ЛП-№(000317)-(РГ-RU) от 21.07.2021

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энтекавир ШТАДА, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Энтекавир ШТАДА, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

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

Энтекавир ШТАДА, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 1 мг энтекавира (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Энтекавир ШТАДА, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

Энтекавир ШТАДА, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Энтекавир ШТАДА показан к применению у взрослых.
Хронический гепатит В с:
- компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышением активности сывороточных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза;
- декомпенсированным поражением печени.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапию должен проводить врач, имеющий опыт в лечении хронического гепатита В.

Режим дозирования
Пациенты с компенсированными поражением печени
Пациенты, ранее не получавшие терапию нуклеозидами:
рекомендуемая доза препарата Энтекавир ШТАДА составляет 0,5 мг один раз в день внутрь, независимо от приема пищи.
Пациенты, резистентные к ламивудину (то есть, пациенты в анамнезе с виремией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином, или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину):

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

рекомендуемая доза препарата Энтекавир ШТАДА составляет 1 мг один раз в день внутрь натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи).
При наличии LVDr мутаций следует рассмотреть комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного препарата (к которому нет резистентности, перекрестной с ламивудином или энтекавиром) как более предпочтительный вариант в сравнении с монотерапией энтекавиром (см. раздел 4.4).

Пациенты с декомпенсированным поражением печени
Рекомендуемая доза препарата Энтекавир ШТАДА составляет 1 мг один раз в день внутрь натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема.

Продолжительность терапии
Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Прекращение лечения может быть рассмотрено следующим образом:
У взрослых HBeAg-позитивных пациентов терапию следует продолжать по крайней мере до 12 месяцев после достижения сероконверсии HBe (потеря HBeAg и потеря ДНК вируса гепатита В с обнаружением анти-HBe на двух последовательных образцах сыворотки с интервалом не менее 3-6 месяцев) или до сероконверсии HBs или до потери эффективности.
У взрослых HBeAg-негативных пациентов терапию следует продолжать, по крайней мере, до сероконверсии HBs или до появления признаков потери эффективности. При длительном лечении более 2 лет рекомендуется регулярно проводить повторную оценку, чтобы подтвердить, что продолжение выбранной терапии остается подходящим для пациента.
У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом прекращение лечения не рекомендуется.

Особые группы пациентов
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.
Предложенные рекомендации по коррекции дозы энтекавира основаны на экстраполяции ограниченных данных, их эффективность и безопасность не оценивалась клинически. Ввиду этого вирусологический ответ следует тщательно контролировать.

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 мг один раз в день
30 - <50	0,5 мг каждые 48 часов	1 мг каждые 48 часов
10 - <30	0,5 мг каждые 72 часа	1 мг каждые 72 часа
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5-7 дней	1 мг каждые 5-7 дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью
У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы энтекавира не требуется.

Пожилые пациенты
У пожилых пациентов коррекция дозы энтекавира не требуется. Коррекцию дозы следует производить согласно функции почек пациента (см. рекомендации для пациентов с почечной недостаточностью).

Дети
Безопасность и эффективность препарата Энтекавир ШТАДА у детей в возрасте 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения
Внутрь.

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
Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом
При применении аналогов нуклеозидов описано возникновение лактоацидоза (без гипоксемии) иногда с летальным исходом, обычно ассоциированного с выраженной гепагомегалией и стеатозом печени. Поскольку энтекавир является аналогом нуклеозидов, такой риск не исключен. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить при резком повышении активности аминорансфераз, развитии прогрессирующей гепатомегалии или метаболического ацидоза/лактоацидоза неизвестной этиологии. Доброкачественные симптомы со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота и боль в животе могут указывать на развитие лактоацидоза. Тяжелые случаи, иногда с летальным исходом, ассоциировались с панкреатитом, печеночной недостаточностью/стеатозом печени, почечной недостаточностью и повышением концентрации лактата в сыворотке крови.
Следует соблюдать осторожность при назначении аналогов нуклеозидов любым пациентам (в особенности, женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска развития заболеваний печени. Необходимо проводить тщательное наблюдение за такими пациентами.
Чтобы дифференцировать повышение активности аминотрансфераз вследствие ответа на лечение и повышение, вероятно связанное с лактоацидозом, врач должен убедиться в том, что изменения АЛТ ассоциированы с улучшением других лабораторных маркеров хронического гепатита В.

