

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Элгравир

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

АО «Фармасинтез», Россия

Регистрационный номер: ЛП-003643 от 20.05.2016

Торговое название препарата: Элгравир

Международное непатентованное название: Энтекавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

Энтекавира моногидрат 0,53 мг 1,06 мг

в пересчете на энтекавир 0,5 мг 1,0 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: лактозы моногидрат – 54,47 мг/108,94 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 90 мг/180 мг; гипролоза низкозамещенная – 40 мг/80 мг; повидон К30 – 5 мг/10 мг; кросповидон – 8 мг/16 мг; кремния диоксид коллоидный – 1 мг/2 мг; магния стеарат – 1 мг/2 мг.

Оболочка пленочная: гипромеллоза Е5 – 4,2 мг/8,4 мг; макрогол 6000 – 0,54 мг/1,08 мг; титана диоксид – 1,2 мг/2,4 мг; полисорбат 80 – 0,06 мг/0,12 мг.

Описание

Для дозировки 0,5 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, круглой формы, на поперечном срезе таблетки ядро белого цвета.

Для дозировки 1,0 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы, на поперечном срезе таблетки ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное средство

Код АТХ: J05AF10

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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 ($T_{1/2}$) 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 γ с K_i 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.

Фармакокинетика

Абсорбция

У здоровых людей энтекавир быстро всасывается, и максимальная концентрация в плазме определяется через 0,5-1,5 часа. 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. Максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) 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 или с легкой пищей 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%.

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*.

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 часов. При приеме один раз в день происходило увеличение концентрации (кумуляция) препарата в 2 раза, то есть эффективный $T_{1/2}$ составил примерно 24 часа. 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.

Показания к применению

Хронический гепатит В у взрослых с:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к энтекавиру или любому другому компоненту препарата;
- Детский возраст до 18 лет;
- Редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Энтекавир должен приниматься во время беременности, только если потенциальная польза применения превышает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Данных о проникновении энтекавира в женское молоко нет. Кормить грудью при применении препарата не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Терапия должна быть начата врачом, имеющим опыт в лечении хронического гепатита В. Препарат следует принимать внутрь натощак (то есть, не менее чем через 2 часа после еды и не позднее, чем за 2 часа до следующего приема пищи).

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

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

Таблица 1

Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин)	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные препараты	Резистентные к ламивудину пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥50	0,5 мг один раз в день	1 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

*Энтекавир следует принимать после сеанса гемодиализа.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы энтекавира не требуется.

У пожилых пациентов коррекция дозы энтекавира не требуется.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы

Редко (≥ 1/1000, < 1/100): диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны центральной нервной системы

Часто (≥ 1/100, < 1/10): головная боль, утомляемость; редко (≥ 1/1000, < 1/100): бессонница, головокружение, сонливость.

Постмаркетинговые данные (частота не может быть определена):

Со стороны иммунной системы: анафилактикоидная реакция.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: алопеция, сыпь.

Со стороны печени: повышение активности трансаминаз.

Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость), особенно у пациентов с декомпенсированным поражением печени.

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

Часто: снижение концентрации бикарбоната в крови, повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, концентрация альбумина менее 2,5 г/дл, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой, концентрация тромбоцитов ниже 50000/мм³; редко: почечная недостаточность.

Отдельные побочные реакции

Обострения гепатита во время лечения

В клинических исследованиях у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, обострение гепатита (повышение активности АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) отмечалось у 2 % пациентов, получавших энтекавир, по сравнению с 4 % пациентов, получавших ламивудин. У ламивудин-резистентных пациентов повышение активности АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем выявлено у 2 % пациентов, получавших энтекавир, по сравнению с 11 % пациентов, получавших ламивудин. Среди больных, получавших терапию энтекавиром, у которых отмечено повышение активности АЛТ, медианное время до появления симптомов составило 4-5 недель. Как правило, разрешение симптомов отмечено при продолжении лечения. В большинстве случаев повышение активности АЛТ было связано со снижением вирусной нагрузки в $2 \log_{10}/\text{мл}$ и более, что предшествовало или совпало с повышением активности АЛТ. Во время лечения рекомендуется периодический мониторинг функции печени.

