

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

Авиравир 0.5 mg филм-обложени таблети

Авиравир 1 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Авиравир 0.5 mg филм-обложени таблети

Активна супстанца: ентекавир монохидрат.....0.5325 mg

Експципиенс(и): лактоза монохидрат.....120.208 mg (од кравјо млеко)

Авиравир 1 mg филм-обложени таблети

Активна супстанца: ентекавир монохидрат..... 1.065 mg

Експципиенс(и): лактоза монохидрат.....240.415 mg (од кравјо млеко)

За комплетна листа на експципиенси погледнете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Авиравир 0.5 mg филм-обложени таблети

Филм-обложени таблети.

Бели, во форма на триаголник филм-обложени таблети.

Авиравир 1 mg филм-обложени таблети

Филм-обложени таблети.

Розеви, во форма на триаголник филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Авиравир е наменет за терапија на хронична инфекција со вирусот на хепатитис Б (ХВВ) (видете дел 5.1) кај возрасни со:

- компензирана болест на хепарот и докажана активна репликација на вирусот, постојано покачени серумски нивоа на аланин аминотрансферазата (ALT) и хистолошки потврдено активно воспаление и/или фиброза.
- декомпензирано хепатално заболување (видете дел 4.4)

Оваа индикација се базира, како за компензирана, така и за декомпензирано заболување на хепарот, на податоците од клиничкото испитување на пациентите со HBeAg позитивна и HBeAg негативна ХВВ инфекција, кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди. За терапија кај пациенти со хепатитис Б кој е рефрактерен на лекување со ламивудин, водете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.1.

Авиравир е индициран и за лекување на хронична инфекција на ХВВ кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до <18 години со компензирано заболување на хепарот, кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди и кои имаат докажана активна репликација на вирусот и постојано покачени вредности на ALT во серумот или хистолошки докажано умерено до тешко воспаление и/или фиброза. За одлуката за отпочнување на лекување на педијатриски пациенти, видете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето мора да го отпочне доктор кој има искуство во лекување на хронична инфекција со хепатитис Б.

Дозирање

Компензирана болест на хепарот

Пациенти претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди: Препорачаната доза за возрасни е 0,5 mg еднаш на ден со храна или без.

Пациенти со болест која е рефрактерна на лекување со ламивудин (т.е. докажана виремија за време на лекувањето со ламивудин или со присутни мутации за резистенција на ламивудин [LVDr]) (видете ги



деловите 4.4 и 5.1): Препорачаната доза за возрасни е 1 mg еднаш на ден и мора да се земе на празен желудник (повеќе од 2 часа пред и повеќе од 2 часа по оброк) (видете дел 5.2). Ако се присутни LVDr мутации, треба да се разгледа и да се даде предност на комбинираната примена на ентекавир со други антивирусни лекови (кои немаат вкрстена резистенција, било со ламивудин, било со ентекавир), наспроти монотерапијата со ентекавир (видете дел 4.4).

Декомпензирано заболување на хепарот

Препорачаната доза за возрасните пациенти со декомпензирано заболување на хепарот е 1 mg еднаш на ден, а мора да се зема на празен желудник (повеќе од 2 часа пред и повеќе од 2 часа по оброк) (видете дел 5.2). За пациентите со хепатитис Б кој е рефрактерен на лекување со ламивудин, видете делови 4.4 и 5.1.

Траење на терапијата

Не е познато оптималното траење на лекувањето. Прекин на лекувањето мора да се разгледа во следните случаи:

- Кај HBeAg позитивните возрасни пациенти, лекувањето мора да се применува барем до 12 месеци по постигнување на HBe сероконверзија (губење на HBeAg и губење на ХБВ ДНК со присутни анти-HBe на две последователни мерења во примероци од серум во интервал од најмалку 3-6 месеци) или до HBs сероконверзија или постои губење на ефикасноста (видете дел 4.4).
- Кај HBeAg негативните возрасни пациенти, лекувањето мора да се применува барем до HBs сероконверзијата или докажан губиток на ефикасноста. При продолжено лекување кое трае повеќе од 2 години, се препорачуваат редовни прегледи за да се потврди дека продолжувањето на одредената терапија и понатаму е соодветна за пациентот.

Не се препорачува прекин на лекувањето кај пациентите со декомпензирано заболување на хепарот или цирроза.

Педијатриска популација

За соодветно дозирање во педијатриската популација се достапни 0,5 mg филм-обложени таблети.

Одлуката за лекување на педијатриски пациенти треба да се донесе откако внимателно ќе се разгледаат индивидуалните потреби на пациентите и земајќи ги во предвид важечките насоки за лекување на педијатриски пациенти, вклучително и вредностите на почетните хистолошки параметри. Користа од долгорочната вирусолошка супресија во тек на континуираната терапија мораат да се одмерат во однос на ризикот од долготрајното лекување, вклучително и појавата на резистентен вирус на хепатитис Б.

Вредностите на ALT во серумот мораат постојано да бидат зголемени најмалку 6 месеци пред лекувањето на педијатриските пациенти со компензирана болест на хепарот поради HBeAg позитивниот хроничен хепатитис Б; а најмалку 12 месеци кај пациентите со HBeAg негативна болест.

Кај педијатриските пациенти со телесна тежина од најмалку 32,6 kg треба да се примени дневна доза од 1 таблета од 0,5 mg, со храна или без. Кај пациентите со телесна тежина помала од 32,6 kg треба да се примени перорален раствор.

Траење на лекувањето кај педијатриски пациенти

Не е познато оптималното траење на лекувањето. Во согласност со важечките насоки на педијатриската пракса, прекин на лекувањето може да се разгледа во следните случаи:

- Кај HBeAg позитивните педијатриски пациенти лекувањето треба да се применува најмалку 12 месеци по постигнување на немерливи нивоа на ХБВ ДНК и HBeAg сероконверзија (губиток на HBeAg и детекција на анти-HBe антитела во два последователни примероци серум во интервал од најмалку 3 до 6 месеци) или до HBs сероконверзија или до губење на ефикасноста. Нивоата на ALT и ХБВ ДНК во серумот треба редовно да се следат по прекин на терапијата (видете дел 4.4).
- Кај HBeAg негативните педијатриски пациенти лекувањето треба да се применува до HBs сероконверзија или до потврда на губење на ефикасноста.

Фармакокинетиката кај педијатриски пациенти со оштетување на функцијата на бубрезите или хепарот не е испитувана.

Постари особи: Не е потребно прилагодување на дозата на основ на возраста. Дозата треба да се прилагоди според функцијата на бубрезите на пациентот (видете препораки за дозирање при оштетување на функцијата на бубрезите и дел 5.2).

Пол и раса: Не е потребно прилагодување на дозата врз основ на пол и раса.



Оштетување на функцијата на бубрезите: Клиренсот на ентекавир се намалува со намалувањето на клиренсот на креатинин (видете дел 5.2). Се препорачува да се прилагоди дозата кај пациентите со клиренс на креатинин <50 ml/min, вклучително и пациентите на хемодијализа или на континуирана амбулантна перитонеална дијализа (KAPD). Се препорачува намалување на дневната доза со перорален раствор, како што е прикажано на табелата. Како втора можност, во случај да не е достапен перорален раствор, дозата може да се прилагоди со зголемување на временскиот интервал помеѓу дозите, што исто така е прикажано во табелата. Предложените модификации на дозата се темелат на екстраполација на ограничени податоци и нивната сигурност и ефикасност не е клинички испитана. Поради тоа, вирусолошкиот одговор мора внимателно да се следи.

Клиренс на креатинин (ml/min)	Доза на Авиравир*	
	Пациенти претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди	Рефрактерни на ламивудин или декомпензирано заболување на хепарот
≥ 50	0,5 mg еднаш на ден	1 mg еднаш на ден
30 - 49	0,25 mg еднаш на ден* ИЛИ 0,5 mg на секои 48 часа	0,5 mg еднаш на ден
10 - 29	0,15 mg еднаш на ден* ИЛИ 0,5 mg на секои 72 часа	0,3 mg еднаш на ден* ИЛИ 0,5 mg на секои 48 часа
< 10 Хемодијализа или KAPD**	0,05 mg еднаш на ден* ИЛИ 0,5 mg на секои 5-7 дена	0,1 mg еднаш на ден* ИЛИ 0,5 mg на секои 72 часа

*За дози <0,5 mg се препорачува перорален раствор.

**На деновите на хемодијализа, ентекавир треба да се примени по хемодијализата.

Оштетување на функцијата на хепарот: Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со оштетување на функцијата на хепарот.

Начин на примена

Авиравир се зема перорално.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност кон активната супстанца или кон било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

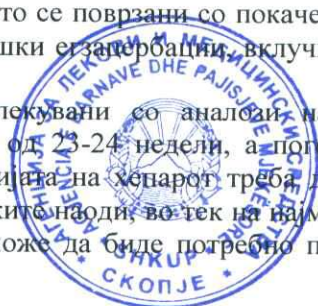
4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Оштетување на функцијата на бубрезите: Кај пациентите со оштетување на функцијата на бубрезите се препорачува прилагодување на дозата (видете дел 4.2). Предложените прилагодувања на дозата се базираат на екстраполација на ограничени податоци, додека пак сигурноста и ефикасноста од нивната примена сеуште не се клинички испитани. Поради тоа е потребно внимателно да се следи вирусолошкиот одговор.

