

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № .....	20170204
Разрешение № BG/MA/MP .....	65315 04-07-2024
Содобряние № .....	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Зентива 0,5 mg филмирани таблетки  
Entecavir Zentiva 0,5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ентекавир Зентива 0,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ентекавир моногидрат (entecavir monohydrate), който съответства на 0,5 mg ентекавир (entecavir).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 0,5 mg съдържа 71,8 mg лактоза моногидрат, която съответства на 68,2 mg лактоза.

За пълен списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Ентекавир Зентива 0,5 mg филмирани таблетки

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с овална форма с диаметър прибл. 7 mm, гладка от двете страни.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

##### Показания при възрастни

Лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) (вж. точка 5.1) при възрастни с:

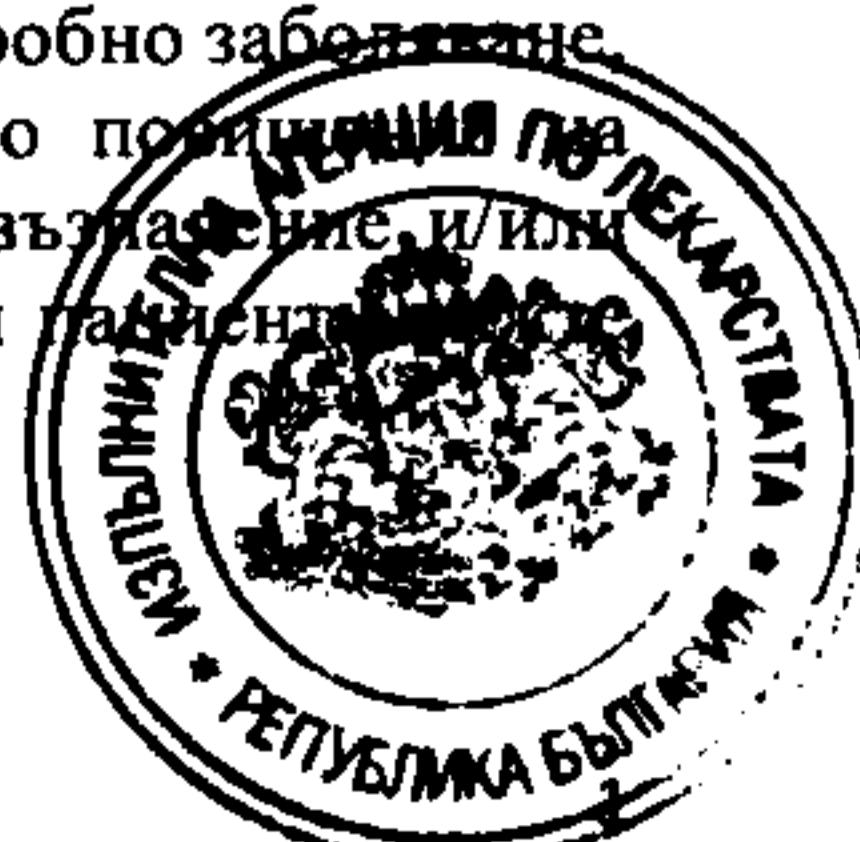
- компенсирано чернодробно заболяване и данни за активна вирусна репликация, персистиращо повишение на серумните нива на аланин аминотрансферазата (ALT) и хистологични данни за активно възпаление и/или фиброза.
- декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.4)

И за компенсирано, и за декомпенсирано чернодробно заболяване това показание се базира на данните от клинично проучване при пациенти, които досега не са лекувани с нуклеозиди с HBeAg положителна и HBeAg отрицателна HBV инфекция. За пациенти с рефрактерен на ламивудин хепатит В вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1.

##### Педиатрична популация

Лечение на хронична HBV инфекция при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години, които досега не са лекувани с нуклеозиди, с компенсирано чернодробно заболяване, при които има данни за активна вирусна репликация и персистиращо повишение на серумните нива на ALT или хистологични данни за умерено до тежко възпаление и/или фиброза. За вземане на решение за започване на лечение на педиатрични пациенти вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



Лечението трява да бъде започнато от лекар с опит в лечението на хронична инфекция с вируса на хепатит В.

### Дозировка

#### *Компенсирано чернодробно заболяване*

*Пациенти, нелекувани с нуклеозиди:* препоръчаната доза при възрастни е 0,5 mg веднъж дневно със или без храна.

*Рефрактерни на ламивудин пациенти* (т.е. с данни за виреция по време на лечението с ламивудин или наличието на мутации, обуславящи ламивудиновата резистентност [LVDr]) (вж. точки 4.4 и 5.1): препоръчаната доза при възрастни е 1 mg веднъж дневно, която тряба да се приема на гладно (повече от 2 часа преди и повече от 2 часа след хранене) (вж. точка 5.2). При наличие на LVDr мутации комбинираната употреба на ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир) следва да се предпочита пред монотерапия с ентекавир (вж. точка 4.4.).

#### *Декомпенсирано чернодробно заболяване*

Препоръчителната доза при възрастни пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е 1 mg веднъж дневно, която тряба да се приеме на гладно (повече от 2 часа преди и повече от 2 часа след хранене) (вж. точка 5.2). За пациенти с рефрактерен на ламивудин хепатит В вижте точки 4.4 и 5.1.

