p-значение относительно ламивудина <0,05
[а] пациенты с подходящей для оценки исходной гистологией (исходный некровоспалительный показатель по шкале Кноделя ≥ 2))
[б] первичная конечная точка.
[в] Анализ ПЦР Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 копий/мл)

Результаты после 48 недель лечения:

Лечение прерывалось, когда предварительно заданный критерий выполнялся до 48 недели или в течение второго года лечения. Критерием ответа было подавление вируса ВГВ (ДНК ВГВ <0,7 МЭкв/мл по bDNA) и снижение HBeAg (у HBeAg-положительных пациентов) или АЛТ <1,25 раза ULN (у HBeAg-отрицательных пациентов). Пациенты с ответом наблюдались в течение дополнительных 24 недель без лечения. Пациенты, которые соответствовали критерию вирусологического, но не серологического или биохимического ответа, продолжили слепое лечение. Пациентам без вирусологического ответа было предложено альтернативное лечение.

Не получавшие лечение нуклеозидом:

HBeAg-положительные (исследование 022): лечение энтекавиром до 96 недель (n = 354) привели к суммарной доле ответов 80% для ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР, 87% для нормализации АЛТ, 31% для сероконверсии HBeAg и 2% для сероконверсии HBsAg

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

(5% для снижения HBsAg). Для ламивудина (n = 355), суммарной доле ответов была 39% для ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР, 79% для нормализации АЛТ, 26% для сероконверсии HBeAg, и 2% для сероконверсии HBsAg (3% для снижения HBsAg).

В конце приема лекарства среди пациентов, которые продолжили лечение после 52 недель (медиана 96 недель), 81% из 243 получавших энтекавир и 39% из 164 получавших ламивудин пациентов имели ДНК ВГВ <300 копий/мл методом PCR, в то время как нормализация АЛТ (≤ в 1 раз от ULN) появилась у 79% получавших энтекавир и 68% получавших ламивудин пациентов.

HBeAg-отрицательные (исследование 027): лечение энтекавиром до 96 недель (n = 325) привело к суммарной частоте ответов 94% для ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР и 89% для нормализации АЛТ против 77% для ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР и 84% для нормализации АЛТ для получавших ламивудин пациентов (n = 313).

Для 26 получавших энтекавир пациентов и 28 получавших ламивудин пациентов, которые продолжали лечение после 52 недель (медиана 96 недель), 96% получавших энтекавир и 64% получавших ламивудин пациентов имели ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР в конце приема препарата. Нормализация АЛТ (≤ в 1 раз ULN) появилась у 27% получавших энтекавир и 21% получавших ламивудин пациентов в конце приема лекарственного препарата.

Для пациентов, которые соответствуют определенному протоколом критерию ответа, ответ поддерживался на протяжении 24-недельного послелечебного наблюдения у 75% (83/111) пациентов с ответом на энтекавир против 73% (68/93) для пациентов с ответом на ламивудин в исследовании 022 и 46% (131/286) пациентов с ответом на энтекавир против 31% (79/253) для пациентов с ответом на ламивудин в исследовании 027. На 48 неделе послелечебного наблюдения значительное число HBeAg-отрицательных пациентов теряют ответ.

Результаты биопсии печени: 57 пациентов из опорных исследований 022 (HBeAg-положительных) и 027 (HBeAg-отрицательных) не получавших лечение пациентов, которые были включены в долгосрочное пролонгированное исследование, оценивались на длительные исходы гистологии печени. Дозировка энтекавира была 0,5 мг один раз в день в опорных исследованиях (среднее воздействие 85 недель) и 1 мг один раз в день в пролонгированном исследовании (среднее воздействие 177 недель), и 51 пациент в пролонгированном исследовании изначально также получали ламивудин (медианная длительность 29 недель). Из этих пациентов, 55/57 (96%) имели гистологическое улучшение, как было определено ранее (см. выше), и 50/57 (88%) имели снижение ≥ 1-пункта степени фиброза по шкале Исхака. Для пациентов с исходной степенью фиброза по шкале Исхака ≥ 2, 25/43 (58%) имели снижение ≥ 2-пунктов. Все (10/10) пациенты с выраженным фиброзом или циррозом на момент вступления в исследование (степень фиброза по шкале Исхака 4,5 или 6) имели снижение ≥ 1 пункт (медианное снижение от исходного было 1,5 пунктов). Во время долговременной биопсии, все пациенты имели ДНК ВГВ <300 копий/мл и 49/57 (86%) имели уровень АЛТ сыворотки в ≤ 1 раз чем ULN. Все 57 пациентов оставались HBsAg-положительными.