Егзацербација на хепатитис: Спонтаните егзацербации на хроничен хепатитис Б се релативно чести и се карактеризираат со транзиторни покачувања на АЛТ во серумот. По отпочнување на антивирусната терапија, кај некои пациенти серумското АЛТ може да се покачи како што се намалуваат серумските нивоа на ХБВ ДНК (видете дел 4.8). Помеѓу пациентите кои се лекуваат со ентекавир, егзацербациите се појавиле со медијана од 4-5 недели. Кај пациентите со компензирана болест на хепарот, овие покачувања на АЛТ во серумот генерално не биле проследени со покачување на концентрациите на билирубин во серумот или со декомпензација на хепарот. Пациентите со напредната болест на хепарот или со цироза може да имаат зголемен ризик од декомпензација на хепарот по егзацербација на хепатитисот, па поради тоа мораат внимателно да се следат во тек на терапијата.

Акутна егзацербација на хепатитисот е пријавена и кај пациенти кои ја прекинале терапијата за хепатитис Б (видете дел 4.2). Егзацербациите по прекилот на лекувањето најчесто се поврзани со покачен ХБВ ДНК, а најголемиот дел се само-лимитирачки. Меѓутоа, пријавени се и тешки егзацербации, вклучително смртни случаи.

Кај пациентите кои се лекувани со ентекавир, претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди, егзацербациите по прекин на лекувањето настапиле по медијана од 23-24 недели, а поголемиот дел е пријавен кај HBeAg негативни пациенти (видете дел 4.8). Функцијата на хепарот треба да се следи во редовни интервали, со следење на клиничката слика и лабораториските наоди, во тек на најмалку 6 месеци по прекин на терапијата за хепатитис Б. Во колку е соодветно, може да биде потребно повторно да се продолжи со терапија за хепатитис Б.



Пациенти со декомпензирана болест на хепарот: Кај пациентите со декомпензирана болест на хепарот, особено кај оние со болест категоризирана по Child-Turcotte-Pugh (CTP) класификацијата како болест од класата Ц, забележана е повисока стапка на сериозни хепатални несакани ефекти (независно од причината), во споредба со стапките кај пациенти со компензирана функција на хепарот. Исто така, пациентите со декомпензирана болест на хепарот може да имаат повисок ризик од лактацидоза и специфични бубрежни штетни настани, како што е хепаторенален синдром. Поради тоа кај оваа популација на пациенти, клиничките и лабораториските параметри мораат внимателно да се следат (видете исто така делови 4.8 и 5.1).

Лактацидоза и тешка хепатомегалија со стеатоза: Со примена на аналози на нуклеозиди е пријавена појава на лактацидоза (во отсуство на хипоксемија), понекогаш со смртен исход и обично поврзана со тешка хепатомегалија и хепатална стеатоза. Поради тоа што ентекавир е аналог на нуклеозидите, овој ризик не може да се исклучи. Лекувањето со аналози на нуклеозиди треба да се прекине кога ќе настапи брзо покачување на нивоата на аминотрансферази, прогресивна хепатомегалија или метаболна ацидоза/лактацидоза од непозната етиологија. Бенигните дигестивни симптоми, како што се мачнина, повраќање и болка во stomакот, може да укажуваат на развој на лактацидоза. Тешките случаи, понекогаш со смртен исход, биле поврзани со панкреатитис, затајување на хепарот/хепатална стеатоза, затајување на бубрезите и покачени вредности на лактати во серумот. Потребна е претпазливост кога се препишуваат аналози на нуклеозидите на пациентите (особено кај обезни жени) со хепатомегалија, хепатитис или со други познати фактори на ризик за заболување на хепарот. Овие пациенти треба внимателно да се следат. За да се разграничи помеѓу покачувањата на аминотрансферазите кои се одговор на лекувањето од покачувањата кои може да бидат поврзани со лактацидозата, докторите мора да потврдат дека промените на ALT се поврзани со подобрувањето на други лабораториски маркери на хроничен хепатитис Б.

Резистенција и посебни мерки на претпазливост кај пациенти кои се рефрактерни на ламивудин: Мутациите на ХБВ полимеразата кои кодираат супституции заслужни за резистенцијата на ламивудин можат да доведат до следствено настанување на секундарни супституции, вклучително оние кои се поврзани со резистенцијата на ентекавир (ETVr). Кај мал процент пациенти рефрактерни на ламивудин, од почетокот биле присутни супституциите на ETVr на остатоците rtT184, rtS202 или rtM250. Пациентите со ХБВ кој е резистентен на ламивудин имаат поголем ризик од развој на следствена резистенција на ентекавир отколку пациентите без резистенција на ламивудин. Кумулативната веројатност за појава на генотипска резистенција на ентекавир во испитувањата на резистенцијата на ламивудин изнесувала 6% по 1 година, 15% по 2 години, 36% по 3 години, 47% по 4 години и 51% по 5 години лекување. Виролошкиот одговор мора често да се следи во популација која е рефрактерна на ламивудин и потребно е да се спроведат соодветни испитувања на резистенцијата. Кај пациентите со субоптимален виролошки одговор по 24 недели лекување со ентекавир потребно е да се разгледа модификација на лекувањето (видете делови 4.5 и 5.1). При започнување на терапијата кај пациенти со документирана ХБВ-резистенција на ламивудин, треба да се разгледа и да се даде предност на комбинираната примена на ентекавир со друг антивирусен лек (кој не дели вкрстена резистенција ниту со ламивудин ниту со ентекавир), наспроти монотерапијата со ентекавир.

Пре-егзистирачкиот ламивудин-резистентен ХБВ е поврзан со зголемен ризик од следствена резистенција на ентекавир без разлика на степенот на болеста на хепарот; кај пациентите со декомпензирана болест на хепарот, виролошкиот пробив може да биде поврзан со сериозни клинички компликации на постоечката болест на хепарот. Поради тоа, кај пациентите со декомпензирана болест на хепарот и ХБВ кој е резистентен на ламивудин треба да се разгледа примената на ентекавир во комбинација со друг антивирусен лек (кај кој не постои вкрстена резистенција со ламивудин или ентекавир), како подобар избор од монотерапијата со ентекавир.

Педијатриска популација: Забележана е пониска стапка на виролошки одговор (ХБВ ДНК <50 IU/ml) кај педијатриски пациенти чија почетна вредност на ХБВ ДНК била $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (видете дел 5.1). Ентекавир кај овие пациенти смее да се примени само ако можната корист го оправдува можниот ризик по детето (на пр. од резистенција). Поради тоа што кај некои педијатриски пациенти може да биде потребно долготрајно или дури и доживотно лекување на хроничниот активен хепатитис Б, треба да се разгледа влијанието на ентекавир врз идните можности за лекување.

Приматели на трансплантиран хепар: Кај примателите на трансплантиран хепар кои примаат циклоспорин или такролимус треба внимателно да се процени функцијата на бубрезите пред и во тек на терапијата со ентекавир (видете дел 5.2).

Истовремена инфекција со хепатитис Ц или Д: Нема податоци за ефикасноста на ентекавир кај пациенти кои истовремено се инфицирани со вирус на хепатитис Ц или Д.

Пациенти кои истовремено се инфицирани со вирус на хумана имунодефициенција (ХИВ) и ХБВ кои истовремено не примаат антиретровирусна терапија: Ентекавир не бил испитуван кај пациенти истовремено инфицирани со ХИВ и ХБВ кои истовремено не примале ефикасен третман против ХИВ. Развојот на резистенцијата на ХИВ е забележан кога ентекавир се применувал за лекување на хроничен хепатитис Б кај пациенти со инфекција со ХИВ кои не примале високо активна антиретровирусна терапија (НААТ) (видете дел 5.1). Поради тоа, терапијата со ентекавир не смее да се применува кај пациенти кои истовремено се инфицирани со ХИВ и ХБВ, а кои не примаат НААТ. Ентекавир не бил испитуван за лекување на инфекција со ХИВ и не се препорачува за таа намена.

Пациенти истовремено инфицирани со ХИВ и ХБВ кои истовремено примаат антиретровирусна терапија: Ентекавир бил испитуван кај 68 возрасни особи со истовремена инфекција на ХИВ и ХБВ кои примале НААТ кој содржи ламивудин (видете дел 5.1). Нема достапни податоци за ефикасноста на ентекавир кај HBeAg-негативните пациенти истовремено инфицирани со ХИВ. Постојат само ограничени податоци за пациенти истовремено инфицирани со ХИВ кои имаат низок број на CD4 клетки (<200 клетки/ mm^3).

Општо: На пациентите треба да им се објасни дека не е докажано дека терапијата со ентекавир го намалува ризикот од пренос на ХБВ и дека поради тоа е понатаму неопходно да се применуваат соодветни мерки на претпазливост.

Лактоза: Овој лек содржи 120,208 mg лактоза во секоја 0,5 mg дневна доза, односно 240,415 mg лактоза на секоја 1 mg дневна доза.