#### *Продължителност на лечението*

Не е известна оптималната продължителност на лечението. Преустановяване на лечението може да се обмисли в следните случаи:

- При HBeAg положителни възрастни пациенти лечението тряба да бъде прилагано най-малко 12 месеца след постигане на HBe сероконверсия (липса на HBeAg и липса на HBV ДНК при наличието на анти-HBe в две последователни серумни преби с интервал между тях най-малко 3-6 месеца) или до появата на HBs сероконверсия или загуба на ефикасност (вж. точка 4.4).
- При HBeAg отрицателни възрастни пациенти лечението тряба да бъде прилагано най-малко до появата на HBs сероконверсия или на данни за загуба на ефикасност. При продължително лечение повече от 2 години се препоръчва редовна преоценка на избраното лечение с оглед потвърждаване на целесъобразността на неговото продължаване при пациента.

При пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза не се препоръчва прекратяване на лечението.

#### *Педиатрична популация*

За подходящо дозиране при педиатричната популация са налични Ентекавир Зентива 0,5 mg филмирани таблетки, а за дози под 0,5 mg е наличен перорален разтвор.

Решението за лечение при педиатрични пациенти тряба да се основава на внимателна преценка на индивидуалните нужди на пациента и да бъде в съответствие с настоящите насоки за лечение в педиатрията, включително хистологичните данни на изходно ниво. Необходимо е да се направи оценка на ползите от вирусологична супресия в дългосрочен план с продължителна терапия спрямо риска от продължително лечение, включително появата на резистентен вирус на хепатит В.

Нивата на ALT в серума тряба да бъдат трайно повишени в продължение най-малко на 12 месеца преди лечението на педиатрични пациенти с компенсирано чернодробно



заболяване при HBeAg положителен хроничен хепатит В и в продължение най-малко на 12 месеца при пациенти с HBeAg отрицателно заболяване.

При педиатрични пациенти с телесно тегло от най-малко 32,6 kg трябва да бъде прилагана дневна доза от една таблетка по 0,5 mg със или без храна. Пероралният разтвор трябва да бъде приложен при пациенти с телесно тегло по-малко от 32,6 kg.

*Продължителност на лечението при педиатрични пациенти*

Не е известна оптималната продължителност на лечението. В съответствие с настоящите насоки в педиатричната практика преустановяване на лечението може да се обмисли в следните случаи:

- При HBeAg положителни педиатрични пациенти лечението трябва да бъде прилагано най-малко 12 месеца след постигане на неустановима HBV ДНК и HBeAg сероконверсия (липса на HBeAg и наличието на анти-HBc в две последователни serumни преби с интервал между тях най-малко 3-6 месеца) или до появата на HBs сероконверсия или загуба на ефикасност. Serumните нива на ALT и HBV ДНК трябва да се проследяват редовно след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).
- При HBeAg отрицателни педиатрични пациенти лечението трябва да бъде прилагано до появата на HBs сероконверсия или на данни за загуба на ефикасност.

Фармакокинетиката при педиатрични пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучвана.

*Старческа възраст:* не е необходима промяна на дозата във връзка с възрастта. Дозата трябва да бъде коригирана според бъбречната функция на пациента (вижте препоръчвана доза при бъбречни нарушения и точка 5.2).

*Пол и раса:* не е необходима промяна на дозата във връзка с пола или расата.

*Бъбречно увреждане:* клирънса на ентекавир намалява с намаляването на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2). Коригиране на дозата се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително и такива на хемодиализа или продължителна амбулаторна перitoneална диализа (ПАПД). Препоръчва се намаляване на дневната доза чрез използване на ентекавир перорален разтвор, както подробно е описано в таблицата. Като алтернатива в случаите, когато перорален разтвор не е наличен, дозата може да се коригира чрез увеличаване на дозовия интервал, който също е показан в таблицата. Предлаганите корекции на дозата се основават на екстраполация от ограничени данни, а тяхната безопасност и ефективност не са оценявани клинично. Поради тази причина вирусологичният отговор трябва да се следи внимателно.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза ентекавир	
	Пациенти, нелекувани с нуклеозиди	Ламивудинова рефрактерност или декомпенсирано чернодробно заболяване
≥ 50	0,5 mg веднъж дневно	1 mg веднъж дневно
30 – 49	0,25 mg веднъж дневно* ИЛИ 0,5 mg на всеки 48 часа	0,5 mg веднъж дневно
10 – 29	0,15 mg веднъж дневно* ИЛИ 0,5 mg на всеки 72 часа	0,3 mg веднъж дневно* ИЛИ 0,5 mg на всеки 48 часа
< 10 Хемодиализа или ПАПД**	0,05 mg веднъж дневно* ИЛИ 0,5 mg на всеки 5 – 7 дни	0,1 mg веднъж дневно* ИЛИ 0,5 mg на всеки 48 часа



\* За дози < 0,5 mg ентекавир се препоръчва перорален разтвор

\*\* В дните на хемодиализа да се прилага ентекавир след хемодиализата.

**Чернодробно увреждане:** не е необходима промяна на дозата при пациенти с чернодробно нарушение.

#### Начин на приложение

Перорална употреба.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

**Бъбречно увреждане:** промяна на дозата се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Предлаганите корекции на дозата се основават на екстраполация от ограничени данни, а тяхната безопасност и ефективност не са оценявани клинично. Поради тази причина вирусологичният отговор трябва да се следи внимателно.