Ламивудин-устойчивые

HBeAg-положительные (исследование 026): лечение энтекавиром до 96 недель (n = 141) привело к суммарной частоте ответов 30% для ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР, 85% для нормализации АЛТ и 17% для сероконверсии HBeAg.

Для 77 пациентов, которые продолжили лечение энтекавиром после 52 недель (медиана 96 недель), 40% пациентов имели ДНК ВГВ <300 копий/мл методом ПЦР и 81% имел нормализацию АЛТ (≤ 1 раз чем ULN) в конце приема препарата.

Возраст/пол

Не было явного различия в эффективности энтекавира на основании пола (≈ 25% женщина в клинических испытаниях) или возраста (≈ 5% пациентов> 65 лет).

Особые популяции

НД РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени: в исследовании 048, 191 пациент с HBeAg-положительной или отрицательной инфекцией вируса гепатита В и признаками гепатической декомпенсации, определенными как значение по шкале Чайлда-Туркотта-Пью (CTP) 7 или выше, получали энтекавир 1 мг один раз в день или адефовир дипивоксил 10 мг один раз в день пациенты либо не получали терапии ВГВ, либо ранее проходили лечение (исключая предварительно лечение энтекавиром, афдефовир диповиксил или тенофовир дизопроксил фумарат). На момент вступления в исследование пациенты имели среднее значение по шкале CTP 8,59 и 26% пациентов были класса С шкалы Чайлда-Туркотта-Пью. Средний исходный показатель модели заболевания печени (MELD) был 16,23. Средний уровень ЛНК ВГВ в сыворотке методом ПЦР был 7,83 log_{10} копий/мл, и среднее значение АЛТ в сыворотке было100 Е/л; 54% пациентов были HBeAg-положительными, и 35% пациентов имели замены LVDr на момент вступления в исследование. Энтекавир был предпочтительнее адефовира дипивоксила в конечной первичной точке эффективности среднего изменения от исходного уровня ДНК ВГВ в сыворотке методом ПЦР на неделе 24. Результаты для выбранных конечных точек исследования на неделе 24 и неделе 48 показаны в таблице.

	Неделя 24		Неделя 48	
	ETV 1 мг один раз в день	Адефовир дипивоксил 10 мг один раз в день	ETV 1 мг один раз в день	Адефовир дипивоксил 10 мг один раз в день
n	100	91	100	91
ДНК ВГВ[а]				
Доля неопределяемого (<300 копий/мл)[б]	49%*	16%	57%*	20%
Среднее изменение от исходного (log10 копий/мл)[в]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Стабильный или улучшенный показатель шкалы CTP[б, г]	66%	71%	61%	67%
Шкала MELD	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Среднее изменение от исходного[в,д]				
Снижение HBsAg[б]	1%	0	5%	0
Нормализация:[е]				
АЛТ (≤1 X ULN)[б]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Альбумин (≥1 X LLN)[б]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Билирубин (≤1 X ULN)[б]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Протромбиновое время	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

НД РБ
25696-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

(≤1 X ULN)[б]				

Анализ ПЦР Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 копий/мл).
NC=F (не завершивший курс лечения = неудача лечения), означает прекращение лечения до недели анализа, включающее причины, такие как смерь, недостаточная эффективность, нежелательное явление, нарушение режима терапии / прекращение наблюдения из-за утраты связи с пациентом считаются как неудачное лечение (т.е., ДНК ВГВ ≥ 300 копий/мл)
[в] NC=M (не завершивший курс лечения = отсутствие данных)
[г] Определено как снижение или отсутствие изменений от исходного показателя по шкале CTP.
[д] Исходное среднее значение показателя по шкале MELD было 10,1 для ETV и 15,3 для адефовира дипивоксила.
[е] Деноминатор – это пациент с нетипичными значениями на момент вступления в исследование.
*p <0.05
ULN=верхняя граница нормального диапазона, LLN= нижняя граница нормального диапазона.