Пациентите со ретки наследни пореметувања на непоносливост на галактоза, потполн недостаток на лактаза или малапсорпција на гликоза и галактоза не смеат да го примаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ентекавир во најголем дел се елиминира преку бубрезите (видете дел 5.2), па поради тоа истовремена примена на лекови кои ја намалуваат функцијата на бубрезите или се натпреваруваат за активната тубуларна секреција може да ја покачи концентрацијата на едниот или другиот лек во серумот. Не се испитувани ефектите на истовремената примена на ентекавир со лекови кои се излачуваат преку бубрезите или кои влијаат на функцијата на бубрезите, освен ламивудин, адефовир дипивоксил и тенофовир дизопротексил фумарат. Пациентите треба внимателно да се следат поради појава на несакани ефекти кога ентекавир истовремено се применува со овие лекови.

Не се забележани фармакокинетски интеракции помеѓу ентекавир и ламивудин, адефовир или тенофовир.

Ентекавир не е супстрат, индуктор ниту инхибитор на ензимите на цитохром P450 (CYP450) (видете дел 5.2). Поради тоа, не е веројатно дека ќе настанат интеракции кои се CYP450 посредувани помеѓу ентекавир и други лекови.

Педијатриска популација

Испитување на интеракциите се изведени само кај возрасни особи.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Жени во репродуктивен период: Со оглед на тоа дека не се познати можните ризици во развојот на фетусот, жените во репродуктивен период треба да применуваат ефикасна контрацепција.

Бременост: Нема соодветни податоци за примената на ентекавир кај бремени жени. Испитувањата на животни покажале токсичност во однос на репродуктивните процеси при високи дози (видете дел 5.3). Не е познат можниот ризик по луѓето. Авираивир не смее да се применува во тек на бременоста, освен ако тоа не е јасно неопходно. Нема податоци за ефектот на ентекавир во однос на преносот на ХБВ од мајката на новороденото дете. Поради тоа, потребно е да се превземат соодветни постапки за да би се спречил неонатален пренос на ХБВ.

Доење: Не е познато дали ентекавир се излачува во мајчиното млеко. Достапните податоци од токсиколошките испитувања врз животни покажале дека ентекавир се излачува во млекото (за детали

погледнете дел 5.3). Не може да се исклучи ризикот за доенчињата. Доењето треба да се прекине во тек на лекувањето со Авиравир.

Фертилност: При токсиколошките испитувања врз животни на кои е применуван ентекавир не е покажано дека доаѓа до оштетување на фертилитетот (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со работни машини

Не се изведени испитувања на влијанието врз способноста за управување со возила и работа со машини. Чести несакани ефекти кои може да ја пореметат способноста за управување возила и работа со машини се замаеност, замор и поспаност.

4.8 Несакани реакции

а. Резиме на профилот на безбедност

Во клиничките испитувања на пациенти со компензирана болест на хепарот, најчестите несакани ефекти од било која сериозност кај кои постоела барем можноста дека се поврзани со ентекавир биле главоболка (9%), замор (6%), замаеност (4%) и гадење (3%). Исто така се пријавени егзацербации на хепатитис во тек и по прекин на терапијата со ентекавир (видете дел 4.4 и в. *Опис на селектирани несакани дејства*).

б. Табеларен приказ на несаканите ефекти

Проценката на несаканите ефекти се базира врз искуството од периодот на следење на лекот по ставање во промет и четири клинички испитувања во кои 1720 пациенти со хронична инфекција со хепатитис Б и компензирана болест на хепарот примале двојно слепо испитување со ентекавир (n=862) или ламивудин (n=858) во траење до 107 недели (видете дел 5.1). Во тие испитувања ентекавир во доза од 0,5 mg на ден (679 HBeAg позитивни или негативни пациенти претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди примале ентекавир во медијана од 53 недели), ентекавир во доза од 1 mg дневно (183 пациенти кои биле рефрактерни на ламивудин примале ентекавир во медијана од 69 недели) и ламивудин имале споредливи ефекти на безбедноста од примената, вклучително и абнормалности на лабораториските наоди.

Несаканите ефекти за кои се сметало дека постои барем можност дека се поврзани со лекувањето со ентекавир се наведени според класификацијата на органските системи. Честотата се дефинира како многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ и $< 1/1000$). Во секоја група на честоти, несаканите ефекти се наведени опаѓачки според сериозноста.

Пореметување на имунолошкиот систем:	ретки: анафилактична реакција
Психијатриски пореметувања:	чести: несоница
Нарушувања на нервниот систем:	чести: главоболка, замаеност, сомнолентност
Нарушувања на дигестивниот тракт:	чести: повраќање, пролив, мачнина, диспепсија
Нарушувања на жолчката и хепарот:	чести: покачени трансаминази
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:	помалку чести: исип, алопеција
Општи пореметувања и реакции на местото на апликација:	чести: замор

Пријавени се случаи на лактацидоза, често поврзани со декомпензација на хепарот, други сериозни здравствени состојби или изложување на некој лек (видете дел 4.4).

Лекување во траење подолго од 48 недели: континуиран третман со ентекавир во медијана во траење од 96 недели не укажал на нови сигнали во однос на безбедноста.

в. Опис на селектирани несакани ефекти

Абнормалности на лабораториските наоди: Во клиничките испитувања на пациенти кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди, 5% имале покачен ALT > 3 пати над почетните вредности, а $< 1\%$ имале покачување на ALT > 2 пати над почетните вредности заедно со вкупен билирубин покачен > 2 пати над горната граница на нормалата (GGN) и > 2 пати над почетните вредности. Нивоата на албумините од $< 2,5$ g/dl биле присутни кај $< 1\%$ од пациентите, нивоата на амилазата > 3 пати над почетните вредности биле присутни кај 2%, нивоата на липазата > 3 пати над почетните вредности се пронајдени кај 11%, а тромбоцитите $< 50000/\text{mm}^3$ кај $< 1\%$ од пациентите.

Во клиничките испитувања на пациенти кои се рефрактерни на ламивудин, 4% од пациентите имале покачување на ALT > 3 пати над почетните вредности, а $< 1\%$ имале покачен ALT > 2 пати над почетните вредности заедно со вкупниот билирубин > 2 пати над GGN и > 2 пати над почетните вредности. Нивото на амилаза > 3 пати над почетните вредности се јавило кај 2% од пациентите, нивото на липазата > 3 пати над почетните вредности кај 18% и тромбоцити $< 50\ 000/\text{mm}^3$ кај $< 1\%$ од пациентите.

Егзацербации во тек на лекувањето: Во испитувањата на пациенти претходно кои не се лекувани со аналози на нуклеозиди, ALT кој во тек на испитувањето се покачил на >10 пати над GGN и >2 пати над почетните вредности се јавил кај 2% од пациентите лекувани со ентекавир наспроти 4% од пациентите лекувани со ламивудин. Во испитувањата на пациенти рефрактерни на ламивудин, ALT кој во тек на испитувањето се покачил на >10 пати над GGN и >2 пати над почетните вредности се јавил кај 2% од пациентите лекувани со ентекавир и кај 11% од пациентите лекувани со ламивудин. Меѓу пациентите лекувани со ентекавир, покачувањето на ALT во тек на лекувањето настапило по медијана од 4-5 недели и општо се повлекло со продолжување на лекувањето, а во повеќето случаи било поврзано со намалување на вирусното оптеретување од $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$, кое претходело или коинцидирало со покачувањето на ALT. Се препорачува повремено да се следи функцијата на хепарот во тек на лекувањето.

Егзацербации по прекин на лекувањето: Кај пациенти кои ја прекинале терапијата против вирусот на хепатитис Б, вклучително и терапијата со ентекавир, пријавени се акутни егзацербации на хепатитис (видете дел 4.4). Во испитувањата на пациенти претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди, 6% од пациентите лекувани со ентекавир и 10% од пациентите лекувани со ламивудин имале покачувања на ALT (>10 пати над GGN и >2 пати над референтните вредности [минимално од почетната вредност или последното мерење на крајот од дозирањето]) во тек на следењето по прекин на лекувањето. Меѓу пациентите лекувани со ентекавир претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди, покачувањата на ALT настапиле по медијана од 23-24 недели, а кај 86% (24/28) случаи покачувањето на ALT настапило кај HBeAg негативните пациенти. Во испитувањата на пациенти со хепатитис рефрактерен на ламивудин, кога се следел само ограничен број на пациенти, покачувањето на ALT во тек на следењето по лекувањето настапило кај 11% од пациентите лекувани со ентекавир и кај ниту еден од пациентите лекувани со ламивудин.

Во клиничките испитувања лекувањето со ентекавир било прекинувано во колку пациентите постигнувале однапред одреден одговор. Ако лекувањето се прекине без оглед на одговорот на лекувањето, стапката на покачување на ALT по лекувањето може да биде повисока.

г. Педијатриска популација

Безбедноста на ентекавир кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до <18 година се базира на 2 клинички испитувања кај испитаници со хронична ХБВ инфекција кои сеуште траат; едно фармакокинетско испитување од фаза 2 (испитување 028) и едно испитување од фаза 3 (испитување 189). Овие испитувања го дале искуството од лекувањето со ентекавир во тек на медијана од 99 недели кај 195 HBeAg позитивни испитаници кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди. Несаканите ефекти кај педијатриските пациенти кои го примиле лекувањето со ентекавир биле во согласност со оние кои биле забележани во клиничките испитувања на ентекавир кај возрасни (видете а.Резиме на профилот за безбедност и дел 5.1), со исклучок на следното кај педијатриските пациенти:

- многу често несакано дејство: неутропенија.

