

Энтекавир инструкция по применению

Форма выпуска и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В упаковке 30 штук.

Одна таблетка содержит: *активное вещество* – энтекавира моногидрата эквивалентно энтекавиру 0.5 мг или 1 мг соответственно.

Вспомогательные вещества: кальция карбонат (осажденный) (Sturcal L), крахмал прежелатинизированный (Starch 1500 LM), натрия кармеллоза (Blanose CMC 7LF PH), полисахариды соевые (Emcosoy STS IP), кислоты лимонной моногидрат (Emprove), натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки: Опадрай II Белый 13B58802 (для дозировки 0.5 мг) (ГПМЦ 2910/ Гипромеллоза 6 сР, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ, полисорбат 80), Опадрай II Розовый 03B84566 (для дозировки 1 мг) (ГПМЦ 2910/ Гипромеллоза 6 сР, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ, железа оксид красный (Е172))

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. После приема внутрь энтекавир быстро всасывается, C_{max} в плазме крови определяется через 0.5–1.5 ч. Абсолютная биодоступность не была определена. На основе результатов экскреции, биодоступность составляет по меньшей мере 70%. При многократном приеме энтекавира в дозе от 0.1 до 1 мг отмечается увеличение C_{max} и AUC пропорционально увеличению дозы. Равновесное состояние достигается после 6–10 дней приема внутрь 1 раз в день, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. C_{max} и C_{min} в плазме в равновесном состоянии составляли соответственно 4.2 и 0.3 нг/мл при приеме 0.5 мг; 8.2 и 0.5 нг/мл — при приеме 1 мг. При приеме внутрь энтекавира в дозе 0.5 мг 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. Связь энтекавира с белками человека *in vitro* составляет около 13 %.

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

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

Энтекавир выделяется главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизменном 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.

Специальные популяции

Пол и раса

Фармакокинетика энтекавира одинакова у пациентов женского и мужского пола и среди расовых групп.

Пожилые

У больных пожилого возраста площадь под кривой (AUC) энтекавира имеет тенденцию к увеличению (на 29.3 % больше) в сравнении с людьми молодого возраста. Данное увеличение, вероятнее всего, связано с нарушениями функции почек и сниженной массой тела, поэтому необходима коррекция дозы.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические свойства энтекавира после однократного приема 1 мг препарата исследовались у пациентов (без хронической инфекции гепатита В), с выбранными степенями почечного расстройства - включая пациентов, находящихся на гемодиализе или хроническом амбулаторном перитональном диализе (ХАПД). Исследования показали снижение клиренса препарата, происходящее при снижении клиренса креатинина. После однократного приема 1 мг энтекавира за 2 часа до гемодиализа, путем этой процедуры удалялось примерно 13 % энтекавира через 4 часа. ХАПД удалял примерно 0,3 % дозы через 7 дней. Энтекавир следует принимать после гемодиализа.

Нарушение функции печени

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

После пересадки печени

Эффективность и безопасность энтекавира при назначении лицам, перенесшим трансплантацию печени, не установлены. Тем не менее, в ходе небольшого пилотного исследования по назначению энтекавира HBV-инфицированным реципиентам трансплантатов печени, принимающим циклоспорин А (n = 5) или такролим (n = 4) в стабильных дозах, экспозиция энтекавира была примерно в 2 раза больше, чем у здоровых пациентов с нормальным функционированием печени. Изменение функционирования печени способствовало повышению экспозиции энтекавира у этих пациентов. Потенциал для фармакокинетического взаимодействия между энтекавиром и циклоспорином А или такролимом формально не оценивался. До приема энтекавира реципиентами трансплантата печени, принимавшими или принимающими иммуносупрессанты, способные повлиять на функции печени – циклоспорин, такролим – а также во время приема, функционирование печени должно находиться под тщательным наблюдением.

Фармакодинамика

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении HBV полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (ТФ), имеющий период полураспада - 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 полимеразы вируса гепатита В, (2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной РНК и (3) синтез позитивной нити ДНК вируса гепатита В. K_i энтекавира-ТФ полимеразы вируса гепатита В составляет 0.0012 мкМ. Энтекавира-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.

Показания к применению

- Хронический гепатит В у взрослых с:

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

- декомпенсированным поражением печени

Назначение для компенсированного и декомпенсированного видов поражения печени основано на данных клинических испытаний, проведенного на не принимавших нуклеозиды пациентах с положительным HBeAg и отрицательным HBeAg к ВГВ инфекции, с учетом пациентов с ламивудин-резистентным гепатитом В.

Способ применения и дозы

Прием препарата пациентом допускается под руководством врачей, имеющих опыт в лечении гепатита В.

Энтекавир принимают внутрь, натощак (т.е. не менее чем через 2 ч после еды и не позднее чем за 2 ч до следующего приема пищи).

У пациентов с компенсированным поражением печени рекомендуемая доза энтекавира составляет 0.5 мг 1 раз в день. Резистентным к ламивудину пациентам (т.е. пациентам с вирусемией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином в анамнезе или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира 1 раз в день.