Время до начала гепатоцеллюлярной карциномы или смертельного исхода (в зависимости от того, что появляется первым) было сравнимо в двух лечебных группах; суммарная частота смерти во время лечения была 23% (23/102) и 33% (29/89) для пациентов, получавших энтекавир и адефовир дипивоксил соответственно, суммарная частота появления гепатоцеллюлярной карциномы была 12% (12/102) и 20% (18/89) для энтекавира и адефовир дипивоксила соответственно.
Для пациентов с заменами LVDr на момент вступления в исследование, доля пациентов с ДНК ВГВ <300 копий/мин была 44% для энтекавира и 20% для адефовира на 24 неделе и 50% для энтекавира и 17% для адефовира на 48 неделе.

ВИЧ/ВГВ коинфицированные пациенты, получавшие сопутствующую ВАТ: исследование 038 включало 67 HBeAg-положительных и 1 HBeAg-отрицательного пациента, коинфицированного ВИЧ. У пациентов был стабильный контролируемый ВИЧ (ДНК ВИЧ <400 копий/мл) с рецидивированием виремии ВГВ при схеме лечения ВАТ с ламивудином. Схема лечения ВАТ не включала эмтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. На момент вступления в исследование получавшие энтекавир пациенты имели медианную длительность предыдущей терапии ламивудином 4,8 года и медианное число CD4 494 клетки/мм^3 (при этом только 5 пациентов имели число CD4 <200 клеток/мм^3). Пациенты продолжили схему лечения ламивудином и им предписали добавить либо энтекавир 1 мг один раз в день (n = 51) или плацебо (n = 17) в течение 24 недель, а далее 24 недели, когда все получали энтекавир. На 24 неделе снижение вирусной нагрузки ВГВ было значительно больше с энтекавиром (-3,65 против увеличения 0,11 $\log_{10}$ копий/мл). Для пациентов, которым изначально назначено лечение энтекавиром, снижение ДНК ВГВ на 48 неделе было -4.20 $\log_{10}$ копий/мл. Нормализация АЛТ появилась у 37% пациентов с несоответствующей норме исходной АЛТ и ни одного, достигшего сероконверсии HBeAg.
ВИЧ/ВГВ коинфицированные пациенты, не получавшие сопутствующую ВАТ: энтекавир не оценивался у ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, не получавших одновременно эффективное лечение ВИЧ. Снижение ДНК ВГВ было зарегистрировано у ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, получавших монотерапию энтекавиром без ВАТ. В некоторых случаях наблюдалась форма ВИЧ M184V, которая имеет сложности для выбора схемы ВАТ, которую пациенты могут получить в будущем. Поэтому, энтекавир не следует использовать в этом случае в связи с потенциальным развитием устойчивости ВИЧ (см. раздел 4.4).
Реципиенты печени: безопасность и эффективность энтекавира 1 мг один раз в день оценивались в неконтролируемом исследовании у 65 пациентов, которые получили транс-