Обострение гепатита
Спонтанные обострения при хроническом гепатите В встречаются сравнительно часто и характеризуются преходящим повышением активности АЛТ в сыворотке крови. После начальной противовирусной терапии у некоторых пациентов может повыситься активность АЛТ в сыворотке крови, в то время как показатели ДНК HBV снижаются. Среди пациентов, получавших лечение энтекавиром, медиана времени до возникновения обострения в ходе лечения составила 4-5 недель. У пациентов с компенсированным поражением печени данное повышение активности АЛТ в целом не сопровождалось повышением концентрации билирубина или декомпенсацией функции печени. Пациенты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

с циррозом печени могут иметь более высокий риск декомпенсации функции печени после обострения гепатита, и, таким образом, во время лечения за ними следует вести тщательное медицинское наблюдение. Обострение гепатита также описано у пациентов, которые прекратили терапию гепатита В. Обострения после лечения обычно связаны с повышением ДНК HBV, и большинство из них разрешаются самостоятельно. Однако описаны тяжелые обострения, в том числе с летальным исходом.
Среди пациентов, получавших лечение энтекавиром и ранее не получавших терапию нуклеозидами, медиана времени до возникновения обострения после лечения составила 23-24 недели, и большинство обострений были описаны у HBeAg- негативных пациентов. Следует контролировать функцию печени, клинические симптомы и лабораторные показатели через определенные интервалы времени по меньшей мере в течение 6 месяцев после прекращения лечения гепатита В. Может потребоваться возобновление терапии.

Пациенты с сочетанной гепатит В/ВИЧ-инфекцией
Энтекавир не оценивался у пациентов с сочетанной HBV/ВН4 инфекцией, не получающих одновременно эффективное лечение ВИЧ-инфекции. Возможен риск развития устойчивых штаммов ВИЧ, если энтекавир применяется для лечения хронического вирусного гепатита В у пациентов с ВИЧ- инфекцией, не получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Таким образом терапию энтекавиром не следует применять у пациентов с сочетанной HBV/ВИЧ-инфекцией, не получающих терапию ВААРТ. Энтекавир не изучался как препарат для лечения ВИЧ- инфекции и не рекомендован для применения по данному показанию.
Энтекавир изучался у 68 взрослых пациентов с сочетанной HBV/ВИЧ инфекцией, получающих схему ВААРТ, содержащую ламивудии. Отсутствуют данные по эффективности энтекавира у HBeAg-негативных пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Существуют ограниченные данные по применению препарата у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, у которых снижено количество CD4- лимфоцитов (< 200 клеток/мм^3).

Пациенты с сочетанной гепатит В/ гепатит С/ гепатит D инфекцией
Данные об эффективности энтекавира у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С и D отсутствуют.

Пациенты с декомпенсированным поражением печени
У пациентов с декомпенсированным поражением печени (независимо от причины), в особенности класса С по классификации Чайлд-Пью, наблюдалась более высокая частота серьезных нежелательных явлений со стороны печени по сравнению с пациентами с компенсированной функцией печени. Кроме того, у пациентов с декомпенсированным поражением печени возможен более высокий риск развития лактоацидоза и отдельных нежелательных явлений со стороны почек, таких как гепаторенальный синдром. Таким образом, у таких пациентов следует тщательно контролировать клинические и лабораторные параметры.

Ламивудин-резистентные пациенты
Мутации в полимеразе HBV, обусловливающие замены нуклеотидов, связанных с резистентностью к ламивудину, могут привести к последующему вторичному замещению, включая замещение, ассоциированное с резистентностью к энтекавиру (ETVr). У небольшой доли резистентных к ламивудину пациентов замены ETVr в остатках rtT 184, rtS202 или rtM250 имелись исходно. Пациенты с резистентным к ламивудину HBV имеют больший риск развития последующей устойчивости к энтекавиру, чем пациенты без резистентности к ламивудину. Совокупная вероятность новой генотипической резистентности к энтекавиру через 1, 2, 3, 4 и 5 лет в исследованиях резистентности к ламивудину составила 6 %, 15 %, 36 %, 47 % и 51 % соответственно. Следует часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