Обострения гепатита после прекращения лечения

Есть сообщения о случаях обострения гепатита у пациентов, прекративших прием препаратов для лечения гепатита В, в том числе и после прекращения приема энтекавира. В исследованиях у пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, у 6 % больных, принимавших энтекавир, и у 10 % пациентов, принимавших ламивудин, отмечено повышение активности АЛТ (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) в период последующего наблюдения после лечения. Среди пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, после прекращения терапии энтекавиром медианное время до повышения АЛТ составило 23-24 недели, при этом 86 % (24/28) составили HBeAg-отрицательные больные. В исследованиях с участием ограниченного количества ламивудин-резистентных пациентов у 11 % больных, получавших терапию энтекавиром и не принимавших ламивудин, отмечено повышение активности АЛТ в периоде последующего наблюдения.

В клинических исследованиях терапия энтекавиром была прекращена, если пациенты достигли заранее определенный ответ. Если терапия прекращена без учета ответной реакции на лечение, вероятность изменений активности АЛТ может быть выше.

Особые группы пациентов

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

Профиль безопасности энтекавира у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени оценивали в открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании, в котором пациенты получали энтекавир в дозе 1 мг в сутки ($n = 102$) или адефовира дипивоксил в дозе 10 мг в сутки ($n = 89$). В данном исследовании кумулятивный уровень смертельных исходов составил 23 % (23/102). Причиной смерти, как правило, являлось заболевание печени. Кумулятивная частота гепатоцеллюлярной карциномы составила 12 % (12/102). Серьезные побочные эффекты, как правило, со стороны печени, выявлялись с кумулятивной частотой 69 %. У пациентов с высоким баллом по шкале Чайльд-Пью риск развития серьезных побочных эффектов был выше.

Отклонения лабораторных тестов

Вплоть до 48 недели после начала терапии энтекавиром у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, ни у одного пациента не отмечено повышение активности АЛТ более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. У 1 % пациентов отмечено повышение активности АЛТ более чем в 2

раза по сравнению с исходным уровнем с одновременным повышением уровня билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы и более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Снижение уровня альбумина $<2,5$ г/дл произошло у 30 % пациентов, повышение уровня липазы более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем - у 10 % пациентов, снижение количества тромбоцитов $<50\ 000$ /мм³ - у 20 % пациентов.

Пациенты с ко-инфекцией гепатит В/ ВИЧ-инфекцией

Профиль безопасности энтекавира у ограниченного числа пациентов с ко-инфекцией гепатит В/ ВИЧ-инфекцией, получавших схемы высокоактивной антиретровирусной терапии с включением ламивудина, был сходен с профилем безопасности у пациентов с моноинфекцией ВГВ.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении энтекавира и лекарств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в сыворотке энтекавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтекавира с ламивудином, адефовиром или тенофовиром не выявлено значимых лекарственных взаимодействий.

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

Особые указания

Лактоацидоз/выраженная гепатомегалия со стеатозом

При лечении аналогами нуклеозидов описаны случаи лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента. Поскольку энтекавир является нуклеозидным аналогом, нельзя исключить риск развития данного осложнения при его применении.

Симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза: общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость. В тяжелых случаях, иногда со смертельным исходом, развитие лактоацидоза было связано с панкреатитом, печеночной недостаточностью/ стеатозом печени, почечной недостаточностью и гиперлактатемией. Факторами риска являются женский пол, ожирение, длительное использование нуклеозидных аналогов, гепатомегалия.

Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/ лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансфераз.

Необходимо соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных средств и употребление алкоголя). При лечении таких пациентов требуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

Для того, чтобы отличить повышение активности аминотрансфераз как свидетельство результативности лечения от повышения, потенциально связанного с лактоацидозом, врачу следует удостовериться в том, что изменения активности АЛТ связано с улучшением других

лабораторных маркеров хронического гепатита В.