НЦЭРЛС
25696-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

плантацию печени в связи с осложнениями хронической инфекции ВГВ и имели ДНК ВГВ <172 МЕ/мл (приблизительно 1000 копий/мл) во время трансплантации. Популяция исследования была на 82% мужчины, 39% представители белой европеоидной расы и 37% уроженцы Азии, со средним возрастом 49 лет; 89% пациентов имели HBeAg-отрицательное заболевание во время трансплантации. Из 61 пациента, которые оценивались на эффективность (получали энтекавир минимум 1 год), 60 также принимали иммуноглобулин против гепатита В (HBIg) как часть посттрансплантационной профилактической схемы. Из этих 60 пациентов, 49 получали HBIg терапию более, чем 6 месяцев. На 72 неделе после трансплантации, ни один из 55 наблюдаемых случаев не имел повторного вирусологического проявления ВГВ [определялся как ДНК ВГВ ≥50 МЕ/мл (приблизительно 300 копий/мл)], и не было зарегистрированных вирусологических рецидивов во время цензурирования оставшихся 6 пациентов. Все 61 пациент имели снижение HBsAg после трансплантации, и 2 из них позже стали HBsAg-положительными, несмотря на поддерживание неопределяемого уровня ДНК ВГВ (<6 МЕ/мл). Частота возникновения и природа нежелательных явлений в этом исследовании соответствовали ожиданиям у пациентов, которые получили трансплантацию печени, и известному профилю безопасности энтекавиру.

Детская популяция: Исследование 189 – это продолжающееся исследование эффективности и безопасности энтекавира среди 180 не получавших лечение нуклеозидами детей и подростков в возрасте от 2 до <18 лет с HBeAg-положительной хронической инфекцией В, компенсированным заболеванием печени и повышенным АЛТ. Пациенты были рандомизированы (2:1) для получения слепого лечения энтекавиром 0,015 мг/кг до 0,5 мг/день (N = 120) или плацебо (N = 60). Рандомизация была стратифицирована по возрастной группе (от 2 до 6 лет;> 6 до 12 лет; и> 12 до <18 лет). Исходные демографические данные и характеристики заболевания ВГВ были сравнимы между 2 лечебными группами по возрастным когортам. При включении в исследование, среднее значение ДНК ВГВ было 8,1 $\log_{10}$ МЕ/мл и среднее значение АЛТ было 103 Е/л по всей популяции исследования. Результаты для главной конечной точки эффективности на неделе 48 и неделе 96 представлены ниже в таблице.

	Энтекавир		*Плацебо**
	Неделя 48	Неделя 96	Неделя 48
n	120	120	60
ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл и сероконверсия HBeAg[a]	24,2%	35,8%	3,3%
ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл[a]	49,2%	64,2%	3,3,%
Сероконверсия HBeAg[a]	24,2%	36,7%	10,0%
Нормализация АЛТ[a]	67,5%	81,7%	23,3%
ДНК ВГВ < 50 МЕ/мл[a]			
Исходная ДНК ВГВ < 8 $\log_{10}$ МЕ/мл	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Исходная ДНК ВГВ ≥ 8 $\log_{10}$ МЕ/мл	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a]NC=F (не завершивший курс лечения = неудача лечения)

* Пациенты, рандомизированные по плацебо, которые не имели HBe-сероконверсии на 48 неделе, перешли на немаскированный энтекавир на второй год исследования; поэтому, рандомизированные данные сравнения доступны только на 48 неделе.

Оценка детской устойчивости основана на данных от пациентов детского возраста, не получавших лечение нуклеозидами, с HBeAg-положительной хронической инфекцией ВГВ в двух продолжающихся клинических испытаниях (028 и 189). Два испытания предостав-

2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ляют данные устойчивости у 183 пациентов, получавших лечение и отслеживаемых в 1-ый год, и 180 пациентов, получавших лечение и отслеживаемых на 2-ой год. Генотипические оценка были выполнены для всех пациентов с доступными данными, у которых был вирусологический прорыв на 96 неделе или ДНК ВГВ ≥ 50 МЕ/мл на 48 или 96 неделе. В течение 2-ого года, генотипическая устойчивость к ETV была обнаружена у 2 пациентов (1,1% суммарной вероятности устойчивости через 2 года).

Клиническая устойчивость у взрослых: пациенты в клинических испытаниях, изначально получавшие энтекавир 0,5 мг (не получавшие лечение нуклеозидами) или 1,0 мг (ламивудин-устойчивые) и с продолжающимся измерением ВДНК ВГВ методом ПЦР на или после 24 недель, отслеживались на устойчивость.