отслеживать вирусологический ответ у резистентных к ламивудину пациентов и проводить соответствующие тесты на выявление резистентности. У пациентов с субоптимальным вирусологическим ответом через 24 недели лечения энтекавиром следует рассмотреть изменение схемы лечения. В начале терапии у пациентов с документированной резистентностью к ламивудину в анамнезе следует рассмотреть комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного препарата (к которому нет резистентности, перекрестной с ламивудином или энтекавиром) как более предпочтительный вариант в сравнении с монотерапией энтекавиром.
Уже имеющийся резистентный к ламивудину HBV ассоциируется с повышенным риском последующей резистентности к энтекавиру, независимо выраженности заболевания печени; у пациентов с декомпенсированным поражением печени вирусологический прорыв может ассоциироваться с серьезными клиническими осложнениями имеющегося заболевания печени. Таким образом, у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени и резистентным к ламивудину HBV следует рассматривать комбинированное применение энтекавира и второго противовирусного препарата (к которому нет резистентности, перекрестной с ламивудином или энтекавиром) как более предпочтительный вариант в сравнении с монотерапией энтекавиром.

Пациенты с нарушением функции почек
Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел 4.2).
Предложенные рекомендации по коррекции дозы энтекавира основаны на экстраполяции ограниченных данных, их эффективность и безопасность не оценивалась клинически. Поэтому во время лечения необходимо проводить тщательный 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 иммунодспрессанты, 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.

Вспомогательные вещества
Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия
Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном применении энтекавира и лекарственных средств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в сыворотке энтекавира или этих лекарственных средств.
Помимо ламивудина, адефовира дипивоксила и тенофовира дизопроксил фумарата, взаимодействия энтекавира с другими препаратами, выводящимися почками или влияющими на функцию почек, не изучались. За пациентами должно проводиться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тщательное медицинское наблюдение на предмет развития побочных реакций при совместном применении энтекавира с такими лекарственными средствами. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтекавира с такими препаратами. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром или тенофовиром не выявлено фармакокинетических взаимодействий.
Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450 (CYP450), поэтому опосредованные CYP450 лекарственные взаимодействия с энтекавиром маловероятны

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Учитывая то, что потенциальные риски для развивающегося плода известны, женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при приеме энтекавира в высоких дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. Энтекавир должен приниматься во время беременности, только если потенциальная польза применения превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о влиянии энтекавира на передачу вируса гепатита В от матери к новорожденному, ввиду этого необходимы соответствующие действия для предотвращения неонатальной передачи вируса гепатита В.

Лактация

Данных о проникновении энтекавира в женское молоко нет. Данные токсикологических исследований на животных показали экскрецию энтекавира с молоком. Риск для ребенка не может быть исключен. При применении энтекавира кормление грудью следует прекратить.

Фертильность

Токсикологические исследования на животных, получавших энтекавир, не выявили признаков нарушения фертильности.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований воздействия на способность управлять автомобилем и использовать механизмы. Головокружение, усталость и сонливость являются частыми побочными эффектами, которые могут ухудшить способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациентов с компенсированным поражением печени наиболее часто встречающимися побочными действиями любой степени тяжести, вероятно вызванными приемом энтекавира, были отмечены: головная боль (9 %), утомляемость (6 %), головокружение (4 %) и тошнота (3 %). Сообщалось также об обострении гепатита во время и после прекращения терапии энтекавиром (см. подраздел Описание отдельных нежелательных реакций). Оценка нежелательных реакций основана на пострегистрационном наблюдении и 4 клинических исследованиях, в которых 1720 пациентов с хроническим гепатитом В и компенсированным поражением печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

получали терапию энтекавиром (n=862) или ламивудином (n=858) по двойной слепой схеме в течение периода до 107 недель. В этих исследованиях профили безопасности, в том числе лабораторные отклонения, были сопоставимы при применении энтекавира в дозе 0,5 мг в сутки (679 HBeAg-позитивных или HBeAg-негативных пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, получали лечение в среднем в течение 53 недель), энтекавира в дозе 1 мг в сутки (183 резистентных к ламивудину пациента получали лечение в среднем в течение 69 недель) и ламивудина.

Резюме нежелательных реакций

Побочные реакции, которые, возможно связанные с лечением энтекавиром, перечислены по классу органов системы организма и представлены по частоте их регистрации: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100 до <1/10); нечасто (> 1/1000 до <1/100); редко (> 1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000).

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

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: утомляемость.

Нарушения метаболизма и питания

Сообщалось о случаях лактоацидоза (общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость), часто в сочетании с декомпенсацией печеночной функции, другими серьезными заболеваниями или применением других препаратов.