д. Други посебни популации

Искуството кај пациенти со декомпензирана болест на хепарот: Безбедносниот профил на ентекавир кај пациентите со декомпензирана болест на хепарот е евалуиран во рандомизирано компаративно испитување од отворен тип во кое пациентите се лекувани со ентекавир во доза од 1 mg/ден (n=102) или адефовир дипивоксил во доза од 10 mg/ден (n=89) (испитување 048). Во однос на несаканите ефекти наведени во делот б. Табеларен приказ на несаканите ефекти, забележан е еден дополнителен несакан ефект [намалување на бикарбонати во крвта (2%)] кај пациентите кои се лекувани со ентекавир до 48-та недела. Кумулативната стапка на смртност во тек на испитувањето била 23% (23/102), а причините за смрт општо биле поврзувани со хепарот, како што и се очекува во оваа популација. Кумулативната стапка на хепатоцелуларен карцином (НСС) во текот на испитувањето била 12% (12/102). Сериозни несакани настани општо биле поврзувани со хепарот, со кумулативна зачестеност за време на испитувањето од 69%. Пациентите со голем број на бодови според СТР индексот на почетокот од испитувањето имале поголем ризик од развој на сериозни несакани настани (видете дел 4.4).

Абнормалности во лабораториските наоди: До 48-та недела ниту еден од пациентите лекувани со ентекавир со декомпензирана болест на хепарот немал покачувања на ALT >10 пати над GGN и >2 пати над почетните вредности, а 1% од пациентите имале покачување на ALT >2 пати над почетните вредности со вкупен билирубин >2 пати над GGN и >2 пати над почетните вредности. Нивоата на албумини од <2,5 g/dl се пресметани кај 30% од пациентите, нивото на липазата било >3 пати над почетните вредности во 10% и тромбоцитите биле <50 000/mm³ кај 20% од пациентите.



Искуство кај пациенти истовремено инфицирани со ХИВ: Безбедносниот профил на ентекавир кај ограничен број на пациенти со истовремена инфекција со ХИВ и ХБВ кои примале HAART режим кој содржи ламивудин (високо активна антиретровирусна терапија), бил сличен со безбедносниот профил на ентекавир кај пациенти инфицирани само со ХИВ (видете дел 4.4).

Пол/возраст: Немало видлива разлика во безбедносниот профил на ентекавир во однос на полот ($\approx 25\%$ жени во клиничките испитувања) или возраста ($\approx 5\%$ од пациентите на возраст од >65 години).

Пријавување на несакани дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Постои ограничено искуство со пријавено предозирање со ентекавир кај пациенти. Здравите субјекти кои примале до 20 mg/ден до 14 дена и еднократни дози 40 mg немале неочекувани несакани ефекти. Во случај на предозирање, пациентот треба да се следи поради знаци на токсичност и по потреба да се примени стандардна супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотераписка група: Антивирусни лекови за системска употреба, инхибитори на нуклеозид и нуклеотид реверзната транскриптаза. АТЦ код: J05AF10.

Механизам на дејство: Ентекавир, кој е нуклеозиден аналог на гванозинот кој е активен кон ХБВ полимеразата, ефикасно се фосфорилира со активен трифосфатен облик (ТП) со внатрешнополуживот од 15 часа. Со конкуренција со природниот супстрат дезоксигванозин ТП, ентекавир-ТП функционално инхибира 3 активности на вирусната полимераза: (1) подготвување на ХБВ полимеразата, (2) реверзна транскрипција на негативниот синџир на ДНК од прегеномската месинџер РНК и (3) синтеза на позитивниот синџир на ХБВ ДНК. K_i на ентекавир-ТП за ХБВ ДНК полимеразата е $0,0012 \mu\text{M}$. Ентекавир-ТП е слаб инхибитор на клеточните ДНК полимерази α , β и δ со вредности на K_i од 18 до $40 \mu\text{M}$. Покрај ова, високи изложености на ентекавир немале штетни ефекти врз γ полимеразата или синтезата на митохондриската ДНК во HepG2 клетките ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Антивирусна активност: Ентекавир ја инхибирал синтезата на ХБВ ДНК (50%-тно намалување, EC50) при концентрација од $0,004 \mu\text{M}$ во хумани HepG2 клетки трансфицирани со див тип на ХБВ. Просечните вредности на EC50 за ентекавир наспроти LVDr ХБВ (rtL180M и rtM204V) биле $0,026 \mu\text{M}$ (опсег $0,010$ - $0,059 \mu\text{M}$). Рекомбинантните вируси, кои ги кодираат адефовир-резистентните супституции на или rtN236T или на rtA181V останале во потполност осетливи на ентекавир.

Со анализа на инхибирачката активност на ентекавир наспроти панел од лабораториски и клинички изолати на ХИВ-1 во разни типови на клетки и различни услови на тестирање е покажано дека вредностите на EC50 се движат од $0,026$ до $>10 \mu\text{M}$; пониски вредности на EC50 биле забележани кога на тестирањето се користеле помали нивоа на вируси. Во култура на клетки, постоела селекција на M184I супституција при микроларни концентрации на ентекавир, што е потврдено со инхибициски притисок при високи концентрации на ентекавир. Покажано е дека варијантите на ХИВ, кои содржат M184V супституција, ја губат осетливоста кон ентекавир (видете дел 4.4).

При комбинирани испитувања на ХБВ на култури на клетки, абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин, немале антагонистичка активност на анти-ХБВ активноста на ентекавир во голем опсег на концентрации.

Во антивирусни тестови на ХИВ, ентекавир во микроларни концентрации немал антагонистичка активност кон анти-ХИВ активноста во култура на клетки на овие шест NRTI или нуклеозиди.

Резистенција во клеточни култури: Во однос на дивниот тип на ХБВ, LVDr вирусите чија реверзна транскриптаза содржи супституции rtM204V и rtL180M, имаат 8 пати намалена чувствителност на ентекавир. Со вградување на дополнителни промени на ETVr аминокиселините rtT184, rtS202 или rtM250, се намалува чувствителноста на ентекавир во клеточната култура. Супституциите кои се забележани во клиничките изолати (rtT184A, C, F, G, I, L, M или S; rtS202 C, G или I; и/или rtM250I, L или V) дополнително ја намалиле нивната чувствителност на ентекавир 16 до 741 пат во споредба со дивниот тип на

вирусот. Кај соевите кои се резистентни на ламивудин кои содржат супституции rtL180M и rtM204V во комбинација со аминокиселинската супституција rtA181C е забележано намалување на фенотипската чувствителност на ентекавир за 16-122 пати. ETVr супституциите на остатоците rtT184, rtS202 и rtM250 само имаат скроман ефект врз чувствителноста на ентекавир и не биле забележани во отсуство на LVDr супституциите во секвенционирани примероци од повеќе од 1000 пациенти. Резистенцијата е посредувана со намалено врзување на инхибиторите за променетата ХБВ реверзна транскриптаза, а резистентниот ХБВ покажува намален капацитет на репликација во клеточната култура.

Клиничко искуство: Користа од лекувањето е покажана врз основ на хистолошки, вирусолошки, биохемиски и серолошки одговори по 48 недели лекување во активно контролирани клинички испитувања на 1633 возрасни пациенти со инфекција со хроничен хепатитис Б, доказ за реплицирање на вирусот и компензирана болест на хепатот. Сигурноста и ефикасноста на ентекавирсе проверени и во активно контролирано клиничко испитување на 191 испитаник инфицирани со ХБВ со декомпензирана болест на хепатот и во клиничко испитување со 68 пациенти истовремено инфицирани со ХБВ и ХИВ.

Во испитувањата на пациенти со компензирана болест на хепатот, хистолошко подобрување било дефинирано како намалување за ≥ 2 поени на Knodell-овиот индекс на некроза и воспаление во однос на почетната вредност, без влошување на Knodell-овиот индекс на фиброза. Одговорите на пациентите кои на почетокот имале 4 бода според Knodell-овиот индекс на фиброза (цироза) можело да се споредуваат со вкупните одговори во сите мерки на исходот за ефикасноста (сите пациенти имале компензирана болест на хепатот). Висок почетен Knodell-ов индекс на фиброза и воспаление (>10) бил поврзан со поголемо хистолошко подобрување кај пациентите кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди. Почетните вредности на ALT ≥ 2 пати над GGN и почетните вредности на ХБВ ДНК $\leq 9,0 \log_{10}$ копии/ml биле поврзани со поголеми стапки на вирусолошки одговор (48. недела ХБВ ДНК <400 копии/ml) кај HBeAg позитивните пациенти претходно не-лекувани со аналози на нуклеозиди. Без оглед на почетните вредности, кај поголемиот број пациенти се покажани хистолошки и вирусолошки одговори на лекувањето.

Искуство кај пациенти претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди со компензирана болест на хепатот:

Резултатите во 48ма недела од рандомизирани, двојно-слепи испитувања во кои е споредуван ентекавир (ETV) со ламивудин (LVD) кај HBeAg позитивни (022) и HBeAg негативни (027) пациенти се прикажани во следната табела.

	Претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди			
	HBeAg позитивни (испитување 022)		HBeAg негативни (испитување 027)	
	ETV 0,5 mg еднаш на ден	LVD 100 mg еднаш на ден	ETV 0,5 mg еднаш на ден	LVD 100 mg еднаш на ден
n	314a	314a	296a	287a
Хистолошко подобрување ^b	72%*	62%	70%*	61%
Подобрување според Ishak-овиот индекс на фиброза	39%	35%	36%	38%
Влошување според Ishak-овиот индекс на фиброза	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Намалување на вирусното оптеретување ($\log_{10}$ копии/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ХБВ ДНК немерлива (<300 копии/ml со помош на PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Нормализација на ALT (≤ 1 пат над GGN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg сероконверзија	21%	18%		

*р вредност наспроти ламивудин $<0,05$

^aпациенти со оценлив хистолошки наод на почетокот од испитувањето (почетен Knodell-ов индекс на некроза и воспаление ≥ 2)

^bпримарен исход

^cRoche Cobas Amplicor PCR тест (LLOQ= 300 копии/ml)

Искуство кај пациенти кои се рефрактерни на ламивудин со компензирана болест на хепатот

Во рандомизирано, двојно-слепо испитување кај HBeAg позитивни пациенти кои се рефрактерни на ламивудин (026), од кои 85% пациенти на почетокот имале ETVr мутации, пациентите кои примале ламивудин при влезот во испитувањето се префрлени на ентекавир во доза од 1 mg еднаш на ден, без wash-out период и период на преклопување (n=141), или продолжиле да земаат ламивудин во доза од 100 mg еднаш на ден (n=145). Резултатите во 48ма недела се прикажани во следната табела.

	Рефрактерни на ламивудин
	HBeAg позитивни (испитување 026)

	ETV 1,0 mg еднаш на ден	ETV 1,0 mg еднаш на ден
n	124 ^a	116 ^a
Хистолошко подобрување ^b	55%*	28%
Подобрување на Ishak-овиот индекс на фиброза	34%*	16%
Влошување на Ishak-овиот индекс на фиброза	11%	26%
n	141	145
Намалување на вирусното оптеретување (log10 копии/ml) ^c	-5,11*	-0,48
ХБВ ДНК немерлива (<300 копии/ml со помош на PCR) ^c	19%*	1%
Нормализација на ALT (≤ 1 пати над GGN)	61%*	15%
HBeAg сероконверзија	8%	3%

*р вредност наспроти ламивудин <0,05

^aпациенти со оценлив хистолошки наод на почетокот од испитувањето (почетен Knodell-ов индекс на некроза и воспаление ≥ 2)

^bпримарен исход

^cRoche Cobas Amplicor PCR тест (LLOQ = 300 копии/ml)

Резултати по 48 недели лекување:

Лекувањето било прекинато кога одговорот кон однапред одредени критериуми е постигнат во 48ма недела или во тек на втората недела од лекувањето. Критериумите за одговор биле вирусолошка супресија на ХБВ (ХБВ ДНК <0,7 MEq/ml наспроти bДНК) и исчезнување на HBeAg (кај HBeAg позитивните пациенти) или ALT <1,25 пати над GGN (кај HBeAg негативните пациенти). Пациентите со клинички одговор биле следени уште дополнителни 24 недели без лекување. Пациентите чиј тераписки одговор ги задоволил вирусолошките, но не и серолошките или биохемиските критериуми на одговорот, продолжиле со заслепен третман. На пациентите кои немале вирусолошки одговор им е понудено алтернативно лекување.

Претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди:

HBeAg позитивни (испитување 022): кумулативните стапки на одговор на лекувањето со ентекавир во траење до 96 недели (n=354) биле 80% за ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR, 87% за нормализација на ALT, 31% за HBeAg сероконверзија и 2% за HBsAg сероконверзија (5% за исчезнување на HBsAg). Кумулативните стапки на одговорот на лекување со ламивудин (n=355) биле 39% за ХБВ ДНК < 300 копии/ml пресметано со PCR, 79% за нормализација на ALT, 26% за HBeAg сероконверзија и 2% за HBsAg сероконверзија (3% за исчезнување на HBsAg).

На крајот од дозирањето, меѓу пациентите кои го продолжиле лекувањето по 52ра недела (медијана 96 недели), 81% од 243 пациенти лекувани со ентекавир и 39% од 164 пациенти лекувани со ламивудин имале ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR, додека пак нормализацијата на ALT (≤ 1 пат над GGN) настапила кај 79% од пациентите лекувани со ентекавир и 68% лекувани со ламивудин.

HBeAg негативни (испитување 027): Лекувањето со ентекавир во траење до 96 недели (n=325) резултирало со кумулативни стапки на одговор од 94% за ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR и 89% за нормализација на ALT, наспроти кумулативната стапка на одговор на лекувањето со ламивудин (n=313) од 77% за ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR и 84% за нормализација на ALT.

За 26 пациенти кои се лекувани со ентекавир и 26 пациенти лекувани со ламивудин кои го продолжиле лекувањето по 52та недела (медијана 96 недели), 96% од пациентите лекувани со ентекавир и 64% од пациентите лекувани со ламивудин имале ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR на крајот од дозирањето. Нормализацијата на ALT (≤ 1 пат над GGN) настапила кај 27% од пациентите лекувани со ентекавир и 21% лекувани со ламивудин на крајот од дозирањето.

Кај пациентите кои ги задоволите критериумите на одговор кои биле дефинирани со протоколот на испитувањето, клиничкиот одговор се одржал во тек на целиот период на следење од 24та недела по завршување на лекувањето кај 75% (83/111) пациенти со одговор на ентекавир наспроти 73% (68/93) пациенти со одговор на ламивудин во испитувањето 022 т.е. 46% (131/286) од пациентите со одговор на ентекавир наспроти 31% (79/253) од пациентите со одговор на ламивудин во испитувањето 027. Кај значителен број на HBeAg негативни пациенти одговорот се изгубил до крајот на 48ма недела од следењето.

Резултати од биопсија на хепарот: 57 пациенти од пилот испитувањата 022 (HBeAg позитивни) и 027 (HBeAg негативни), кои биле изведени кај пациенти кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди, биле вклучени во долготрајно ротациско испитување за да се процени долготрајниот исход врз основ на хистолошките наоди на хепарот. Дозата на ентекавир во пилот испитувањата била 0,5 mg дневно (средна вредност на изложеност: 85 недели), а во ротациското испитување била 1 mg дневно (средна вредност на изложеност: 177 недели); 51 пациент во ротациското испитување на почетокот примал и ламивудин (средно времетраење 29 недели). Од овие 57 пациенти, 55 (96%) имале хистолошко подобрување како што е претходно дефинирано (видете погоре), а 50 (88%) имале намалување на фиброзата за ≥ 1 поен според Ишак-овиот индекс на фиброза. Меѓу пациентите со почетна вредност на

фиброза ≥ 2 според Ишак-овиот индекс на фиброза, 25/43 (58%) имале намалување од ≥ 2 поени. Сите (10/10) пациенти со напредната фиброза или цироза на почетокот од испитувањето (степен на фиброза 4, 5 или 6 според Ишак-овиот индекс) имале намалување за ≥ 1 поен (медијана на смалување во однос на почетната вредност бил 1,5 поен). Во времето на биопсијата при долготрајната терапија, сите пациенти имале ХБВ ДНК <300 копии/ml, а 49/57 (86%) имале серумски ALT кој бил ≤ 1 пат над GGN. Сите 57 пациенти останале позитивни на HBsAg.

Рефрактерност на ламивудин:

HBeAg позитивни (испитување 026): лекувањето со ентекавир во траење до 96 недели ($n = 141$) резултирало со кумулативни стапки на одговор од 30% за ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR, 85% за нормализација на ALT и 17% за HBeAg сероконверзија.

Од 77 пациенти кои го продолжиле испитувањето со ентекавир по 52та недела (медијана 96 недели), 40% имале ХБВ ДНК <300 копии/ml пресметано со PCR, а 81% имале нормализација на ALT (≤ 1 пат над GGN) на крајот од дозирањето.

Возраст/пол:

Немало видливи разлики во ефикасноста на ентекавир врз основ на полот ($\approx 25\%$ жени во клиничките испитувања) или возраста ($\approx 5\%$ од пациентите на возраст од >65 години).

Посебни популации

Пациенти со декомпензирана болест на хепарот: Во испитувањето 048, 191 пациент со HBeAg позитивна или негативна хронична инфекција со ХБВ и докажана декомпензација на хепарот, која е дефинирана како СТР индекс 7 или повисок, примале ентекавир во доза од 1 mg еднаш на ден или адефовир дипивоксил во доза од 10 mg еднаш на ден. Пациентите претходно или не биле или биле лекувани поради ХБВ (исклучувајќи го претходното лекување со ентекавир, адефовир дипивоксил или тенофовир дизопроксил фумарат). На почетокот од испитувањето пациентите имале средна вредност на СТР индексот од 8,59 поени и 26% од пациентите имале СТР класа Ц. Средната вредност на бројот на поени според MELD скалата (англ. *Model for End Stage Liver Disease* – модел на завршна фаза на заболувањето на хепарот) на почетокот од испитувањето била 16,23 поени. Средната вредност на ХБВ ДНК во серумот пресметано со PCR била 7,83 log10 копии/ml, средната вредност на ALT во серумот била 100 U/l; 54% од пациентите биле HBeAg позитивни, а 35% од пациентите имале LVDr супституции на почетокот од испитувањето. Ентекавир се покажал како супериорен над адефовир дипивоксил на примарната мерка од исходот на ефикасноста за средната вредност на промена во однос на почетната вредност на серумската ХБВ ДНК пресметана со PCR во 24 недела. Резултатите за одредени мерки од исходот од испитувањето на 24. и 48. недела се прикажани на следната табела.