Продолжительность лечения

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Прекращение лечения можно рассматривать следующим образом:

- у взрослых пациентов с положительными HBeAg лечение должно осуществляться не менее 12 месяцев после достижения сероконверсии HBe (HBeAg потеря и потеря ВГВ ДНК с определением анти-HBe на двух последовательных образцах сыворотки по крайней мере 3-6 месяцев друг от друга) или до момента HBs сероконверсии или, если есть потеря эффективности

- у взрослых пациентов с отрицательными HBeAg лечение должно осуществляться до сероконверсии HBs или до установления потери эффективности. При длительном лечении более 2 лет рекомендуется регулярная переоценка, для подтверждения того, что продолжение выбранного лечения остается подходящим для пациента.

Пациентам с декомпенсированным поражением печени рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день. Для пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или циррозом печени прекращать лечение не рекомендуется.

Пожилые пациенты. Корректировка дозы для этой группы больных не требуется. Доза должна быть скорректирована в соответствии с нарушениями функции почек пациента.

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

Таблица

Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов с почечной недостаточностью

С1 креатинина, мл/мин	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные препараты	Резистентные к ламивудину пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥50	0.5 мг 1 раз в день	1 мг 1 раз в день
30–49	0.5 мг каждые 48 ч	0.5 мг 1 раз в день
10–29	0.5 мг каждые 72 ч	0.5 мг каждые 48 ч
<10 Гемодиализ* или длительный амбулаторный перитонеальный диализ	0.5 мг каждые 5–7 дней	0.5 мг каждые 72 часа

* Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы Энтекавира не требуется.

Побочные действия

Часто (≥ 1/100 до <1/10)

- бессонница
- головная боль, головокружение, сонливость, утомляемость
- рвота, диарея, тошнота, диспепсия, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела
- одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость
- повышение активности трансаминаз
- снижение концентрации бикарбоната в крови, повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН, концентрация альбумина менее 2.5 г/дл, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой, концентрация тромбоцитов ниже 50000/мм³, повышение концентрации амилазы, липазы

Нечасто (≥ 1/1000 до <1/100)

- сыпь, алопеция

Редко (≥ 1/10000 до <1/1000)

- лактоацидоз
- анафилактоидная реакция
- почечная недостаточность

Противопоказания

- повышенная чувствительность к энтекавиру или любому из вспомогательных компонентов препарата

- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Метаболизм энтекавира исследовался *in vitro* и *in vivo*. Энтекавир не является субстратом, ингибитором или активатором системы цитохрома P450 (CYP450). При концентрациях, примерно в 10 000 раз превышающих концентрации, наблюдаемые у людей, энтекавир не подавлял ни один из основных ферментов CYP450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 и 2E1. При концентрациях, примерно в 340 раз превышающих концентрации, наблюдаемые у людей, энтекавир не подавлял активность ферментов CYP450 у человека: 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 и 2B6. Фармакокинетические свойства энтекавира с малой вероятностью подвержены влиянию одновременно принимаемых препаратов, которые метаболизируются системой CYP450, ингибируют или активируют ее. Аналогичным образом, фармакокинетика известных субстратов CYP с малой вероятностью подвергается воздействию при одновременном приеме энтекавира.

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении с лекарствами, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в плазме крови энтекавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром или тенофовиром не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтекавира с другими препаратами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучены.

Особые указания

Рецидивы гепатита

При хроническом гепатите довольно распространенным явлением случаются внезапные обострения, характеризующиеся проходящим увеличением АЛТ. После начала противовирусной терапии уровень АЛТ может увеличиваться у некоторых пациентов, в то время как уровни ВГВ ДНК в сыворотке крови снижаются. Обострения, в среднем, начинаются на 4-5-ые недели. У пациентов с компенсированным заболеванием печени повышение АЛТ в сыворотке крови, как правило, не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или печеночной декомпенсацией. Следует вести тщательное клиническое и лабораторное наблюдение во время лечения за пациентами с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом, так как эти больные подвергаются более высокому риску печеночной декомпенсации при обострении гепатита.

У пациентов, прекративших лечение гепатита В, включая прием Энтекавира, отмечались случаи серьезного острого рецидива гепатита В. Обострения после лечения, как правило, связаны с ростом ДНК ВГВ, в том числе отмечены случаи со смертельным исходом. В среднем, обострения начинаются у больных, ранее не принимающих нуклеозидные препараты, на 23-24-ые недели после окончания терапии препаратом Энтекавир. Большинство из них были зарегистрированы у пациентов с отрицательными HBeAg. Функция печени должна контролироваться в течение равных промежутков времени как в клинических, так и в лабораторных наблюдениях на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев после прекращения лечения гепатита.

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

Более высокий показатель тяжелых побочных явлений (независимо от причины) наблюдался у пациентов с декомпенсированным поражением печени, в частности класс С по шкале Чайлд-Туркотт-Пью по сравнению с показателями у пациентов с компенсированным поражением печени. Эти больные подвергаются большему риску возникновения лактоацидоза и побочных реакций, таких как гепаторенальный синдром, поэтому необходимо

тщательно наблюдать за клиническими и лабораторными показателями у этой группы населения.