Лечение в течение периода более 48 недель: при длительном лечении энтекавиром с медианой продолжительности 96 недель новых значимых сигналов по безопасности выявлено не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Лабораторные отклонения: в клинических исследованиях у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеозидами, у 5 % отмечалось повышение активности АЛТ более чем в 3 раза от исходных значений и у < 1 % пациентов отмечалось повышение активности АЛТ более чем в 2 раза от исходных значений наряду с повышением концентрации общего билирубина > 2 ВГН (верхняя граница нормы) и более чем в 2 раза от исходного значения. Концентрация альбумина < 2,5 г/дл отмечалась у < 1 % пациентов, повышение активности амилазы более чем в 3 раза от исходного значения - у 2 % пациентов, повышение активности липазы более чем в 3 раза от исходного значения - у 11 % пациентов и количество тромбоцитов < 50000/мм^3 - у < 1 % пациентов.

В клинических исследованиях у резистентных к ламивудину пациентов у 4 % отмечалось повышение активности АЛТ более чем в 3 раза от исходных значений и у < 1 % пациентов отмечалось повышение активности АЛТ более чем в 2 раза от исходных значений наряду с повышением концентрации общего билирубина > 2 ВГН и более чем в 2 раза от исходного значения. Повышение активности амилазы более чем в 3 раза от исходного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

значения отмечалось у 2 % пациентов, повышение активности липазы более чем в 3 раза от исходного значения - у 18 % пациентов и количество тромбоцитов < 50 000/мм^3 - у < 1 % пациентов.

Обострения в процессе лечения: в исследованиях у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеозидами, повышение активности АЛТ во время лечения > 10 ВГН и более чем в 2 раза от исходных значений отмечалось у 2 % пациентов, получавших лечение энтекавиром, по сравнению с 4 % пациентов, получавших лечение ламивудином. В исследованиях у пациентов, ранее не получавших лечение ламивудином, повышение активности АЛТ во время лечения > 10 ВГН и более чем в 2 раза от исходных значений отмечалось у 2 % пациентов, получавших лечение энтекавиром, по сравнению с 11 % пациентов, получавших лечение ламивудином. Среди пациентов, получавших лечение энтекавиром, медиана времени до повышения активности АЛТ во время лечения составила 4-5 недель. В целом, активность АЛТ снижалась при продолжении лечения и в большинстве случаев была связана со снижением вирусной нагрузки на > 2 $\log_{10}$/мл, что предшествовало повышению активности АЛТ или совпадало с ним. В ходе лечения рекомендуется проводить периодический мониторинг функции печени.

Обострения после прекращения лечения: обострение гепатита описано у пациентов, прекративших лечение вирусного гепатита В, включая терапию энтекавиром. В исследованиях у пациентов, ранее не получавших лечение нуклеозидами, у 6 % пациентов, получавших энтекавир, и у 10 % пациентов, получавших ламивудин, отмечалось повышение активности АЛТ > 10 ВГН и в > 2 раза от референсного значения (минимального исходного или последнего измеренного после окончания лечения) во время наблюдения после лечения. Среди пациентов, получавших лечение энтекавиром, ранее не получавших нуклеозиды, медиана времени до повышения активности АЛТ составила 23-24 недели, а в 86 % случаев (24 из 28) повышение активности АЛТ возникало в HBeAg-негативных пациентов. В исследованиях у резистентных к ламивудину пациентов (с последующим наблюдением только ограниченного числа пациентов) у 11 % пациентов, получавших лечение энтекавиром (и ни у одного пациента, получавшего лечение ламивудином) наблюдалось повышение активности АЛТ во время дальнейшего наблюдения после лечения.
В клинических исследованиях лечение энтекавиром прекращалось, если пациенты достигали предварительно заданного ответа. Если терапия прекращалась без учета ответа на лечение, частота случаев повышения активности АЛТ после лечения могла быть выше.
Дополнительно у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В и декомпенсированным поражением печени отмечались следующие побочные эффекты: снижение концентрации бикарбоната в крови, почечная недостаточность.

Сообщения 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.
Государство – член Евразийского экономического союза:
Российская Федерация
109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
+7 (495) 698-45-38
e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

http://roszdravnadzor.ru.

