МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭНТЕКАВИР

Внимательно прочтите эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства.
Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.
Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Энтекавир

Международное непатентованное наименование: энтекавир (entecavir)

Лекарственная форма:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Энтекавир 0,5 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: энтекавира моногидрат в пересчете на энтекавир 0,50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 69,97 мг, целлюлоза микрокристаллическая 24,50 мг, кросповидон тип В 2,00 мг, повидон К-30 2,50 мг, магния стеарат 0,50 мг;

оболочка: пленочное покрытие 3,00 мг, в состав которого входят: поливиниловый спирт (40,00 %), титана диоксид (Е 171) (25,00 %), макрогол (20,20 %), тальк (14,80 %).

Энтекавир 1,0 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: энтекавира моногидрат в пересчете на энтекавир 1,00 мг;

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053 - 291216
СТР 001 из 006

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 139,94 мг, целлюлоза микрокристаллическая 49,00 мг, кросповидон тип В 4,00 мг, повидон К-30 5,00 мг, магния стеарат 1,00 мг;

оболочка: пленочное покрытие 6,00 мг, в состав которого входят: поливиниловый спирт (40,00 %), титана диоксид (Е 171) (24,24 %), макрогол (20,20 %), тальк (14,80 %), краситель железа оксид желтый (Е 172) (0,37 %), краситель железа оксид красный (Е 172) (0,36 %), краситель железа оксид черный (Е 172) (0,03 %).

Описание:

0,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном срезе таблетки белого или почти белого цвета.

1,0 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном срезе таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство

Код АТХ: J05AF10

Фармакологические свойства

Механизм действия.

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. Внутриклеточная концентрация ТФ прямо связана с внеклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня «плато». 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 HBV. 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.

Противовирусная активность.

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Противовирусная активность энтекавира относительно синтеза ДНК HBV оценивалась на клетках HepG2, трансфицированных диким типом HBV. EC_{50} (EC_{50} - концентрация препарата, необходимая 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).

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 сравнении с диким типом HBV, у ламивудин-резистентных штаммов с мутацией rtM204V и rtL180M в обратной транскриптазе, чувствительность к энтекавиру снижена в 8 раз. Мутации rtT184, rtS202 и rtM250, ответственные за резистентность к энтекавиру, существенно не влияют на чувствительность к энтекавиру в отсутствие мутаций, обусловливающих резистентность к ламивудину.

Фармакокинетика

Абсорбция. У здоровых людей энтекавир быстро всасывается, и максимальная концентрация (C_{max}) в плазме определяется через 0,5–1,5 ч. При повторном приеме энтекавира в дозе от 0,1 до 1 мг отмечается пропорциональное дозе увеличение C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Равновесное состояние достигается после 6–10 дней приема внутрь 1 раз в день, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) в плазме в равновесном состоянии составляли 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, так и с низким отмечалась небольшая задержка всасывания (1–1,5 ч – при приеме с пищей и 0,75 ч – при приеме натощак), снижение C_{max} на 44–46% и снижение AUC на 18–20%.

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*.

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Метаболизм и выведение. 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.

После достижения максимального уровня концентрация энтекавира в плазме снижалась биэкспоненциально, при этом период полувыведения ($T_{1/2}$) 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.

Энтекавир выделяется главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизмененном виде в моче определяется 62–73% дозы. Почечный клиренс не зависит от дозы и колеблется в диапазоне от 360 до 471 мл/мин, что свидетельствует о гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции препарата.

Показания к применению

Хронический гепатит В у взрослых с:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к энтекавиру или любому другому компоненту препарата;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. При исследовании на животных, энтекавир показал наличие токсического эффекта на репродуктивную функцию при его применении в высоких дозах. Энтекавир может приниматься во время беременности, если потенциальная польза от применения превышает потенциальный риск для плода.

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Период лактации.

Данных о проникновении энтекавира в женское молоко нет. При исследовании на животных отмечена экскреция энтекавира в грудное молоко. Кормить грудью при применении препарата не рекомендуется, в том числе с целью предупреждения риска постнатальной передачи HBV.

Фертильность.

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время приема энтекавира.

Исследования на животных не показали влияния энтекавира на фертильную функцию.

Способ применения и дозы

Энтекавир следует принимать внутрь натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи).

Рекомендуемая доза энтекавира для пациентов с компенсированным поражением печени составляет 0,5 мг один раз в день.

Резистентным к ламивудину пациентам (то есть, пациентам в анамнезе с виремией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином, или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день.

Пациентам с декомпенсированным поражением печени рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Клиренс энтекавира уменьшается при снижении клиренса креатинина. Рекомендуется коррекция дозы энтекавира пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин, в том числе находящимся на гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, согласно таблице 1.

Таблица 1: 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 один раз в день	1,0 мг один раз в день
30 – <50	0,5 мг каждые 48 часов	1,0 мг каждые 48 часов
10 – <30	0,5 мг каждые 72 часа	1,0 мг каждые 72 часа

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216

<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1,0 мг каждые 5–7 дней
*Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.		

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы энтекавира не требуется.

У пожилых пациентов коррекция дозы энтекавира не требуется.

Побочное действие

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).

Со стороны пищеварительной системы:

Часто: рвота, диарея, тошнота, диспепсия.

Со стороны центральной нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение, сонливость.

Психические расстройства:

Часто: бессонница.

Со стороны печени:

Часто: повышение активности трансаминаз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: слабость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Нечасто: сыпь, алопеция.

Со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактоидная реакция.