На 240 неделе 240 в исследованиях без лечения нуклеозидами, генотипические признаки замены - ETVr при rtT184, rtS202, или rtM250 были идентифицированы у 3 пациентов, получавших энтекавир, и 2 пациентов, у которых был вирусологический прорыв (см. таблицу). Эти замены наблюдались только при наличии замен LVDr (rtM204V и rtL180M).

Проявление генотипической устойчивости к энтекавиру на 5 год, исследования без лечения нуклеозидами					
	Год 1	Год 2	Год 3[а]	Год 4[а]	Год 5[а]
Получавшие лечение пациенты, которые отслеживались на устойчивость[б]	663	278	149	121	108
Пациенты в указанный год с:					
- проявлением генотипической ETVr[в]	1	1	1	0	0
- генотипической ETVr[в] с вирусологическим прорывом[г]	1	0	1	0	0
Суммарная вероятность:					
- проявления генотипической ETVr[в]	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- генотипической ETVr[в] с вирусологическим прорывом[г]	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

[а] Результаты отражают применение 1-мг дозы энтекавира для 147 из 149 пациентов на 3-ий год и всех пациентов на 4-ый и 5-ый год комбинированной терапии энтекавира и ламивудина (с последующей длительной терапией энтекавиром), в среднем в течение 20 недель для 130 из 149 пациентов на 3-ий год, и в течение 1 недели для 1 из 121 пациента на 4-ый год в дополнительном исследовании.

[б] Включает пациентов с минимум одним измерением ДНК ВГВ во время исследования методом ПЦР на или после 24 недель до 58 недели (год 1), после 58 недель до 102 недели (год 2), после недели 102 до 156 недели (год 3), после недели 156 до 204 недели (год 4), или после 204 недели до 252 недели (год 5).

[в] Пациенты также имеют замены LVDr.

[г] ≥ 1 $\log_{10}$ увеличение от самого низкого значения ДНК ВГВ методом ПЦР, подтвержденное последующими измерениями, или в конце контрольного момента времени.

Замены ETVr (в дополнение к заменам LVDr rtM204V/I ± rtL180M) наблюдались в начале исследования в изолятах из 10/187 (5%) ламивудин-устойчивых пациентов, получавших энтекавир, которых наблюдали на устойчивость, показывая, что перед лечением ламивудином можно выбрать эти замены устойчивости, и что они могут существовать с низкой частотой до лечения энтекавиром. Через 240 недель 3 из 10 пациентов испытали вирусологический прорыв (≥ 1 $\log_{10}$ увеличение от самого низкого значения). Проявление

2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

устойчивости к энтекавиру в исследованиях устойчивости к ламивудину на протяжении 240 недель обобщены в таблице.

Генотипическая устойчивость к энтекавиру на протяжении 5 лет, исследования устойчивости к ламивудину

	Год 1	Год 2	Год 3[а]	Год 4[а]	Год 5[а]
Получавшие лечение пациенты, которые наблюдались на устойчивость[б]	187	146	80	52	33
Пациенты в указанный год:					
- проявлением генотипической ETVr[в]	11	12	16	6	2
- генотипической ETVr[в] с вирусологическим прорывом[г]	2[е]	14[е]	13[е]	9[е]	1[е]
Суммарная вероятность:					
- проявлением генотипической ETVr[в]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- генотипической ETVr[в] с вирусологическим прорывом[г]	1,1%[е]	10,7%[е]	27%[е]	41,3%[е]	43,6%[е]

[а] Результаты отражают применение комбинированной терапии энтекавира-ламивудина (с последующей длительной терапией энтекавиром), в среднем в течение 13 недель для 48 из 80 пациентов на 3-ий год, в среднем 38 недель для 10 из 52 пациентов на 4-ый год, и в течение 16 недель для 1 из 33 пациентов на 5-ый год в дополнительном исследовании.
[б] Включает пациентов с минимум одним измерением ДНК ВГВ во время исследования методом ПЦР на или после 24 недель до 58 недели (год 1), после 58 недель до 102 недели (год 2), после недели 102 до 156 недели (год 3), после недели 156 до 204 недели (год 4), или после 204 недели до 252 недели (год 5).
[в] Пациенты также имеют замены LVDr.
[г] ≥ 1 $\log_{10}$ увеличение от самого низкого значения ДНК ВГВ методом ПЦР, подтвержденные последующими измерениями, или в конце контрольного момента времени.
[д] появление ETVr в любой год; вирусологический прорыв в указанный год.

