

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энтекавир Сандоз, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Энтекавир Сандоз, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: энтекавир

Энтекавир Сандоз, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,5 мг энтекавира* (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза** (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Энтекавир Сандоз, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1,0 мг энтекавира* (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза** (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

* Теоретическое значение. Фактическое значение используемого количества энтекавира зависит от фактического анализа действующего вещества («как есть» примерно от 93 до 94 %) и корректируется содержанием лактозы моногидрата.

** Теоретическое значение. Фактическое используемое количество лактозы моногидрата зависит от фактического используемого количества действующего вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Энтекавир Сандоз, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «SZ» с одной стороны и «108» с другой стороны.

Энтекавир Сандоз, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «SZ» с одной стороны и «109» с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Хронический гепатит В у взрослых:

- с компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышения уровня активности сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)) и гистологическим подтверждением признаков воспалительного процесса и/или фиброза печени;
- с 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 компенсированным поражением печени

Пациенты, ранее не получавшие терапию нуклеозидами:

рекомендуемая доза препарата 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):

рекомендуемая доза препарата 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 LVDг 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 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).

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Прекращение лечения может быть рассмотрено следующим образом:

- У взрослых HBeAg-положительных 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 1 раз в день	1 мг 1 раз в день
30 – <50	0,5 мг каждые 48 ч	1 мг каждые 48 часов

10 – <30	0,5 мг каждые /2 ч	1 мг каждые /2 часа
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0,5 мг каждые 5–7 дней	1 мг каждые 5–7 дней

*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).

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к энтекавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 18 лет;
- период грудного вскармливания.

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 гепатомегалией и стеатозом печени. Поскольку энтекавир является аналогом нуклеозидов, такой риск не исключен. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить при резком повышении активности aminotransferaz, 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 (вируса гепатита В) 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 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/ВИЧ-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 ламивудин. 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 или 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, обуславливающие 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 rtT184, 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 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 от 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 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.

Лактоза

Каждая таблетка препарата содержит 120,5 мг (таблетки 0,5 мг) или 241 мг (таблетки 1 мг) лактозы. В связи с этим пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не рекомендуется прием препарата.

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, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучались. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение на предмет развития побочных реакций при совместном применении энтекавира с такими лекарственными средствами. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром или тенофовиром не выявлено фармакокинетических взаимодействий.

Энтекавир не является субстратом, индуктором или ингибитором ферментов цитохрома P450 (CYP450), поэтому опосредованные CYP450 лекарственные взаимодействия с энтекавиром мало вероятны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Учитывая то, что потенциальные риски для развивающегося плода неизвестны, 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. Препарат Энтекавир Сандоз 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 препарата Энтекавир Сандоз 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

Исследований влияния энтекавира на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Головокружение, усталость и сонливость - частые побочные эффекты, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и 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 %).

Резюме нежелательных реакций

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 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.

Побочные реакции, которые, возможно, связаны с лечением энтекавиром, перечислены по классу органов системы организма и представлены по частоте их регистрации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: анафилактикоидная 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 <50 000/мм³ – 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 значения отмечалось у 2 % пациентов, повышение активности липазы более чем в 3 раза от исходного значения – у 18 % пациентов и количество тромбоцитов <50 000/мм³ – 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 $\geq 2 \log_{10}/\text{мл}$, 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, в 86 % случаев (24 из 28) повышение активности АЛТ возникало у 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.

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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Данные по передозировке энтекавира у пациентов ограничены. У здоровых добровольцев, получавших дозы до 20 мг/сут препарата в течение периода до 14 дней и однократные дозы до 40 мг, не отмечалось непредвиденных нежелательных реакций.

Если произошла передозировка, за пациентом следует вести наблюдение для выявления признаков токсичности и назначить стандартную поддерживающую терапию по необходимости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF10.

Механизм действия

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении полимеразы HBV. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (ТФ), имеющего внутриклеточный период полужизни 15 часов.

Внутриклеточная концентрация ТФ прямо связана с внесклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня «плато». Путем конкуренции с естественным субстратом, дезоксигуанозина-ТФ, энтекавира-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 HBV ДНК. Энтекавир-ТФ является слабым ингибитором клеточных ДНК-полимераз α , β и δ с K_i 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 ($K_i > 160$ мкМ).

Антивирусная активность

Энтекавир ингибировал синтез ДНК вируса гепатита В (снижение на 50%, EC_{50}) в концентрации 0,004 мкМ в клетках HepG2 человека, трансфицированных вирусом гепатита В дикого типа. Значение медианы EC_{50} 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 EC_{50} в диапазоне от 0,026 до >10 мкМ; более низкие значения EC_{50} наблюдались, когда в анализе использовались пониженные уровни вируса. В клеточной культуре энтекавир выбран для замещения M184I 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 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 дикого типа. Включение дополнительных аминокислотных замен, ассоциированных с 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 rtA181C, вызывают снижение фенотипической чувствительности к энтекавиру в 16–122 раза.

Замены ETVr на остатки rtT184, 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 В, а резистентный вирус гепатита В 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 ($C_{\max}$) 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. $C_{\max}$ и $C_{\min}$ (минимальная концентрация) в плазме в равновесном состоянии составляли 4,2 и 0,3 нг/мл, соответственно, при приеме 0,5 мг, 8,2 и 0,5 нг/мл, соответственно, при приеме 1 мг энтекавира. 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) отмечалась минимальная задержка всасывания (1–1,5 часа при приеме с пищей и 0,75 часа при приеме натощак), снижение $C_{\max}$ на 44–46 % и снижение AUC на 18–20 %. Снижение $C_{\max}$ 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, 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 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 неизменном 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 функции 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

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

- лактозы моногидрат,
- целлюлоза микрокристаллическая, тип 102,
- кросповидон,
- магния стеарат,
- гипромеллоза 2910,
- макрогол 6000,
- титана диоксид,
- тальк.

Энтекавир Сандоз, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, также содержат:

- краситель железа оксид красный, E172,
- краситель железа оксид желтый, E172.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в Ал/Ал блистер.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

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

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001622)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28.12.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Энтекавир Сандоз доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>