Со стороны обмена веществ:

Были зарегистрированы случаи лактоацидоза (общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость), часто они ассоциировались с декомпенсированным поражением печени, другими серьезными заболеваниями или приемом сопутствующих лекарственных препаратов (см. раздел «Особые указания»).

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
СОГЛАСОВАНО

Кроме этого, у пациентов с декомпенсированным поражением печени отмечались дополнительно следующие побочные эффекты:

Часто: снижение концентрации бикарбоната в крови, повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, концентрация альбумина менее 2,5 г/дл, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой, концентрация тромбоцитов ниже 50000/мм^3;

Редко: почечная недостаточность.

При увеличении продолжительности применения энтекавира до 96 недель изменений в профиле безопасности не отмечено.

Передозировка

Имеются единичные сообщения о случаях передозировки энтекавира у больных. 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 или тенофовиром не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтекавира с другими препаратами, выводящимися почками или влияющими на функцию почек, не изучены. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтекавира с такими препаратами.

Особые указания

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом.

При лечении аналогами нуклеозидов в виде монотерапии и в комбинации с антиретровирусными препаратами 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.

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза: общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость. Тяжелые случаи лактоацидоза могут сопровождаться панкреатитом, печеночной недостаточностью/стеатозом печени, почечной недостаточностью и высокими уровнями сывороточного лактата.

Факторами риска являются женский пол, ожирение, длительное использование нуклеозидных аналогов, гепатомегалия. Лечение энтекавиром следует прекратить при быстром нарастании уровня аминотрансфераз, при прогрессирующей гепатомегалии или при симптомах метаболического или лактоацидоза, описанных выше.

При дифференциальной диагностике повышения уровня аминотрансфераз, обусловленного ответом на терапию, и повышением уровня, потенциально связанным с лактоацидозом, врачам необходимо убедиться, что повышение АЛТ сопровождается улучшением других лабораторных показателей активности хронического вирусного гепатита В. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с гепатомегалией, гепатитом и другими известными факторами риска развития заболеваний печени. Необходим тщательный мониторинг состояния таких пациентов.

Обострение гепатита.

Описаны случаи обострения гепатита после отмены противовирусной терапии, в т.ч. энтекавира. Большинство таких случаев проходили без лечения. Однако могут развиваться тяжелые обострения, в том числе фатальные. Причинная связь этих обострений с отменой терапии неизвестна. У пациентов с компенсированным заболеванием печени возможно увеличение активности АЛТ. У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени имеется высокий риск развития обострения гепатита. Необходимо контролировать функцию печени с повторяющимися интервалами в течение как минимум 6 месяцев после прекращения терапии. При необходимости противовирусная терапия может быть возобновлена (см. раздел «Применение у особых групп пациентов»).

Пациенты с сочетанной гепатит В/ВИЧ инфекцией.

Следует учитывать, что при назначении энтекавира пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ, не получающим антиретровирусную терапию, возможен риск развития устойчивых штаммов ВИЧ. Энтекавир не был изучен для лечения ВИЧ-инфекции и не рекомендуется для подобного использования.

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

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

Пациенты с декомпенсированным поражением печени.

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Отмечен высокий риск развития серьезных побочных эффектов со стороны печени, независимо от наличия причинно-следственной связи с терапией, у пациентов с декомпенсированным поражением печени, в частности, класса 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 осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на предмет выявления клинических признаков лактоацидоза и нарушения функции почек, а также проводить соответствующие лабораторные анализы у данной группы пациентов (активность печеночных ферментов, концентрация молочной кислоты в крови, концентрация креатинина в сыворотке крови).

Ламивудин-резистентные пациенты.

Наличие мутаций устойчивости у вируса гепатита В к ламивудину повышает риск развития резистентности к энтекавиру. В связи с этим у ламивудин-резистентных пациентов требуется проведение частого мониторинга вирусной нагрузки и при необходимости соответствующее обследование на выявление мутаций устойчивости. У пациентов с субоптимальным вирусологическим ответом после 24 недель терапии энтекавиром возможно изменение лечения.

В начале терапии пациентов с установленной ранее резистентностью к ламивудину, использование энтекавира в комбинации с другим противовирусным препаратом, к которому отсутствует перекрестная резистентность, является предпочтительным.

Пациенты с нарушением функции почек.

Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел «Применение у особых групп пациентов»). Во время терапии необходим мониторинг вирусологического ответа.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени.

Безопасность и эффективность энтекавира у пациентов, перенесших трансплантацию печени, неизвестны. Следует тщательно контролировать функцию почек перед и во время лечения энтекавиром у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и получающих иммунодепрессанты, которые могут влиять на функцию почек, такие как циклоспорин и такролимус.

Общая информация для пациентов.

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

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Лактоза.

Каждая таблетка препарата содержит 69,97 мг (таблетка 0,5 мг) или 139,94 мг (таблетка 1,0 мг) лактозы моногидрата. В связи с этим пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией прием препарата противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг, 1,0 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки ПВХ.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

В оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, литер А.

Произведено для ЗАО «БИОКАД»: ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия, 634009, г. Томск, проспект Ленина, д. 211.

Телефон/факс: +7 (3822) 40 28 56.

100729

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004053-291216
СОГЛАСОВАНО

Организация, принимающая претензии

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, литер А.

Телефон: +7 (495) 992 66 28, факс: + 7 (495) 992 82 98, e-mail: biocad@biocad.ru.

Вице-президент по разработкам и исследованиям
ЗАО «БИОКАД» Р.А. Иванов

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ОГРН 1025002867196 г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ БИОКАД для документов РОССИЯ

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0000000004

100729