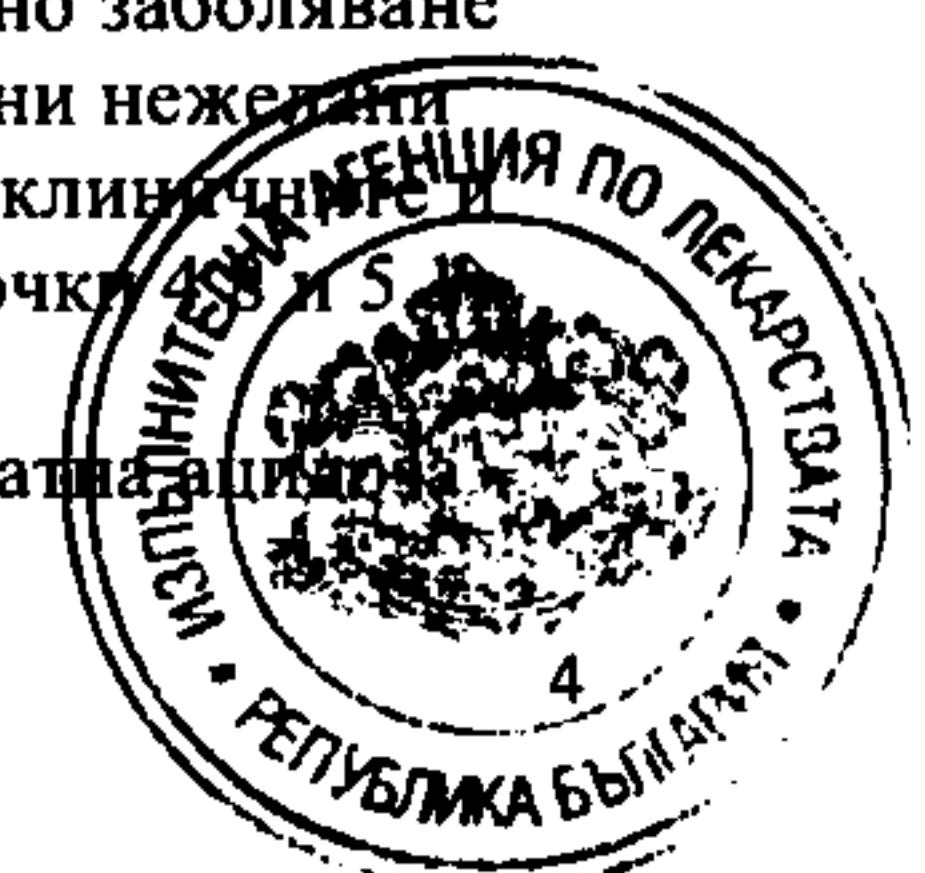
**Екзацербации на хепатита:** спонтанните екзацербации на хроничния хепатит В са относително чести и се характеризират с преходно повишаване на серумната ALT. След започване на антивирусното лечение серумната ALT може да се увеличи при някои пациенти, като нивата на серумната HBV ДНК намаляват (вж. точка 4.8). Сред лекуваните с ентекавир пациенти средното време за поява на екзацербациите при лечение е 4-5 седмици. При пациентите с компенсирано чернодробно заболяване тези повишения на серумната ALT обикновено не са придружени с повишаване на концентрациите на серумния билирубин или чернодробна декомпенсация. Пациентите с напреднало чернодробно заболяване или цироза може да бъдат с повишен рисък от чернодробна декомпенсация в резултат на екзацербацията на хепатита, поради което трябва да бъдат редовно проследявани по време на лечението.

Остра екзацербация на хепатита е докладвана и при пациенти, прекратили лечението на хепатит В (вж. точка 4.2). Появляващите се след прекратяване на лечението екзацербации обикновено са свързани с повишаване на HBV ДНК, като в по-голяма част от случаите са самоограничаващи се. Въпреки това има данни за тежки, включително фатални, екзацербации.

Сред нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти, лекувани с ентекавир, времето за поява на екзацербации след прекратяване на лечението е средно 23 – 24 седмици, като повечето от тях се наблюдават при HBeAg отрицателни пациенти (вж. точка 4.8). Чернодробната функция трябва да бъде проследявана на повтарящи се интервали, като това включва както клинично, така и лабораторно проследяване най-малко 6 месеца след прекратяване на лечението на хепатит В. Ако е оправдано, лечението на хепатит В може да се възстанови.

**Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване:** при пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване и по-специално при тези с Child-Turcotte-Pugh (CTP) клас C заболяване е наблюдавана по-висока честота на тежки чернодробни нежелани събития (независимо от причинността) в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Също така пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване са изложени на по-висок рисък от лактатна ацидоза и на специфични бъбречни нежелани събития като хепаторенален синдром. Затова при тази популация пациенти клиничните лабораторни параметри трябва да бъдат следени внимателно (вж. също точки 4.5 и 5.1).

**Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза:** появата на лактатна ацидоза



(без хипоксемия), понякога фатална, обикновено придружена с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза, е наблюдавана при употребата на нуклеозидни аналоги. Тъй като ентекавир е нуклеозиден аналог, този риск не може да бъде изключен. Лечението с нуклеозидни аналоги трябва да бъде преустановено при появата на бързо покачване на нивата на аминотрансферазите, прогресивна хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Доброкаществените храносмилателни симптоми като гадене, повръщане и коремни болки могат да са показателни за развитието на лактатна ацидоза. Тежките случаи, понякога с фатален изход, са свързани с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза, бъбречна недостатъчност и повишени нива на серумен лактат.

Необходимо е повищено внимание при предписването на нуклеозидни аналоги при всеки пациент (особено жени със затъняване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за чернодробно заболяване. Тези пациенти трябва да бъдат проследявани редовно.

За разграничаване на повишаването на аминотрансферазите като отговор на лечението и повишаването, което е потенциално свързано с лактатна ацидоза, лекарите трябва да се уверят, че промените в ALT са свързани с подобренето на другите лабораторни маркери при хроничния хепатит В.