Среди ламивудин-устойчивых пациентов с исходным ДНК ВГВ < 10^7 $\log_{10}$ копий/мл, 64% (9/14) достигли ДНК ВГВ <300 копий/мл на неделе 48. Эти 14 пациентов имели более низкую частоту генотипической устойчивости к энтекавиру (суммарная вероятность 18,8% через 5 лет последующего наблюдения), чем всей исследуемой популяции (см. таблицу). Также ламивудин-устойчивые пациенты, которые достигли ДНК ВГВ < 10^4 $\log_{10}$ копий/мл методом ПЦР на 24 неделе, имели более низкую частоту устойчивости, чем те, которые не достигли (5-летняя суммарная вероятность 17.6% [n= 50] по сравнению с 60.5% [n= 135] соответственно).

Комплексный анализ клинических исследований Фазы 2 и 3: в пострегистрационном комплексном анализе данных об устойчивости к энтекавиру из клинических исследований фазы 2 и 3, возникающая замена rtA181C, обуславливающая устойчивость к энтекавиру, была определена у 5 из 1461 пациента во время лечения энтекавиром. Замена была обна-

ЛЦ РБ
2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ружена только в присутствии обуславливающих устойчивость к ламивудину замен rtL180M плюс rtM204V.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Энтекавир быстро всасывается, и максимальная концентрация (Cmax) в плазме определяется через 0,5-1,5 ч. Абсолютная биодоступность не была определена. Исходя из того, что лекарственное средство выводится с мочой в неизмененном виде, биодоступность оценивается как минимум на 70%. При многократном приеме энтекавира в дозе от 0,1 до 1 мг отмечается увеличение Cmax и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) пропорционально увеличению дозы. Равновесное состояние достигается после 6-10 дней приема внутрь 1 раз в день, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. Cmax и минимальная концентрация (Cmin) в плазме в равновесном состоянии составляют соответственно 4,2 и 0,3 нг/мл при приеме 0,5 мг; и 8,2 и 0,5 нг/мл - при приеме 1 мг.

При приеме внутрь 0,5 мг энтекавира как с пищей с высоким содержанием жира (945 ккал, 54,6 г жира), так и с низким (379 ккал, 8,2 г жира) отмечалась небольшая задержка всасывания (1-1,5 ч - при приеме с пищей и 0,75 ч - при приеме натощак), снижение Cmax на 44-46% и снижение AUC на 18-20%. Более низкие Cmax и AUC при приеме с пищей не считаются клинически значимыми у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, но могут влиять на эффективность у ламивудин-резистентных пациентов.

Распределение

Оцениваемый объем распределения энтекавира превышал общий объем воды в организме, что свидетельствует о хорошем проникновении препарата в ткани. Энтекавир примерно на 13% связывается с белками сыворотки человека *in vitro*.

Биотрансформация

Энтекавир не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов системы CYP450. После введения меченного ^{14}C-энтекавира окисленные или ацетилированные метаболиты не определялись, а метаболиты фазы II (глюкурониды и сульфаты) определялись в небольшом количестве.

Элиминация

Энтекавир выделяется главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизмененном виде в моче определяется 75% дозы. Почечный клиренс не зависит от дозы и колеблется в диапазоне от 360 до 471 мл/мин, что позволяет предположить, что энтекавир подвергается как клубочковой фильтрации, так и секреции в почечных канальцах.

После достижения максимального уровня концентрация энтекавира в плазме снижалась биэкспоненциально, при этом $T_{1/2}$ составлял 128–149 ч. При приеме 1 раз в день происходило увеличение концентрации препарата в 2 раза (кумуляция), то есть эффективный $T_{1/2}$ составил примерно 24 ч.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические свойства энтекавира схожи у пациентов с нарушениями функции печени и у здоровых людей; таким образом для этих пациентов коррекция дозы не считается необходимой.