	24та недела		48ма недела	
	ETV 1 mg еднаш на ден	Adefovir dipivoksil 10 mg еднаш на ден	ETV 1 mg еднаш на ден	Adefovir dipivoksil 10 mg еднаш на ден
n	100	91	100	91
ХБВ ДНК ^a				
Дел кој не е мерлив (<300 копии/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Средна вредност на промената од почетната вредност (log10 копии/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Стабилен или подобрен СТР индекс ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Средна вредност на промена на MELD поените во однос на почетните вредности ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Исчезнување HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Нормализација: ^f				
ALT ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Албумин ($\geq 1 \times$ DGN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Билирубин ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Протромбинско време ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^aRoche COBAS Amplicor PCR тест (LLOQ = 300 копии/ml).

^bNd=Neu (недовршено=неуспех), лекувањето е прекинато пред неделните анализи, вклучително и причините за прекин како што се смрт, недостиг на ефикасност, штетни појави, непридржување кон терапијата/не е следење, се смета за тераписки неуспех (на пр., ХБВ ДНК ≥ 300 копии/ml)

^cNd=Ned (недовршено=неуспех)

^dСе дефинира како помал или еднаков на почетниот СТР индекс.

^eСредната вредност на бројот на MELD поени на почетокот од испитувањето била 17,1 за ETV и 15,3 за адефовир дипивоксил.

^fВо заглавието се пациентите со абнормални вредности на почетокот на испитувањето.

* $p < 0,05$

GGN=горна граница на нормалата, DGN=долна граница на нормалата



Времето до настапување на НСС или смрт (независно кое се појавува прво) било споредливо со овие две лекувани групи; кумулативните стапки на смртност во текот на испитувањето биле 23% (23/102) кај пациентите лекувани со ентекавир и 33% (29/89) кај пациентите лекувани со адефовир дипивоксил, а кумулативните стапки на НСС во текот на испитувањето изнесувале 12% (12/102) за ентекавир и 20% (18/89) за адефовир дипивоксил.

Помеѓу пациентите со LVDr супституциите на почетокот на испитувањето, процентот на пациенти со ХБВ ДНК <300 копии/ml бил 44% од пациентите лекувани со ентекавир и 20% од оние лекувани со адефовир на 24-та недела и 50% од оние лекувани со ентекавир и 17% од оние лекувани со адефовир на 48-та недела.

Пациенти истовремено инфицирани со ХИВ и ХБВ кои истовремено примале HAART: Испитувањето 038 вклучило 67 HBeAg позитивни и 1 HBeAg негативен пациент кои истовремено биле инфицирани со ХИВ. Кај пациентите ХИВ бил под стабилна контрола (ХИВ РНК <400 копии/ml), но имале рекурентна виремија со ХБВ во текот на лекувањето со HAART режимот кој содржи ламивудин. HAART режимите не вклучувале емтрицитабин или тенофовир дизопроксил fumarate. На почетокот од испитувањето, пациентите кои биле лекувани со ентекавир имале медијана на траење на претходната терапија со ламивудин од 4,8 години и медијана на CD4 бројот од 494 клетки/mm³ (со само 5 испитаници кои имале CD4 број <200 клетки/mm³).

Пациентите го продолжиле својот режим со ламивудин и со него го додале или ентекавир во доза од 1 mg еднаш дневно (n=51) или плацебо (n=17), кои ги земале во тек на 24 недели, по што во текот на наредни 24 недели сите примале ентекавир. Во 24-та недела, намалувањето на вирусното оптеретување со ХБВ било значително поголемо кај пациентите кои претходно биле лекувани со ентекавир (-3,65 наспроти зголемување од 0,11 log₁₀ копии/ml). Кај пациентите на кои првобитно им е доделено лекување со ентекавир, намалувањето на ХБВ ДНК во 48-та недела било -4,20 log₁₀ копии/ml, нормализација на ALT настапила кај 37% од пациентите со абнормална вредност на ALT на почетокот на испитувањето и ниту еден пациент не постигнал HBeAg сероконверзија.

Пациенти истовремено инфицирани со ХИВ и ХБВ кои истовремено не примале HAART: Ентекавир не бил испитуван кај пациенти кои биле истовремено инфицирани и со ХИВ и со ХБВ, кои истовремено не примале ефикасна терапија против ХИВ. Намалувањето на ХИВ РНК е пријавено кај пациенти со истовремена инфекција со ХИВ и ХБВ кои примале монотерапија со ентекавир без HAART. Во некои случаи е забележана селекција на варијантата на ХИВ M184V, што може да влијае на изборот на режимот на HAART кој пациентот може да го зема во иднина.

Поради тоа, во такви ситуации ентекавир не смее да се применува, поради можен развој на резистенција на ХИВ (видете дел 4.4).

Приматели на трансплантати на хепар: Сигурноста и ефикасноста на ентекавир во доза од 1 mg еднаш дневно биле проценувани во испитување на една група од 65 пациенти кои примиле трансплантат на хепар поради компликација на хронична инфекција со ХБВ и имале ХБВ ДНК <172 IU/ml (приближно 1000 копии/ml) во времето на трансплантацијата. Во испитуваната популација биле 82% мажи, 39% белци и 37% азијати, со просечна возраст од 49 години; 89% од пациентите имале HBeAg-негативна болест во времето на трансплантацијата. Од 61 пациент кај кои можело да се направи проценка на ефикасноста (примале ентекавир најмалку 1 месец), 60 исто така примиле имуноглобулин против хепатитис Б (HBIG) во склоп на профилактичкиот режим по трансплантацијата. Од тие 60 пациенти, 49 примале терапија со HBIG подолго од 6 месеци. Во 72-та недела по трансплантацијата, кај ниту еден од 55 следени случаи не е пријавено вирусно враќање на ХБВ [дефиниран како ХБВ ДНК ≥50 IU/ml (приближно 300 копии/ml)] и немало пријавено вирусно враќање во време на цензурирањето на податоците за преостанатите 6 пациенти. Кај сите 61 пациенти настапило губење на HBsAg по трансплантацијата, додека 3 од тие пациенти подоцна станале HBsAg позитивни и покрај тоа што и понатаму имале немерлив ХБВ ДНК (<6 IU/ml). Зафестеноста и природата на штетните настани во ова испитување биле во согласност со оние кои се очекувани кај пациенти со трансплантација на хепар и познатиот безбедносен профил на ентекавир.

Педијатриска популација: Во испитувањето 189, кое сеуште е во тек, се испитува ефикасноста и безбедноста на ентекавир кај 180 деца и адолесценти на возраст од 2 до <18 години со HBeAg позитивна хронична инфекција со хепатитис Б, компензирана болест на хепарот и зголемени вредности на ALT, кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди. Пациентите биле рандомизирани (2:1) да примаат заслепена терапија со ентекавир во доза од 0,015 mg/kg до најмногу 0,5 mg/ден (N=120) или плацебо (N=60). Рандомизацијата била стратифицирана според возрастни групи (2 до 6 години; >6 до 12 години и >12 до <18 години). Почетните демографски податоци и карактеристики на ХБВ заболувањето биле споредливи помеѓу 2 лекувани групи и во различни возрастни кохорти. При влезот во студијата, во целата испитувана популација средната вредност на ХБВ ДНК била 8,1 log₁₀ IU/ml, а средната вредност на ALT

103 U/L. Резултатите за главните крајни цели за ефикасноста во 48-та недела и 96-та недела се прикажани на следната табела.

	Ентекавир		Плацебо*
	48ма. недела	96та недела	48ма недела
n	120	120	60
ХБВ ДНК < 50 IU/ml и HBeAg сероконверзија ^a	24,2%	35,8%	3,3%
ХБВ ДНК < 50 IU/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg сероконверзија ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Норамлизација на ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
ХБВ ДНК < 50 IU/ml ^a			
Почетна вредност ХБВ ДНК < 8 log10 IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Почетна вредност ХБВ ДНК ≥ 8 log10 IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

aNd=Neu (недовршено=неуспех)

*Пациенти рандомизирани за примање на плацебо кои не постигнале HBe-сероконверзија до 48-та недела преминале на отворено лекување со ентекавир во текот на втората година од испитувањето; поради тоа, податоците за рандомизираната споредба се достапни само до 48-та недела.