*Резистентност и специални предупреждения за ламивудин-рефрактерни пациенти:* мутациите в HBV полимеразата, които кодират замени, определящи ламивудиновата резистентност, могат да доведат до последващо възникване на вторични замени, включително такива, свързани с резистентност към ентекавир (ETVr). При малък процент от ламивудин-рефрактерните пациенти са установени замествания на ETVr при остатъците rtT184, rtS202 или rtM250 на изходно ниво. Пациенти с ламивудин-резистентен HBV са с по-висок рисък от развитие на последваща резистентност към ентекавир, отколкото пациенти без резистентност към ламивудин. Кумулативната вероятност от поява на генотипна резистентност към ентекавир след 1, 2, 3, 4 и 5 години лечение при ламивудин-рефрактерните проучвания е съответно 6%, 15%, 36%, 47% и 51%. Вирусологичният отговор трябва често да се проследява при ламивудин-рефрактерната популация и да се правят съответните изследвания за резистентност. При пациенти със субоптимален вирусологичен отговор след 24-седмично лечение с ентекавир трябва да се обсъди промяна на лечението (вж. точки 4.5 и 5.1). При започване на лечение при пациенти с анамнеза за ламивудин-резистентен HBV комбинираната употреба на ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир) следва да се предпочита пред монотерапия с ентекавир.

Съществуващ по-рано ламивудин-резистентен HBV се асоциира с по-висок рисък за последваща резистентност към ентекавир независимо от степента на чернодробното заболяване; при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване вирусологичният пробив може да бъде асоцииран със сериозни клинични усложнения на основното чернодробно заболяване. Затова при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване и ламивудин-резистентен HBV комбинираната употреба на ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир) следва да се предпочита пред монотерапия с ентекавир.

*Педиатрична популация:* наблюдаван е по-нисък вирусологичен отговор (HBV ДНК < 50 IU/ml) при педиатрични пациенти с изходно ниво на HBV ДНК  $\geq 8,0 \log_{10}$  IU/ml (вж. точка 5.1). Ентекавир може да бъде използван при тези пациенти само ако потенциалната полза оправдава потенциалния рисък за детето (напр. резистентност). Тъй като някои педиатрични пациенти може да се нуждаят от продължително или дори доживотно лечение на хроничен активен хепатит В, трябва да се обмисли какво въздействие ще има ентекавир върху възможностите за лечение в бъдеще.

*Пациенти с чернодробна трансплантация:* необходима е внимателна оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с ентекавир при пациенти със чернодробна трансплантация, които приемат циклоспорин или таクロимус.



*Пациенти, едновременно инфектирани с хепатит C или D: няма данни относно ефикасността на ентекавир при пациенти, едновременно инфектирани с вируса на хепатит C или D.*

*Човешки имунодефицитен вирус (HIV)/HBV коинфектирани пациенти, които не получават съпътстващо антиретровирусно лечение: ентекавир не е оценяван при HIV/HBV коинфектирани пациенти, които не получават едновременно ефективно лечение за HIV. Поява на HIV резистентност е наблюдавана, когато ентекавир е използван за лечение на хронична инфекция с хепатит В при пациенти с HIV инфекция, които не са получавали високо активна антиретровирусна терапия (HAART) (вж. точка 5.1). Следователно не трябва да се прилага лечение с ентекавир при HIV/HBV коинфектирани пациенти, които не получават HAART. Ентекавир не е изпитван за лечение на HIV инфекция и не се препоръчва за такава употреба.*

*HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават съпътстващо антиретровирусно лечение: ентекавир е изпитван при 68 възрастни с HIV/HBV коинфекция, които получават схема на HAART, включваща ламивудин (вж. точка 5.1). Няма данни относно ефикасността на ентекавир при HBeAg отрицателни пациенти, едновременно инфектирани с HIV. Съществуват ограничени данни за пациенти, едновременно инфектирани с HIV, които имат малък брой CD4 клетки ( $< 200$  клетки/ $\text{mm}^3$ ).*

*Обобщение: пациентите трябва да бъдат предупредени, че при лечението с ентекавир не е доказано намаляване на риска от предаване на HBV и заради това трябва да се предприемат подходящи предпазни мерки.*

*Лактоза: пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Ентекавир перорален разтвор без лактоза се предлага за тези пациенти.*

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тъй като ентекавир се елиминира предимно чрез бъбреците (вж. точка 5.2), едновременното приложение с лекарствени продукти, които понижават бъбрената функция или се конкурират за отделяне чрез активна тубулна секреция, може да повиши серумните концентрации и на единия, и на другия лекарствен продукт. С изключение на ламивудин, адефовир дипивоксил и тенофовир дизопроксил фумарат ефектите от едновременното приложение на ентекавир с лекарствени продукти, екскретирани през бъбреците или повлияващи на бъбрената функция, не са оценени. Пациентите трябва да бъдат проследявани редовно за появата на нежелани реакции при едновременното приложение на ентекавир с такива лекарствени продукти.

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между ентекавир и ламивудин, адефовир или тенофовир.

Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на ензимите от групата на цитохром P450 (CYP450) (вж. точка 5.2). Следователно не се очакват медиирани от CYP450 лекарствени взаимодействия с ентекавир.

#### *Педиатрична популация*

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

*Жени с детероден потенциал: тъй като потенциалните рискове за развитието на гаджети са известни, жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.*



**Бременност:** няма достатъчно данни от употребата на ентекавир при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ентекавир Зентива не трябва да се използва по време на бременност, освен ако това не е абсолютно необходимо. Няма данни относно ефекта на ентекавир върху предаването на HBV от майката на новороденото. Следователно трябва да се използват подходящи интервенции, за да се предотврати придобиването на HBV от страна на новороденото.