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом

При лечении аналогами нуклеозидов в виде монотерапии и в комбинации с антиретровирусными препаратами описаны случаи лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента. Так как энтекавир является нуклеозидным аналогом, этот риск не следует исключать. Лечение аналогами нуклеозидов следует прекратить в случае быстрого повышения уровней аминотрансферазы, прогрессивной гепатомегалии или метаболического/лактоацидоза неизвестной этиологии. Такие реакции со стороны пищеварительной системы, как тошнота, рвота и боли в животе, могут свидетельствовать о развитии лактоацидоза. Тяжелые случаи, иногда со смертельным исходом, были связаны с панкреатитом, печеночной недостаточностью/стеатозом печени, почечной недостаточностью и более высоким уровнем сывороточного лактата. При назначении нуклеозидных аналогов пациентам с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска при заболевании печени, следует проявлять осторожность (особенно при назначении женщинам с ожирением). За этими пациентами необходимо вести тщательное медицинское наблюдение.

Врачи должны убедиться, что изменения АЛТ связаны с улучшением других лабораторных маркеров хронического гепатита В из-за ответной реакции на лечение, а не с возможным лактоацидозом.

Резистентность и особые меры предосторожности для пациентов, не поддающихся лечению ламивудином

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

Коинфицирование гепатитом С или Д

Нет данных об эффективности энтекавира у пациентов коинфицированных вирусом гепатита С или Д.

Одновременное инфицирование ВИЧ

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

Ограниченный клинический опыт предполагает возможное развитие резистентности к нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), в случае, если Энтекавир используется при инфекции вирусного гепатита В у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение от ВИЧ-инфекции. Лечение энтекавиром не должно использоваться для ВИЧ/ВГВ коинфицированных пациентов, не получающих высокоактивную ретровирусную терапию. Нет данных об эффективности энтекавира у пациентов, коинфицированных ВИЧ с отрицательными HBeAg. Существуют довольно ограниченные сведения о коинфицированных ВИЧ пациентах с низким числом CD4 клеток (< 200 клеток/мм³).

Энтекавир не изучался в качестве препарата для лечения ВИЧ-инфекции.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам, у которых клиренс креатинина составляет < 50 мл/мин, включая находящихся на гемодиализе или ХАГД, рекомендуется прием препарата с осторожностью и основываясь на индивидуальной переносимости и эффективности.

Пациенты, перенесшие пересадку 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, получающих иммунодепрессанты, которые могут влиять на функцию почек, такие как циклоспорин и такролимус.

Информация для пациентов

Пациенты должны находиться под врачебным наблюдением во время приема Энтекавира; любые новые появившиеся симптомы или препараты, назначаемые для одновременного приема, необходимо обсуждать с лечащим врачом. Пациенты должны быть информированы о том, что в некоторых случаях, прекращение приема препарата может вызвать нарушение функции печени. Схему приема препарата следует менять под руководством врача.

До начала терапии Энтекавиром, пациентам должны предложить пройти тест на ВИЧ-антитела. Пациенты должны быть поставлены в известность о том, что в случае, если они являются ВИЧ-инфицированными и не проходят эффективное лечение от ВИЧ, энтекавир может повысить резистентность ВИЧ к препаратам, принимаемым для лечения ВИЧ-инфекции.

Пациентов также необходимо информировать, что при лечении Энтекавиром риск передачи ВИЧ другим лицам при половом контакте или заражении крови не снижается. Поэтому необходимо принимать адекватные меры защиты.

Лактоза

Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Беременность и период лактации

Данные о применении энтекавира беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при больших дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. Энтекавир не следует использовать во время беременности. Данных о влиянии энтекавира на передачу вируса гепатита В от матери к новорожденному младенцу отсутствуют. Таким образом должны быть предприняты соответствующие меры для предотвращения неонатального приобретения вируса гепатита В.

Во время курса лечения энтекавиром кормление грудью следует прекратить. Учитывая, что потенциальные риски для развивающегося плода неизвестны, женщины детородного возраста должны использовать эффективные контрацептивные средства.

Фертильность

Токсикологические исследования на животных, которым вводился энтекавир, не продемонстрировали нарушения фертильности.

Применение у пожилых пациентов

В ходе клинических исследований Энтекавира, численность пациентов в возрасте 65 лет и выше не была достаточной, чтобы определить, отличается действие препарата у этих пациентов от эффекта его у более молодых пациентов. Энтекавир выводится из организма преимущественно через почки, и риск токсических реакций препарата может быть выше у пациентов с нарушением функций почек. По причине высокой вероятности почечной недостаточности у пожилых пациентов, необходимо соблюдать осторожность при подборе дозировок и контроль за функцией почек.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Энтекавир утомляемости, головокружения, обморока, ортостатической/постуральной гипотензии, зрительных расстройств и других нежелательных явлений, которые могут повлиять на способность управлять транспортным средством. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных действий.

Лечение: при передозировке следует контролировать показатели жизненно важных функций больного и при необходимости проводить стандартную поддерживающую терапию.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

1.5 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.