Республика Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а
РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь
+375-17-299-55-14 www.rceth.by

4.9 Передозировка

Имеются ограниченные данные о случаях передозировки препарата у пациентов. У здоровых добровольцев, получавших до 20 мг препарата в день в течение до 14 дней или однократные дозы до 40 мг, не было никаких неожиданных побочных 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: противовирусное средство
Код АТХ: J05AF10
Механизм действия

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении HBV полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (ТФ), имеющего внутриклеточный период полувыведения 15 часов. Внутриклеточная концентрация ТФ прямо связана с внеклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня "плато". Путем конкуренции с естественным субстратом, деоксигуанозина-ТФ, энтекавира-ТФ ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: (1) прайминг HBV полимеразы, (2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной и РНК и (3) синтез позитивной нити HBV ДНК. Энтекавира-ТФ является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз α, β и δ с константой ингибирования (Ki) 18–40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира-ТФ и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении полимеразы γ и синтеза ДНК в митохондриях клеток HepG2 (Ki>160мкМ).

Антивирусная активность

Энтекавир ингибировал синтез ДНК вируса гепатита В (снижение на 50%, EC50) в концентрации 0,004 мкМ в клетках HepG2 человека, трансфицированных вирусом гепатита В дикого типа. Значение медианы EC50 для энтекавира против резистентного к ламивудину вируса гепатита В (LVDr HBV) (rtL180M и rtM204V) составляло 0,026 мкМ (диапазон 0,010-0,059 мкМ). Рекомбинантные вирусы, кодирующие резистентные к адефовиру замены, либо в rtN236T, либо в rtA181V, оставались полностью чувствительными к энтекавиру.

Анализ ингибирующей активности энтекавира в отношении группы лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 с использованием различных клеток и условий анализа дал значения EC50 в диапазоне от 0,026 до > 10 мкМ; более низкие значения EC50 наблюдались, когда в анализе использовались пониженные уровни вируса. В клеточной культуре энтекавир выбран для замещения Ml84I в микромолярных концентрациях, что подтверждает ингибирующее давление при высоких концентрациях энтекавира. Варианты ВИЧ, содержащие замену M184V, показали потерю чувствительности к энтекавиру.

В комбинированных анализах вируса гепатита В в клеточной культуре абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин не были антагонистами анти-HBV- активности энтекавира в широком диапазоне концентраций. В антивирусных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

анализах на ВИЧ энтекавир в микромолярных концентрациях не был антагонистом анти-ВИЧ-активности в культуре клеток указанных выше препаратов или эмтрицитабина.

Клеточная резистентность

При наличии замен rtM204I/V ± rtL180M (LVDr), вызывающих устойчивость к ламивудину и телбивудину, в исследованиях с использованием клеточных культур наблюдается 8-кратное снижение чувствительности к энтекавиру, в сравнении с активностью в отношении HBV (вирус гепатита B) дикого типа. Включение дополнительных аминокислотных замен, ассоциированных с резистентностью к энтекавиру (ETVr), rtT184, rtS202 или rtM250 снижает 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), дополнительно снижали восприимчивость к энтекавиру в 16-741 раз по сравнению с вирусом дикого типа.

Резистентные к ламивудину штаммы, несущие замены rtL180M плюс rtM204V в комбинации с аминокислотной заменой rtA181 C, вызывают снижение фенотипической чувствительности к энтекавиру в 16-122 раза.

Замены ETVr на остатки rtT 184, rtS202 и rtM250 только оказывают умеренное влияние на восприимчивость к энтекавиру и не наблюдались в отсутствие замен LVDr в более чем 1000 секвенированных образцах пациентов. Резистентность опосредована снижением связывания ингибитора с измененной обратной транскриптазой вируса гепатита B, а резистентный вирус гепатита B проявляет пониженную способность к репликации в клеточной культуре.

Клиническая резистентность. Объединенный анализ клинических исследований 2-й и 3-й фазы

Пострегистрационный объединенный анализ данных по резистентности к энтекавиру из 17-ти клинических исследований 2-й и 3-й фазы, показал, что у 5 из 1461 испытуемого в ходе терапии энтекавиром возникла замена rtA181C, вызывающая резистентность к энтекавиру. Данная замена обнаруживалась только при наличии замен rtL180M плюс rtM204V, вызывающих резистентность к ламивудину

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция.