**Кърмене:** не е известно дали ентекавир се екскретира в кърмата. Налични токсикологични данни при животни показват отделянето на ентекавир в млякото (за повече подробности вж. точка 5.3). Не е изключен риск за новородените. Кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с Ентекавир Зентива.

**Фертилитет:** токсикологични проучвания при животни, приемали ентекавир, не показват данни за нарушения по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са извършвани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяност, умора и унесеност са чести нежелани лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността Ви за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *a. Резюме на профила за безопасност*

В клинични проучвания при пациенти с компенсирано чернодробно заболяване най-честите нежелани реакции независимо от тяхната тежест при най-малката възможна връзка с ентекавир са главоболие (9%), умора (6%), замаяност (4%) и гадене (3%). Има съобщения и за екзацербации на хепатита по време на и след прекратяване на терапията с ентекавир (вж. точка 4.4 и в. *Описание на избрани нежелани реакции*).

##### *b. Табличен списък на нежеланите реакции*

Оценката на нежеланите реакции е направена въз основа на постмаркетингово проучване и четири клинични проучвания, при които 1720 пациенти с хронична хепатит В инфекция и компенсирано чернодробно заболяване са получавали двойно-сляпо лечение с ентекавир ( $n = 862$ ) или ламивудин ( $n = 858$ ) до 107 седмици (вж. точка 5.1). В тези проучвания профилът на безопасност, включително отклонения в лабораторните изследвания, е сравним за ентекавир по 0,5 mg дневно (679 лекувани с нуклеозиди HBeAg положителни или отрицателни пациенти, лекувани средно по 53 седмици), ентекавир по 1 mg дневно (183 ламивудин-рефрактерни пациенти, лекувани средно по 69 седмици) и ламивудин.

Нежеланите реакции, отнесени към най-малката възможност за връзка с лечението с ентекавир, са представени въз основа на класификацията по органи и системи. Честотата е определена по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

*Нарушения на имунната система:* редки: анафилактоидна реакция

*Психични нарушения:* чести: безсъние

*Нарушения на нервната система:* чести: главоболие, замаяност, сомноженост

*Стомашно-чревни нарушения:* чести: повръщане, диария, гадене, диспепсия



*Хепатобилиарни нарушения:* чести: увеличени трансаминази

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* нечести: обрив, алопеция

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:* чести: умора

Съобщавани са случаи на лактатна ацидоза, често свързвани с чернодробна декомпенсация, други сериозни заболявания или експозиция на лекарства (вж. точка 4.4).

Лечение над 48 седмици: продължителното лечение с ентекавир за средно 96 седмици не показва никакви нови данни относно профила на безопасност.

#### *в. Описание на избрани нежелани реакции*

**Отклонения при лабораторните изследвания:** при клинични проучвания с нелекувани с нуклеозиди пациенти 5% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходното ниво и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходното ниво заедно с общия билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходното ниво. Нива на албумин < 2,5 g/dl са наблюдавани при < 1% от пациентите, нива на амилаза > 3 пъти спрямо изходното ниво при 2%, нива на липаза > 3 пъти спрямо изходното ниво при 11% и тромбоцити < 50 000/mm<sup>3</sup> при < 1%.

При клинични проучвания с ламивудин-рефрактерни пациенти 4% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходното ниво и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходното ниво заедно с общия билирубин > 2 пъти над ULN и > 2 пъти спрямо изходното ниво. Нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходното ниво са наблюдавани при 2% от пациентите, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходното ниво при 18% и тромбоцити < 50 000/mm<sup>3</sup> при < 1%.

**Екзацербации по време на лечението:** при проучвания при нелекувани преди това с нуклеозиди пациенти по време на лечението повишаване на ALT > 10 пъти спрямо ULN и > 2 спрямо изходното ниво е наблюдавано при 2% от пациентите, лекувани с ентекавир, спрямо 4% от пациентите, лекувани с ламивудин. При проучвания при ламивудин-рефрактерни пациенти по време на лечението повишаване на ALT > 10 пъти спрямо ULN и > 2 пъти спрямо изходното ниво е наблюдавано при 2% от пациентите, лекувани с ентекавир, спрямо 11% от пациентите, лекувани с ламивудин. Сред лекуваните с ентекавир пациенти по време на лечението повишаването на ALT настъпва средно за 4-5 седмици, обикновено преминава в хода на продължителното лечение и в по-голяма част от случаите е свързано с  $\geq 2 \log_{10}/ml$  редукция на вирусния товар, предшестваща или съпътстваща повишението на ALT. По време на лечението се препоръчва периодично проследяване на чернодробната функция.

**Екзацербации след преустановяване на лечението:** силни екзацербации на хепатит са съобщавани при пациенти, прекратили анти-хепатит В вирусното лечение, включително лечението с ентекавир (вж. точка 4.4). При проучванията с пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди, 6% от лекуваните с ентекавир пациенти и 10% от лекуваните с ламивудин пациенти са имали повишаване на ALT (> 10 пъти спрямо ULN и > 2 пъти спрямо референтните стойности [минималното изходно ниво или последната стойност, измерена след края на лечението]) по време на проследяването след спиране на лечението. Сред лекуваните с ентекавир пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди, повишаването на ALT настъпва средно за 23 – 24 седмици, като 86% (24/28) от случаите повишаване на ALT се наблюдават при HBeAg отрицателни пациенти. При проучванията с ламивудин-рефрактерни пациенти сред ограничения брой проследени пациенти при 11% от пациентите, лекувани с ентекавир, и при нито един от пациентите, лекувани с ламивудин, е наблюдавано повишаване на ALT в периода на проследяване след спиране на



лечението.