Обострения гепатита

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются довольно распространенным явлением и характеризуются преходящим повышением активности АЛТ сыворотки. После начала противовирусной терапии у некоторых пациентов возможно повышение активности АЛТ на фоне снижения уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови. В большинстве случаев обострение гепатита развивалось в течение первых 4-5 недель терапии энтекавиром. У пациентов с компенсированным заболеванием печени, такое повышение активности АЛТ, как правило, не сопровождается увеличением концентрации билирубина в сыворотке крови или печеночной недостаточностью. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом печени повышен риск декомпенсации функции печени. При лечении таких пациентов следует проводить тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

Сообщалось также о случаях обострения гепатита у пациентов, прекративших прием препаратов для лечения гепатита В. Обострения после отмены лечения, как правило, связаны с повышением уровня ДНК ВГВ, в большинстве случаев не приводят к декомпенсации функции печени и купируются самопроизвольно. Тем не менее, были зарегистрированы тяжелые обострения, в том числе со смертельным исходом.

Среди пациентов, ранее не получавших нуклеозидные аналоги, которым был назначен энтекавир, обострение развивалось в среднем в течение первых 23-24 недель после отмены препарата, в большинстве случаев - у HBeAg-отрицательных пациентов (см. раздел «Побочное действие»). Следует периодически контролировать функцию печени в течение по крайней мере 6 месяцев после прекращения терапии гепатита. В случае необходимости возобновление приема препаратов для лечения гепатита В может быть оправдано.

Пациенты с ко-инфекцией гепатит В/ ВИЧ-инфекцией

Следует учитывать, что при назначении энтекавира пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ, не получающим высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), возможен риск развития устойчивых штаммов ВИЧ. Таким образом, не следует применять энтекавир у пациентов с ко-инфекцией гепатит В/ ВИЧ-инфекцией, не получающих ВААРТ. Энтекавир не был изучен в качестве средства для лечения ВИЧ-инфекции и не рекомендуется для такого использования.

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

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

Пациенты с декомпенсированным поражением печени

Отмечен высокий риск развития серьезных побочных эффектов со стороны печени, в частности у пациентов с декомпенсированным поражением печени класса С по классификации Чайлд-Пью. Также эти пациенты более подвержены риску развития лактоацидоза и таких специфических побочных эффектов со стороны почек, как гепаторенальный синдром. В связи с этим следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на предмет выявления клинических признаков лактоацидоза и нарушения функции почек, а также проводить соответствующие лабораторные анализы у данной группы пациентов (активность «печеночных» ферментов, концентрация молочной кислоты в крови, концентрация креатинина в сыворотке крови).

Ламивудин-резистентные пациенты

Ламивудин-резистентные пациенты подвергаются более высокому риску последующего развития резистентности к энтекавиру, чем пациенты без резистентности к ламивудину. Вероятность развития генотипической резистентности к энтекавиру через 1, 2, 3, 4 и 5 лет лечения в исследованиях у ламивудин-резистентных пациентов составила 6 %, 15 %, 36 %, 51 %, 61 %.

47 % и 51 %, соответственно. В связи с этим у ламивудин-резистентных пациентов требуется проведение частого мониторинга вирусной нагрузки и соответствующего обследования на выявление резистентности. У пациентов с субоптимальным вирусологическим ответом после 24 недель лечения энтекавиром следует рассмотреть возможность изменения схемы терапии. Начиная терапию пациентов с документально подтвержденной резистентностью ВГВ к ламивудину, следует предпочесть назначение энтекавира в сочетании с другим противовирусным препаратом (не имеющим перекрестной резистентности с ламивудином или энтекавиром) монотерапии энтекавиром.

Наличие резистентности ВГВ к ламивудину ассоциируется с повышенным риском развития резистентности к энтекавиру, независимо от степени нарушения функции печени. У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени, вирусологический прорыв может быть связан с серьезными клиническими осложнениями заболевания печени. Таким образом, у ламивудин-резистентных пациентов с декомпенсированным заболеванием печени применение энтекавира в сочетании с другим противовирусным препаратом, не имеющим перекрестной резистентности с ламивудином или энтекавиром, более предпочтительно, чем монотерапия энтекавиром.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). Предложенные рекомендации основаны на экстраполяции ограниченных данных, безопасность и эффективность этих режимов не была оценена клинически. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек следует тщательно контролировать вирусологический ответ.

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. Каждая таблетка препарата содержит 54,47 мг (таблетки 0,5 мг) или 108,94 мг (таблетки 1,0 мг) лактозы моногидрата. В связи с этим пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией противопоказан прием препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

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

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Пачки помещают в групповую упаковку.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

Тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com