Почечная недостаточность

Клиренс энтекавира уменьшается с уменьшением клиренса креатинина. За 4-х часовой период гемодиализа удаляется около 13% дозы, а 0,3% удаляется при хроническом амбулаторном перитональном диализе (ХАПД). Фармакокинетика энтекавира после однократной дозы 1 мг у пациентов (без хронического гепатита В) показана в таблице ниже:

НД РБ
2569 Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

	Клиренс креатинина (мл/мин)					
Степень тяжести	**Нормальный**	**Слабый**	**Умеренный**	**Тяжелый**	**Тяжелый, устраняется гемодиализом**	**Тяжелый, устраняется (ХАПД)**
	>80	>50; ≤80	30-50	20 - <30		
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=4)
Cmax (нг/мл) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (нг/мл) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
почечный клиренс (мл/мин) (СО)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	-	-
общий клиренс (мл/мин) (СО)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

СО – стандартное отклонение, CV – коэффициент вариации.

После пересадки печени

У инфицированных гепатитом реципиентов трансплантатов печени, принимающих циклоспорин А (n = 5) или такролимус (n = 4), экспозиция энтекавира была примерно в 2 раза больше, чем у здоровых пациентов с нормальной функцией печени. Изменение функции печени способствовало повышению экспозиции энтекавира у этих пациентов (см. раздел 4.4).

Пол

AUC на 14% был выше у женщин, чем у мужчин, что вызвано различиями в почечной функции и массе тела. После корректировки различий в клиренсе креатинина и массы тела не было обнаружено различий в экспозиции между мужчинами и женщинами.

Лица пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику энтекавира оценивали у пожилых субъектов в возрасте 65-83 лет (средний возраст женщин 69 лет, мужчин - 74 года) и молодых субъектов в возрасте 20-40 лет (средний возраст женщин 29 лет, мужчин - 25 лет). AUC была на 29% выше, чем у молодых людей, в основном из-за различий в почечной функции и массе. После корректировки различий в клиренсе креатинина и массе тела у пожилых пациентов показатель AUC оказался на 12,5% выше, чем у молодых субъектов. По результатам фармакокинетического анализа, охватывающего пациентов в возрасте 16-75 лет, не было установлено, что возраст значительно влияет на фармакокинетику энтекавира.

Раса

Фармакокинетический анализ не выявил влияние расы на фармакокинетику энтекавир. Однако выводы можно сделать только для европеоидной и азиатской популяции из-за ограниченных данных.

Дети

2569Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакокинетика энтекавира исследована с участием 24 пациентов, не принимавших аналоги нуклеозидов, и 19 принимавших ламивудин пациентов с положительным HBeAg в возрасте от 2 до 18 лет с компенсированным поражением печени. У пациентов, не принимавших аналоги нуклеозидов, при приеме от 0,015 мг/кг энтекавира один раз в день до максимальной дозы 0,5 мг экспозиция энтекавира была как у взрослых пациентов, принимавших 0,5 мг один раз в день. Cmax, AUC (0-24) и Cmin для этих субъектов составила 6,31 нг/мл, 18,33 нг/мл и 0,28 нг/мл соответственно.

У пациентов, принимавших ламивудин, при приеме от 0,030 мг/кг энтекавира один раз в день до максимальной дозы 1 мг экспозиция энтекавира была как у взрослых пациентов, принимавших 1 мг один раз в день. Cmax, AUC (0-24) и Cmin для этих субъектов составила 14,48 нг/мл, 38,59 нг·ч/мл и 0,47 нг/мл, соответственно.

5.3 Данные доклинических исследований безопасности

В исследованиях токсического действия при повторном введении у собак дозы, в 19 и 10 раз большей, чем у людей (при 0,5 и 1 мг соответственно), наблюдалось обратимое околососудистое воспаление в центральной нервной системе. Этот результат не наблюдался в исследованиях повторного введения у других видов, включая обезьян, которым вводился энтекавир ежедневно в течение года с дозой ≥ в 100 раз, чем у человека.