При клиничните проучвания лечението с ентекавир е преустановявано при постигане на предварително определения отговор от пациентите. В случай че лечението е преустановено, без това да е свързано с отговора къч лечението, честотата на възникващото след прекъсване на лечението повишаване на ALT може да бъде по-висока.

#### *г. Педиатрична популация*

Безопасността на ентекавир при педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години се основава на две клинични проучвания при пациенти с хронична HBV инфекция: едно фармакокинетично проучване фаза 2 (проучване 028) и едно проучване фаза 3 (проучване 189). Тези проучвания предоставят данни за 195 HBeAg положителни, нелекувани с нуклеозиди пациенти, получили лечение с ентекавир със средна продължителност от 99 седмици. Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатричните пациенти, лекувани с ентекавир, съответстват на наблюдаваните нежелани реакции в клинични проучвания на ентекавир при възрастни (вж. точка а. Резюме на профила за безопасност и точка 5.1) със следното изключение при педиатричните пациенти:

- много чести нежелани реакции: неутропения.

#### *е. Други специални популации*

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: профилът на безопасност на ентекавир при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е оценен в рандомизирано отворено сравнително проучване, в което пациентите са получавали лечение с ентекавир 1 mg дневно ( $n = 102$ ) или адевовир дипивоксил 10 mg дневно ( $n = 89$ ) (проучване 048). Във връзка с нежеланите реакции, отбелязани в точка б. Табличен преглед на нежеланите реакции, допълнително една нежелана реакция [намаляване на бикарбонат в кръвта (2 %)] е наблюдавана при пациентите, лекувани с ентекавир, през седмица 48. Кумулативната степен на смъртност в хода на проучването е 23% (23/102), като причините за смърт са предимно чернодробно-свързани, както се очаква в тази популация. Кумулативната степен на хепатоцелуларен карцином в хода на проучването (ХЦК) е 12% (12/102). Сериозните нежелани събития са основно чернодробно-свързани с кумулативна честота в хода на проучването от 69%. Пациенти с висок СТР скор на изходно ниво са изложени на по-висок риск от развиване на сериозни нежелани събития (вж. точка 4.4).

Отклонения при лабораторните изследвания: през седмица 48 нито един от пациентите, лекувани с ентекавир, с декомпенсирано чернодробно заболяване не е показал повишаване на  $ALT > 10$  пъти спрямо ULN и  $> 2$  пъти спрямо изходно ниво, а 1% от пациентите са показали повишаване на  $ALT > 2$  пъти спрямо изходно ниво едновременно с общ билирубин  $> 2$  пъти спрямо ULN и  $> 2$  пъти спрямо изходно ниво. Нива на албумин  $> 2,5$  g/dl са наблюдавани при 30% от пациентите, нива на липазата  $> 3$  пъти спрямо изходното ниво при 10% и тромбоцити  $< 50\,000/mm^3$  при 20%.

**Опит при пациентите, коинфектирани с HIV:** профилът на безопасност на ентекавир при ограничен брой HIV/HBV коинфектирани пациенти, подложени на съдържаща ламивудин високо активна антиретровирусна терапия (HAART), е сходен с профила на безопасност при инфектиралите само с вируса на хепатит В пациенти (вж. точка 4.4).

**Пол/възраст:** няма явни различия в профила на безопасност на ентекавир по отношение на пола ( $\approx 25\%$  жени в клиничните проучвания) или възрастта ( $\approx 5\%$  от пациентите на възраст  $> 65$  години).

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции:**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява продължително наблюдение на



съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Bulgarian Drug Agency, 8 Damyan Gruev Str., Sofia 1303, phone: +359 28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Наличен е ограничен опит за случаи с предозиране с ентекавир, докладвани при пациенти. При здрави пациенти, приемали до 20 mg/дневно в продължение на до 14 дни и до 40 mg като единична доза, не са наблюдавани неочеквани нежелани реакции. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследен за наличието на токсичност и при необходимост да бъде подложен на стандартно поддържащо лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза  
ATC код: J05AF10

**Механизъм на действие:** ентекавир, гуанозинов нуклеозиден аналог с активност срещу HBV полимеразата, се фосфорилира ефективно до активната трифосфатна (ТФ) форма, която има вътреклетъчен полуживот от 15 часа. Конкурирайки се с естествения субстрат деоксигуанозин трифосфат, ентекавир трифосфат инхибира функционално трите действия на вирусната полимераза: (1) прайминг на HBV полимеразата, (2) обратна транскрипция на отрицателната ДНК верига от прегеномната РНК и (3) синтез на положителната верига на HBV ДНК.  $K_i$  на ентекавир трифосфат върху HBV ДНК полимеразата е 0,0012  $\mu\text{M}$ . Ентекавир трифосфат е слаб инхибитор на клетъчната ДНК полимераза  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\delta$  със стойности на  $K_i$  от 18 до 40  $\mu\text{M}$ . Освен това високата експозиция на ентекавир няма значими нежелани ефекти върху синтеза на  $\gamma$  полимеразата или митохондриалната ДНК в HepG2 клетките ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Антивирусна активност:** ентекавир инхибира ДНК-синтеза на HBV (50% редукция, EC50) при концентрация 0,004  $\mu\text{M}$  в човешки HepG2 клетки, трансфектирани с дивия тип на HBV. Средната стойност на EC50 на ентекавир срещу LVDr HBV (rtL180M и rtM204V) е 0,026  $\mu\text{M}$  (варираща от 0,010 до 0,059  $\mu\text{M}$ ). Рекомбинантните вируси, които кодират адефовир-резистентните замени при rtN236T или rtA181V, остават напълно податливи на ентекавир.