Проценката на резистенцијата кај педијатриските пациенти се базира на податоците кои се собрани од две клинички испитувања кои сеуште се во тек, кај педијатриски пациенти со HBeAg позитивна хронична инфекција со ХБВ претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди (028 и 189). Тие две испитувања даваат податоци за резистенцијата кај 183 пациенти кои се лекувани и следени во тек на 1 година и на 180 пациенти кои се лекувани и следени во тек на 2 години. Изведени се генотипски проценки за сите пациенти со достапни примероци кои доживеале вирусолошки пробив до 96-та недела или кои имале ХБВ ДНК ≥ 50 IU/ml во 48-та недела или 96-та недела. Во тек на втората година, утврдена е генотипска резистенција на ентекавир кај 2 пациенти (кумулативната веројатност за резистенција во тек на втората година: 1,1%).

Клиничка резистенција кај возрасни: Пациентите во клиничките испитувања кои на почетокот се лекувале со ентекавир во доза од 0,5 mg (претходно нелекувани со аналози на нуклеозиди) или 1,0 mg (рефрактерни на ламивудин) и кај кои ХБВ ДНК во тек на терапијата се одредувал со помош на PCR во 24-та недела или по тоа, следени се за појава на резистенција.

До 240-та недела од испитувањето кај пациентите претходно нелекувани со аналози на нуклеозидите, генотипски докажани ETVr супституции на rtT184, rtS202 или rtM250 се утврдени кај 3 пациенти лекувани со ентекавир, а кај нив 2 настапил вирусолошки пробив (видете табела). Тие супституции биле забележани само во присуство на LVDr супституциите (rtM204V и rtL180M).

Појава на генотипска резистенција на ентекавир до крајот на 5-та година од испитувањето кај пациентите кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди					
	Година 1	Година 2	Година 3 ^a	Година 4 ^a	Година 5 ^a
Пациенти лекувани и мониторирани за резистенција ^b	663	278	149	121	108
Пациенти во одредена година со:					
- појава на генотипска ETVr ^c	1	1	1	0	0
- генотипска ETVr ^c со вирусолошки пробив ^d	1	0	1	0	0
Кумулативна веројатност од:					
- појава на генотипска ETVr ^c	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- генотипска ETVr ^c со вирусолошки пробив ^d	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

^aРезултати од примената на доза на ентекавир од 1 mg за 147 од 149 пациенти во 3-та година и сите пациенти во 4-та и 5-та година и комбинирана терапија со ентекавир и ламивудин (по што следела долготрајна терапија со ентекавир) во тек на медијана од 20 недели за 130 од 149 пациенти во 3-та година и 1 недела за 1 од 121 пациенти во 4-та година во ротациско испитување.

^bВклучува пациенти со најмалку едно мерење на ХБВ ДНК со помош на PCR во тек на терапија во 24-та недела или подоцна до 58-та недела (1. година), по 58. недела до 102. недела (2. година), по 102. недела до 156. недела (3. година), по 156. недела до 204. недела (4. година) или по 204. недела до 252. недела (5. година).

^cПациентите кои исто така имаат LVDr супституции.

^dЗголемување од ≥ 1 log10 над најниската точка на ХБВ ДНК одредена со PCR, што било потврдено со последователни мерења или на крајот од одредена временска точка.

ETVr супституциите (дополнително на LVDr супституциите, rtM204V/I ± rtL180M) се забележани на почетокот од испитувањето во изолатите кои се добиени од 10/187 (5%) од пациентите рефрактерни на ламивудин и лекувани со ентекавир кај кои се следела резистенцијата, што покажало дека со претходното лекување со ламивудин може да се селектираат овие супституции кои доведуваат до резистенција и дека тие може да постојат во ниска зачестеност и пред лекувањето со ентекавир. До 240-та недела, кај 3 од тие 10 пациенти настапил вирусолошки пробив (≥ 1 log10 зголемување над најниската точка). Појавата на

резистенцијата на ентекавир се до 240-та недела во испитувањата на пациенти чија болест била рефрактерна на лекување со ламивудин збирно е прикажано во следната табела.

Генотипска резистенција на ентекавир во сите 5 години од испитувањето, кај болест која е рефрактерна на ламивудин					
	Година 1	Година 2	Година 3 ^a	Година 4 ^a	Година 5 ^a
Пациенти лекувани и мониторирали за резистенција ^b	187	146	80	52	33
Пациенти во одредена година со:					
- појава на генотипска ETVr ^c	11	12	16	6	2
- генотипска ETVr ^c со вирусолошки пробив ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Кумулативна веројатност од:					
- појава на генотипска ETVr ^c	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- генотипска ETVr ^c со вирусолошки пробив ^d	1.1% ^e	10.7% ^e	27% ^e	41.3% ^e	43.6% ^e

^aРезултати од примената на комбинирана терапија со ентекавир и ламивудин (по која следи долготрајна терапија со ентекавир) во тек на медијана од 13 недели за 48 од 80 пациенти во 3та година, во тек на медијана од 38 недели за 10 од 52 пациенти во 4та година и во тек на 16 недели за 1 од 33 пациенти во 5та година од ротациското испитување

^bВклучува пациенти со најмалку едно мерење на ХБВ ДНК во тек на терапијата со помош на PCR во 24та недела или подоцна се до 58та недела (1та година), по 58та недела до 102та недела (2та година), по 102та недела до 156та недела (3та година), по 156та недела до 204та недела (4та година) или по 204та недела до 252та недела (5та година).

^cПациенти кои исто така имаат LVDg супституции.

^dЗголемување од $\geq 1 \log_{10}$ над најниската точка на ХБВ ДНК одредена со PCR, што било потврдено со последователни мерења или на крајот од специфицирана временска точка.

^eETVr во било која година, вирусолошки пробив во одредена година.

Од пациентите со болест која била рефрактерна на ламивудин и почетна ХБВ ДНК $<107 \log_{10}$ копии/ml, 64% (9/14) постигнале ХБВ ДНК <300 копии/ml во 48-та недела. Тие 14 пациенти имале пониска стапка на генотипска резистенција на ентекавир (кумулативна веројатност од 18,8% во тек на 5 години следење) отколку севкупната популација во испитувањето (видете табела). Исто така, пациентите со болест која била рефрактерна на ламивудин и кај кои се постигнала вредност на ХБВ ДНК $<104 \log_{10}$ копии/ml одредена со PCR во 24-та недела имале пониска стапка на резистенција од оние кои не ја постигнале таа вредност (5-годишна кумулативна веројатност од 17,6% [n= 50] наспроти 60,5% [n= 135]).

Интегрирана анализа на податоците од клиничките испитувања фаза 2 и 3: Во интегрираната анализа на податоците за резистенцијата на ентекавир од 17 клинички испитувања фаза 2 и 3, кои се изведени по ставање на лекот во промет, кај 5 од 1461 испитаници во тек на лекувањето со ентекавир е утврдена појава на супституција rtA181C поврзана со резистенцијата на ентекавир. Таа супституција била забележана само во присуство на супституции rtL180M плус rtM204V поврзани со резистенцијата на ламивудин.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција: Ентекавир бргу се апсорбира со максимални концентрации во плазмата помеѓу 0,5-1,5 час. Не е утврдена апсолутната биорасположивост. Врз основ на излачувањето на непроменет лек со урината, проценето е дека биорасположивоста е најмалку 70%. Постои дозно-пропорционално покачување на вредноста на C_{max} и AUC по примената на повеќекратни дози во опсег од 0,1-1 mg. Состојбата на динамичка рамнотежа се постигнува помеѓу 6-10 дена по дозирањето еднаш на ден со ≈ 2 пати поголема кумулација. C_{max} во состојба на динамичка рамнотежа е 4,2, а C_{min} 0,3 ng/ml за доза од 0,5 mg односно 8,2 и 0,5 ng/ml за дозата од 1 mg. Таблетите и пероралниот раствор биле биоэквивалентни кај здрави испитаници; поради тоа, обата лека може да се користат како меѓусебно заменливи. Примена на 0,5 mg ентекавир со стандарден полномасен доручек (945 kcal, 54,6 g масти) или десен оброк (379 kcal, 8,2 g масти) резултирала со минимално одложување на ресорпцијата (1-1,5 час по оброк наспроти 0,75 часа на гладно), со намалување на C_{max} за 44-46% и намалување на AUC за 18-20%. Пониските вредности на C_{max} и AUC кога ентекавир се зема со храна не се сметаат за клинички значајни кај пациентите кои претходно не се лекувани со аналози на нуклеозиди, но би можеле да влијаат на ефикасноста кај пациентите кои се рефрактерни на ламивудин (видете дел 4.2).

Дистрибуција: Пресметаниот волумен на дистрибуција на ентекавир е поголем од вкупната вода во телото. Врзувањето за протеините во хуманиот серум in vitro е $\approx 13\%$.

Биотрансформација: Ентекавир не е супстрат, инхибитор ниту индуктор на ензимскиот состав CYP450. По примена на 14C-ентекавир не се забележани ниту оксидирани или ацетилирани метаболити ниту помали количини на метаболити од фаза II, глюкоронидни и сулфатни коњугати.

Елиминација: Ентекавир воглавно се елиминира преку бубрезите, а во урината може да се најде околу 75% од дозата во облик на непроменет лек во состојба на динамичка рамнотежа. Бубрежниот клиренс не зависи од дозата и се движи во опсег помеѓу 360-471 ml/min, што покажува дека ентекавир подлежи на гломеруларна филтрација и нето тубуларна секреција. Откако се постигнати максимални концентрации, концентрацијата на ентекавир во плазмата се намалува на биекспоненцијален начин со терминален полуживот на елиминација од $\approx 128-149$ часа. Забележаниот индекс на кумулација на лекот бил ≈ 2 пати поголем со дозирање еднаш на ден, што покажува на ефективен полуживот на кумулација од околу 24 часа.