В исследованиях репродуктивной токсикологии, в которых животным вводили энтекавир до 4 недель, никаких признаков нарушения репродуктивной функции и самок и самцов кроликов не было при высокой дозе. Тестикулярные изменения (дегенерация семявыносящих канальцев) была выражена в исследованиях токсического действия при повторном введении у грызунов и собак при дозе ≥ в 26 раз, чем у человека. Тестикулярные изменения не были выражены в 1-летнем исследовании у обезьян.

У беременных крыс и кроликов, которым вводили энтекавир, не оказывающих влияние уровень для эмбриотоксичности и материнской токсичности соответствовал дозе ≥ в 21 раз, чем у человека. У крыс материнская токсичность, внутриутробная токсичность (резорбция), сниженная масса тела плода, пороки развития хвоста и позвоночника, пониженное образование костного вещества (позвонки, сегменты грудины и фаланги), а также дополнительные поясничные позвонки и ребра наблюдались при высокой дозе. У кроликов внутриутробная токсичность (резорбция), пониженное образование костного вещества (подъязычная кость) и повышенная частота появления 13 ребер наблюдались при высокой дозе. В пери-постнатальном исследовании у крыс никаких нежелательных воздействий на потомство не было обнаружено. В отдельном исследовании, в котором энтекавир вводился беременным кормящим крысам в дозе 10мг/кг, было обнаружено и воздействие на плод и выделение энтекавира в молоко. У неполовозрелых крыс, которым вводили энтекавир с постнатальных дней от 4 до 80, умеренно сниженная акустическая реакция испуга была отмечена во время периода восстановления (постнатальные дня с 110 по 114), но не во время периода введения препарата при значении AUC ≥ в 92 раза, чем у человека при дозе 0,5мг или эквивалентной детской дозе. Учитывая предел воздействия, этот результат считается маловероятно клинически значимым.

Никаких признаков генотоксичности не наблюдалось в анализе микробной мутагенности Эймса, методе оценки генных мутаций клеток млекопитающих и анализе трансформации клеток эмбриона сирийского хомячка. Микроядерное исследование и исследование репарации ДНК крыс также были отрицательные. Энтекавир был кластогенным к культуре лимфоцитов человека в концентрациях, значительно выше, чем достигаемые клинически.

Двухлетние исследования канцерогенности препарата: у мышей мужского пола увеличение частоты появления опухолей новообразований в легких наблюдалось при дозе ≥ в 4 и ≥ в 2 раза, чем у человека при дозе 0,5 мг и 1 мг соответственно. Развитию новообразований предшествовала пролиферация пневмоцита в легких, который не наблюдался у крыс, собак или обезьян, показывая, что ключевое событие в развитии новообразования в легких, наблюдаемое у мышей, вероятно было видоспецифичным. Увеличенная частота по-

НД РБ
2569 Б-2023
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

явления новообразований, включая глиомы мозга у крыс женского и мужского пола, карцинома печени у мышей мужского пола, доброкачественные сосудистые новообразования у мышей женского пола и гепатоаденома и карцинома у крыс женского пола наблюдались только при высокой дозе на протяжении всей жизни. Тем не менее, не вызывающую отрицательное воздействие дозу невозможно точно установить. Прогностичность результатов для человека неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: кальция карбонат, крахмал прежелатинизированный, натрия кармеллоза, соевые полисахариды, лимонная кислота моногидрат, натрия стеарил фумарат, вода очищенная;
состав оболочки:
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).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток (для дозировки 1 мг) и 10 таблеток (для дозировки 0,5 мг) в блистере из фольги алюминиевой.
По 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Белалек», Республика Беларусь
222223, Минская область, Смолевичский район,
Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень»;
тел.: +375447777701
e-mail: info@belalek.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

2569 Б-2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): {ДД месяц ГГГГ}>

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}> <{ДД/ММ/ГГГГ}> <{ДД месяц ГГГГ}>