Анализ на инхибиторната активност на ентекавир срещу панел от лабораторни и клинични HIV-1 изолати при използване на различни разновидности от клетки и условия на анализ дава стойности за EC50 в диапазона от 0,026 до  $> 10 \mu\text{M}$ ; по-ниските стойности на EC50 са наблюдавани, когато в анализа са използвани по-ниски нива на вируса.

В клетъчна култура ентекавир е действал селективно при M184I субституция при микромоларни концентрации, което потвърждава инхибиторния ефект при високи концентрации на ентекавир. HIV варианти, които съдържат замяна на M184V, показват загуба на чувствителност към ентекавир (вж. точка 4.4).

При оценка на комбинациите при HBV в клетъчна култура абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин не са показвали антагонизъм по отношение на анти-HBV активността на ентекавир при широк спектър от концентрации. Ентекавир в микромоларни концентрации не е показвал антагонизъм по отношение на анти-HIV активността в клетъчна култура на тези шест NRTI или емтрицитабин при HIV антивирусната оценка.

**Резистентност в клетъчна култура:** по отношение на дивия тип HBV LVDr вирусите, които съдържат rtM204V и rtL180M замени в обратната транскриптаза, имат 8 пъти намалена чувствителност



към ентекавир. Включването на допълнителни ETVr аминокиселинни замени rtT184, rtS202 или rtM250 намалява чувствителността към ентекавир в клетъчна култура. Замени, наблюдавани в клинични изолати (rtT184A, C, F, G, I, L, M или S; rtS202 C, G или I; и/или rtM250I, L или V), допълнително намаляват чувствителността към ентекавир от 16 до 741 пъти по отношение на дивия тип вирус. Резистентни на ламивудин шамове, съдържащи rtL180M плюс rtM204V в комбинация с аминокиселинна субституция rtA181C, дават 16- до 122-кратно намаляване на фенотипната чувствителност към ентекавир. ETVr замените само при остатъците rtT184, rtS202 и rtM250 имат само умерен ефект върху чувствителността към ентекавир и не са наблюдавани при отсъствие на LVD замени при повече от 1000 последователни преби от пациенти. Резистентността е осъществена чрез намалено свързване на инхибитора към променената HBV обратна транскриптаза, а резистентният HBV показва намалена способност за репликация в клетъчна култура.

**Клиничен опит:** демонстрирането на ползата се основава на хистологичния, вирусологичния, биохимичния и серологичен отговор след 48 седмици лечение в активно-контролирани клинични проучвания при 1633 възрастни с хронична инфекция на хепатит B, данни за вирусна репликация и компенсирано чернодробно заболяване. Също така безопасността и ефикасността на ентекавир са оценени в активно контролирано клинично изпитване при 191 пациенти с HBV и декомпенсирано чернодробно заболяване, както и в клинично изпитване при 68 пациенти, коинфектирани с HBV и HIV.

При проучвания с пациенти с компенсирано чернодробно заболяване хистологичното подобреие е определено като понижение с  $\geq 2$  точки в некро-възпалителния скор на Кнодел спрямо изходното ниво без влошаване на скора на Кнодел по отношение на фиброзата. Отговорите при пациентите с изходно ниво на скора на Кнодел по отношение на фиброзата от порядъка на 4 (цироза) е сравним с цялостния отговор по отношение на всички резултати, свързани с определяне на ефикасността (всички пациенти са били с компенсирано чернодробно заболяване). Високите изходни нива на Кнодел по отношение на некро-възпалителния скор ( $> 10$ ) са свързани с по-голямо хистологично подобреие при нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти. Изходните ALT нива  $\geq 2$  пъти спрямо ULN и изходните HBV ДНК  $\leq 9,0 \log_{10}$  копия/ml при нелекуваните преди това с нуклеозиди HBeAg положителни пациенти са свързани с по-висока степен на вирусологичен отговор (седмица 48 HBV ДНК  $< 400$  копия/ml). Независимо от изходните характеристики по-голямата част от пациентите са показали хистологичен и вирусологичен отговор на лечението.

**Опит при пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди, с компенсирано чернодробно заболяване:**

В таблицата са представени резултатите от 48-седмични рандомизирани, двойно-слепи проучвания, които сравняват ентекавир (ETV) с ламивудин (LVD) при HBeAg положителни (022) и HBeAg отрицателни (027) пациенти.

	Нелекувани с нуклеозиди пациенти			
	HBeAg положителни (проучване 022)		HBeAg отрицателни (проучване 027)	
	ETV 0,5 mg веднъж	LVD 100 mg веднъж	ETV 0,5 mg веднъж	LVD 100 mg веднъж
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Хистологично подобреие <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Подобреие на скора за фиброза на Ishak	39%	35%	36%	38%
Влошаване на скора за фиброза на Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313



Намаляване на вирусния товар ( $\log_{10}$ копия/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия/ml чрез PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Нормализиране на ALT ( $\leq 1$ пъти спрямо ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg сероконверсия	21%	18%		

\*р стойност спрямо ламивудин < 0,05

<sup>a</sup> пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен скор на Кнодел  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> първична крайна точка

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR анализ (LLOQ = 300 копия/ml)

**Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване:**

В рандомизирано, двойно-сляпо проучване при HBeAg положителни ламивудин-рефрактерни пациенти (026), 85% от които са с LVDr мутации на изходно ниво, пациентите, приемали ламивудин при включване в проучването, или са преминали на ентекавир по 1 mg веднъж дневно без период на очистване или застъпване (n = 141), или са продължили приема на ламивудин по 100 mg веднъж дневно (n = 145). В таблицата по-долу са представени резултатите от 48-седмичния период.