Оштетување на хепарот: Фармакокинетските параметри кај пациентите со умерено или тешко оштетување на хепарот биле слични со оние кај пациентите со нормална функција на хепарот.

Оштетување на бубрезите: Клиренсот на ентекавир се намалува со намалувањето на клиренсот на креатинин. Со хемодијализа во траење од 4 часа се елиминирала $\approx 13\%$ од дозата, а 0,3% се елиминирала со помош на CAPD. Фармакокинетиката на ентекавир по еднакратна доза од 1 mg кај пациентите (без хронична инфекција со хепатитис Б) е прикажана во следната табела:

	Клиренс на креатинин на почетокот на испитувањето (ml/min)				Тешко, лекувани со хемодијализа	Тешко, лекувани со CAPD
	Неоштетен	Благо	Умерено	Тешко		
	> 80	> 50 - $\leq$ 80	30-50	20-< 30		
	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 4
C _{max} (ng/ml) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
AUC _(0-T) (ng·hr/ml) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)
CLR (ml/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

По трансплантација на хепар: Изложеноста на ентекавир кај приматели на трансплантат на хепар инфицирани со ХБВ и на стабилна доза циклоспорин А или такролимус (n=9) била ≈ 2 пати поголема од изложеноста кај здрави испитаници со нормална функција на бубрезите. Пореметена функција на бубрезите придонела за зголемувањето на изложеноста на ентекавир кај овие пациенти (видете дел 4.4).

Пол: Вредноста на AUC била 14% повисока кај жените отколку кај мажите, поради разликите во функцијата на бубрезите и телесната тежина. По прилагодување за разликите во клиренсот на креатининот и телесната тежина, немало разлики во изложеноста помеѓу машките и женските испитаници.

Постари особи: Ефектот на возраста на фармакокинетиката на ентекавир е проценет со споредување на постари испитаници на возраст од 65 до 83 години (просечна возраст на жените: 69 години, мажи: 74 години) со помлади испитаници на возраст од 20 до 40 години (просечна возраст на жените: 29 години, мажи: 25 години). Вредноста на AUC била 29% повисока кај постарите отколку кај младите испитаници, главно поради разликите во функцијата на бубрезите и телесната тежина. По прилагодување за разликите во клиренсот на креатининот и телесната тежина, постарите испитаници имале 12,5% повисоки вредности на AUC од младите испитаници. Анализата на популационата фармакокинетика кај пациенти на возраст од 16 до 75 години не покажала дека возраста значително влијаела на фармакокинетиката на ентекавир.

Раса: Анализата на популационата фармакокинетика не утврдила дека расата значително влијае на фармакокинетиката на ентекавир. Меѓутоа, заклучоките можат да се донесат само за белците и азијатите, затоа што во другите категории биле премалку испитаници.

Педијатриска популација: Фармакокинетиката на ентекавир во состојба на динамичка рамнотежа е оценувана (испитување 028) кај 24 педијатриски испитаници кои претходно не биле лекувани со аналози на нуклеозиди и 19 HBeAg позитивни педијатриски испитаници кои претходно биле лекувани со ламивудин, кои биле на возраст од 2 до <18 години и имале компензирана болест на хепарот. Изложеноста на ентекавир кај испитаниците кои не биле лекувани со аналози на нуклеозиди, а примале дози на ентекавир од 0,015 mg/kg до најмногу 0,5 mg еднаш на ден, била слична со изложеноста која се постигнува кај возрасни кои примаат дози од 0,5 mg еднаш на ден. Кај тие испитаници C_{max} изнесувал 6,31 ng/ml, AUC (0-24) 18,33 ng·h/ml, а C_{min} 0,28 ng/ml. Изложеноста на ентекавир кај испитаниците кои претходно се

лекувани со ламивудин кои примале дози на ентекавир од 0,030 mg/kg до најмногу 1,0 mg еднаш на ден, била слична со изложеноста која се постигнува кај возрасни кои примаат дози од 1,0 mg еднаш на ден. Кај тие испитаници C_{max} изнесувал 14,48 ng/ml, AUC (0-24) 38,58 ng·h/ml, а C_{min} 0,47 ng/ml.

5.3 Предклинички податоци за безбедност на лекот

При испитувањата на токсичноста при повторувани дози кај кучиња е приметено реверзибилно периваскуларно воспаление во централниот нервен систем, при што дозите без ефект одговарале на изложеност кои биле 19 (за дозата од 0,5 mg) односно 10 (за дозата од 1 mg) пати поголеми од оние кај луѓето. Овој наод не бил забележан во испитувањата на токсичност со повторувани дози кај другите специеси, вклучително и мајмуни кај кои ентекавир се применувал секојдневно во тек на 1 година со изложености кои биле ≥ 100 пати поголеми од оние кај луѓе.

Во испитувањата на репродуктивната токсичност при кои на животните им се применувал ентекавир во период до 4 недели немало доказ за оштетување на плодноста кај мажјаците или женките стаорци при големи изложености. Промените на тестисите (дегенерација на семените канали) биле видливи во испитувањата на токсичноста со повторувани дози кај глодари и кучиња, при изложености кои биле ≥ 26 пати поголеми од оние кај луѓето. Тестикуларните промени не биле пронајдени при испитувања на мајмуни кои траеле 1 година.

Кај гравидните женки стаорци и зајаци на кои им бил применуван ентекавир, нивоата без ембриотоксични и за мајката токсични ефекти одговарале на изложености кои биле ≥ 21 пат поголеми од оние кај луѓето. Кај стаорците биле забележани токсичност по мајката, ембриофетална токсичност (ресорпции), намалена тежина на фетусот, малформации на опашката и рбетните пршлени, намалена осификација (пршлените, стернербра и фалангите), како и екстралумбарните пршлени и ребра при високите изложености. Кај зајаци е забележана ембриофетална токсичност (ресорпции), намалена осификација (хеоид) и зголемена инциденца на 13-то ребро при високи изложености.

Во пер-постнаталното испитување на стаорци не биле забележани штетни влијанија врз потомството. Во посебно испитување во кое ентекавир се применувал на бремени женки стаорци во лактација во доза до 10 mg/kg, потврдена е и изложеност на фетусот на ентекавир и излучување на лекот во млекото. Кај младите стаорци кај кои ентекавир бил применет од 4 до 80-от постнатален ден е забележан умерено намален одговор со оддалечување на акустичната дразба во тек на период на опоравок (од 110 до 114 постнатален ден), но не и во тек на периодот на дозирање при вредности на AUC кои биле ≥ 92 пати поголеми од оние кои се постигнуваат кај луѓе при доза од 0,5 mg или еквивалентна педијатриска доза. Со оглед на границата на изложеност, се смета дека овој наод веројатно нема клиничко значење.

Немало докази за генотоксичност во тестот по Ames за микробна мутагеност, тестот на генска мутација на клетки од цицачи и на трансформациониот тест на клетките на ембрион од сириски хрчак. Микронуклеус тестот и тестот на репарирање на ДНК кај стаорци исто така биле негативни. Ентекавир се покажал како кластоген во култура на хумани лимфоцити при концентрации кои се значително повисоки од оние кои се постигнуваат во клинички услови.

Две-годишни испитувања на канцерогеност: кај мажјаки глувци се забележани зголемувања на инциденцата на тумори на бели дробови при изложености кои биле ≥ 4 пати поголеми отколку кај луѓе при доза од 0,5 mg и ≥ 2 пати поголеми отколку кај луѓе при доза од 1 mg. На развојот на туморот му претходела пролиферација на пневмоцитите во белите дробови, која не се забележала кај стаорците, кучињата или мајмуните, што укажува на тоа дека клучниот настан во развојот на туморот на бели дробови кај глувците веројатно е специфичен за тој специес. Покачените инциденци на други тумори, вклучително и глиоми на мозокот кај мажјаците и женките стаорци, карциномите на хепарот кај мажјаците глувци, бенигните васкуларни тумори кај женките глувци и аденомите и карциномите на хепарот кај женките стаорци, се забележани само при големи изложености во текот на целиот живот. Меѓутоа, не можело прецизно да се утврдат нивоата при кои нема ефекти. Предиктивност на овие наоди за луѓето не е позната.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на екипиенси

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза pH 101

Кросповидон

Повидон

Микрокристална целулоза pH 102

Магнезиум стеарат

Хипромелоза

Титаниум диоксид

Макрогол



Полисорбат 80 (се однесува само на филм-обложените таблети од 0,5mg)
Црвен железно оксид (се однесува само на филм-обложените таблети од 1mg)

6.2 Инкомпатибилност

Не е достапно.

6.3 Рок на траење

36 месеци.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25⁰С, во оригиналното пакување.
Лекот да се чува на места недостапни за деца!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Al-Al R / PE / PVC и Al фолија блистер во кутија, 30 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при ракување и отстранување на лекот

Неупотребената количина од лекот треба да се отстрани согласно локалните прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

11. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2020

