



ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ЭЛГРАВИР**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Элгравир

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энтекавир

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку:**

*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 – 90,0 мг/180,0 мг; гипролоза низкозамещенная – 40,0 мг/80,0 мг; повидон К30 – 5,0 мг/10,0 мг; кросповидон – 8,0 мг/16,0 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,0 мг/2,0 мг; магния стеарат – 1,0 мг/2,0 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 ядро белого цвета.

Для дозировки 1,0 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидной формы. На поперечном срезе 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  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  с  $K_i$  18–40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира-ТФ и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении полимеразы  $\gamma$  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 отмечалось 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  $^{14}C$ -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 виремией вирусом гепатита В, сохраняющейся на фоне терапии ламивудином, или пациентам с подтвержденной резистентностью к ламивудину) рекомендуется назначать 1 мг энтекавира один раз в день.

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

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

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

Таблица 1

**Рекомендуемые дозы энтекавира у пациентов с почечной недостаточностью**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Пациенты, ранее не получавшие нуклеозидные препараты	Резистентные к ламивудину пациенты и пациенты с декомпенсированным поражением печени
≥ 50	0,5 мг один раз в день	1 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

*Со стороны центральной нервной системы*

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

Постмаркетинговые данные (частота не может быть определена):

*Со стороны иммунной системы:* анафилактическая 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/мм<sup>3</sup>; 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<sub>10</sub>/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 /мм<sup>3</sup> – 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 средствами**

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. 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 %, 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, 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**

3 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: Россия, 664007, г. Иркутск, Красногвардейская, д.23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:**

АО «Фармасинтез», Россия, 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф.3/

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

тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com

Вице-президент по качеству и  
регуляторным вопросам  
АО «Фармасинтез»



Н.Ю.Малых