

Инструкция по применению препарата Энтавир (Entavir)

Информация о продукте

Химическое название: 2-амино-9-[(1S, 3R, 4S)-4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-2-метиленциклопентил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он, моногидрат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; раствор для приема внутрь

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активного вещества энтекавира 0,5 мг или 1,0 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон, магния стеарат, краситель опадри белый - таблетки 0,5 мг или краситель опадри розовый - таблетки 1,0 мг.

Каждый мл раствора для приема внутрь содержит активного вещества энтекавира 0,05 мг.

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, мальтитол, лимонная кислота, натрия цитрата дигидрат, ароматизатор апельсиновый, вода, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг: треугольные таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «1611» на другой стороне.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1,0 мг: треугольные таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «1612» на другой стороне.

Раствор для приема внутрь: прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Энтавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении HBV полимеразы. Энтавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата (TP), имеющего внутриклеточный период полужизни 15 часов. Внутриклеточная концентрация TP прямо связана с внеклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня «плато». Путем конкуренции с естественным субстратом, деоксигуанозина-TP, энтавира-TP 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. Энтавира-TP является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз α , β и γ с K_i 18-40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира-TP и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении у полимеразы и синтеза ДНК в митохондриях клеток HepG2.

Фармакокинетика

Абсорбция.

У здоровых людей энтавир 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 сравнении биодоступности у здоровых людей таблеток и раствора для приема внутрь биодоступность таблеток была равна 100%, т.е. эти две лекарственные формы взаимозаменяемы. 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.

Энтавир не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов системы CYP450. После введения меченого ^{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 период полувыведения составлял 128-149 часов. При приеме один раз в день происходило увеличение концентрации (кумуляция) препарата в 2 раза, то есть эффективный период полужизни 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 признаками вирусной репликации и повышением уровня активности сывороточных трансаминаз (АЛТ или АСТ) или при наличии гистологических признаков воспалительного процесса в печени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к энтекавиру или любому другому компоненту препарата.

- Детский возраст до 18 лет.

Беременность и лактация

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

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

Способ применения и дозы

Энтавир 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). Рекомендуется доза энтавира 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 энтавира один раз в день. Раствор энтавира для приема внутрь содержит 0,05 мг энтекавира в 1 мл, соответственно 10 мл раствора содержит 0,5 мг, а 20 мл раствора – 1 мг энтекавира.

Побочные эффекты

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.

Передозировка

Случаи передозировки энтавира не зарегистрированы. В случае передозировки за пациентом должны проводиться тщательное медицинское наблюдение и при необходимости стандартная поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку энтавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении энтавира и лекарств, снижающих функцию почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции возможно увеличение концентрации в сыворотке энтавира или этих лекарств. При одновременном назначении энтавира с ламивудином, адефовиром дипивоксилом или тенофовиром дизопроксил фумаратом не выявлено значимых лекарственных взаимодействий. Взаимодействия энтавира с другими препаратами, выводимыми почками или влияющими на функцию почек, не изучены. За пациентами должно проводиться тщательное медицинское наблюдение при одновременном назначении энтавира с такими препаратами.

Особые указания

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.

Описаны случаи обострения гепатита после отмены противовирусной терапии, в том числе энтавира. Большинство таких случаев проходили без лечения. Однако могут развиваться тяжелые обострения, в том числе фатальные. Причинная связь этих обострений с отменой терапии неизвестна. После прекращения лечения необходимо периодически контролировать функцию печени. При необходимости противовирусная терапия может быть возобновлена.

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени.

Безопасность и эффективность энтавира у пациентов, перенесших трансплантацию печени, неизвестны. Следует тщательно контролировать функцию почек перед и во время лечения энтавиром у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и получающих иммунодепрессанты, которые могут влиять на функцию почек, такие как циклоспорин и такролимус.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг и 1,0 мг: по 10 таблеток в блистер А1/А1. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. Раствор для приема внутрь 0,05 мг/мл: по 210 мл во флакон из полиэтилена высокого давления с полипропиленовой крышкой, недоступной для открывания детьми. 1 флакон в комплекте с дозировочной ложкой и инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: при температуре не выше 25 °С.

Раствор для приема внутрь: при температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой; раствор для приема внутрь: 2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.