У здоровых людей энтекавир быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме определяется через 0,5-1,5 часа. Абсолютная биодоступность не определялась. Исходя из экскреции с мочой неизмененного препарата, биодоступность была оценена как минимум в 70%. При повторном приеме энтекавира в дозе от 0,1 до 1 мг отмечается пропорциональное дозе увеличение максимальной концентрации (Cmax) и площади под кривой «концентрация - время» (AUC). Равновесное состояние достигается после 6-10 дней приема внутрь один раз в день, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. Максимальная (Cmax) и минимальная (Cmin) концентрации в плазме в равновесном состоянии составляли 4,2 и 0,3 нг/мл, соответственно, при приеме 0,5 мг, и 8,2 и 0,5 нг/мл, соответственно, при приеме 1 мг. При приеме внутрь 0,5 мг энтекавира с пищей с высоким содержанием жира (945 ккал, 54,6 г жира) или с легкой пищей (379 ккал, 8,2 г жира) отмечалось минимальная задержка всасывания (1-1,5 часа при приеме с пищей и 0,75 часа при приеме натощак), снижение Cmax на 44-46% и снижение AUC на 18-20%. Снижение Cmax и AUC при приеме с пищей не считается клинически значимым у пациентов, не получавших нуклеозиды, но может повлиять на эффективность у пациентов, резистентных к ламивудину.

Распределение.

Оцениваемый объем распределения энтекавира превышал общий объем воды в организме,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 14С-энтекавира людям и крысам не определялись окисленные или ацетилированные метаболиты, а метаболиты фазы II (глюкурониды и сульфаты) определялись в небольшом количестве.

Элиминация.
После достижения максимального уровня концентрация энтекавира в плазме снижалась биэкспоненциально, при этом период полувыведения составлял 128-149 часов. При приеме один раз в день происходило увеличение концентрации (кумуляция) препарата в 2 раза, то есть эффективный период полувыведения составил примерно 24 часа.
Энтекавир выделяется главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизмененном виде в моче определяется около 75 % 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.

Печеночная недостаточность.
Фармакокинетические параметры у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью были аналогичны таковым у пациентов с нормальной функцией печени.

Почечная недостаточность.
Клиренс энтекавира уменьшается с уменьшением клиренса креатинина. В течение 4-х часового периода гемодиализа выводится около 13 % от дозы энтекавира, и около 0,3 % - при проведении перитонеального диализа. Корректировка дозы энтекавира рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Пациенты после пересадки печени.
Действие энтекавира у пациентов с вирусом гепатита В после пересадки печени при стабильной дозе циклоспорина А или такролимуса (n = 9) в 2 раза превышало действие у здоровых людей с нормальной функцией почек. Нарушения функция почек способствовали увеличению воздействия энтекавира у этих пациентов.

Пол.
AUC энтекавира была на 14% выше у женщин, чем у мужчин, из-за различий в почечной функции и весе. После поправки на различия в клиренсе креатинина и массе тела не было различий в воздействии энтекавира между субъектами мужского и женского пола.

Пожилые пациенты.
Влияние возраста на фармакокинетику энтекавира оценивали, сравнивая пожилых людей в возрасте 65-83 года (средний возраст женщин 69 лет, мужчин 74 года) с молодыми людьми в возрасте 20-40 лет (средний возраст женщин 29 лет, мужчин 25 лет). AUC была на 29% выше у пожилых людей, чем у молодых людей, в основном из-за различий в почечной функции и весе. После поправки на различия в клиренсе креатинина и массе тела у пожилых людей AUC на 12,5% выше, чем у молодых. Популяционный фармакокинетический анализ, охватывающий пациентов в возрасте от 16 до 75 лет, не выявил влияние возраста на фармакокинетику энтекавира как существенное.

Раса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил влияние расы на фармакокинетику энтекавира как существенное. Однако выводы были сделаны только для представителей кавказских и азиатских групп, ввиду слишком малого количества субъектов наблюдения в других категориях

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Энтекавир ШТАДА, 0,5 мг, покрытые пленочной оболочкой
лактозы моногидрат
целлюлоза микрокристаллическая
кросповидон, гипромеллоза
магния стеарат.
оболочка – гипромеллоза
титана диоксид
триацетин
Энтекавир ШТАДА, 1 мг, покрытые пленочной оболочкой
лактозы моногидрат
целлюлоза микрокристаллическая
кросповидон
гипромеллоза
магния стеарат.
оболочка – гипромеллоза
титана диоксид
триацетин
железа оксид желтый
железа оксид красный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Энтекавир ШТАДА, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Энтекавир ШТАДА, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.
По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листом-вкладышем в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.07.2021 № 16467
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

АО «Нижфарм»
603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
Факс: (831) 430-72-28
E-mail: med@stada.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения
Претензии потребителей направлять по адресу:
Россия
АО «Нижфарм»
603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
Факс: (831) 430-72-28
E-mail: med@stada.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Энтекавир ШТАДА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommissian.org