	Ламивудин-рефрактерни пациенти	
	HBeAg положителни (проучване 026)	
	ETV 1,0 mg веднъж	LVD 100 mg веднъж
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Хистологично подобрение <sup>b</sup>	55%*	28%
Подобрение на скора за фиброза на Ishak	34%*	16%
Влошаване на скора за фиброза на Ishak	11%	26%
n	141	145
Намаляване на вирусния товар ( $\log_{10}$ копия/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия/ml чрез PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Нормализиране на ALT ( $\leq 1$ пъти спрямо ULN)	61%*	15%
HBeAg сероконверсия	8%	3%

\*р стойност спрямо ламивудин < 0,05

<sup>a</sup> пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен скор на Кнодел  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> първична крайна точка

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR анализ (LLOQ = 300 копия/ml)

**Резултати при лечение повече от 48 седмици:**

Лечението се прекратява, когато предварително поставените критерии за отговор постигнат или за 48 седмици, или през втората година на лечението. Критерии за отговор



са HBV вирусната супресия (HBV ДНК < 0,7 МЕq/ml чрез бДНК) и загубата на HBeAg (при HBeAg положителни пациенти) или ALT < 1,25 пъти спрямо ULN (при HBeAg отрицателни пациенти). Пациентите, при които е постигнат отговор от лечението, са проследявани допълнително за 24-седмичен период без лечение. Пациентите, които са отговорили на критериите за вирусологичен, но не и серологичен или биохимичен отговор, продължават сляпото лечение. На пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор, се предлага алтернативно лечение.

*Пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди:*

HBeAg положителни (проучване 022): лечението с ентекавир за период до 96 седмици ( $n = 354$ ) води до кумулативен отговор от порядъка на 80% по отношение на HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, 87% по отношение на нормализиране на ALT, 31% по отношение на HBeAg сероконверсията и 2% по отношение на HBsAg сероконверсия (5% по отношение на загубата на HBsAg). При ламивудин ( $n = 355$ ) степента на кумулативния отговор е 39% по отношение на HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, 79% по отношение на нормализиране на ALT, 26% по отношение на HBeAg сероконверсията и 2% по отношение на HBsAg сероконверсията (3% по отношение на загубата на HBsAg).

В края на лечението сред пациентите, продължили лечението над 52 седмици (средно 96 седмици), 81% от 243 пациенти, лекувани с ентекавир, и 39% от 164 пациенти, лекувани с ламивудин, имат HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, докато нормализиране на ALT ( $\leq 1$  пъти спрямо ULN) е наблюдавано при 79% от лекуваните с ентекавир пациенти и при 68% от лекуваните с ламивудин пациенти.

HBeAg отрицателни (проучване 027): лечението с ентекавир за период до 96 седмици ( $n = 325$ ) води до кумулативен отговор от порядъка на 94% по отношение на HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR и 89% по отношение на нормализиране на ALT спрямо 77% по отношение на HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR и 84% по отношение на нормализирането на ALT при пациентите, лекувани с ламивудин ( $n = 313$ ).

От 26 пациенти, лекувани с ентекавир, и 28 пациенти, лекувани с ламивудин, които са продължили лечението над 52 седмици (средно 96 седмици), 96% от пациентите, лекувани с ентекавир, и 64% от пациентите, лекувани с ламивудин, имат HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR в края на лечението. Нормализиране на ALT ( $\leq 1$  пъти спрямо ULN) е наблюдавано при 27% от лекуваните с ентекавир пациенти и 21% от лекуваните с ламивудин пациенти в края на лечението.

При пациентите, които са отговорили на определените в протокола критерии за отговор, този отговор е поддържан в рамките на 24-седмичния период на наблюдение след лечението при 75% (83/111) от отговорилите на лечението с ентекавир спрямо 73% (68/93) от отговорилите на лечението с ламивудин в проучване 022 и 46% (131/286) от отговорилите на лечението с ентекавир спрямо 31% (79/253) от отговорилите на лечението с ламивудин в проучване 027. В рамките на 48-седмичния период на наблюдение след лечението при съществен брой HBeAg негативни пациенти отговорът е нетраен.

Резултати от чернодробна биопсия: 57 пациенти от основните проучвания на пациенти, нелекувани с нуклеозиди, 022 (HBeAg положителни) и 027 (HBeAg отрицателни), които са включени в дългосрочно rollover проучване, са оценени за дългосрочни резултати по отношение на хистологията на черния дроб. Дозата ентекавир е 0,5 mg дневно в основните проучвания (средна експозиция – 85 седмици) и 1 mg дневно в rollover проучването (средна експозиция 177 седмици), а 51 пациенти в rollover проучването първоначално също са получавали ламивудин (средна продължителност – 29 седмици). От тези пациенти 55/57 (96%) показват хистологично подобреие, както беше определено преди (вж. по-горе), а 50/57 (88%) имат намаление  $\geq 1$  точка на скара за фиброза на Ishak. За пациенти с изходно  $\geq 2$  точки за фиброза на Ishak  $\geq 2$  25/43 (58%) имат намаление  $\geq 2$  точки. Всички (10/18) пациенти с напреднала фиброза или цироза на изходно ниво (скор за фиброза на Ishak 4 или 6) имат намаление  $\geq 1$  точка (средното намаляване от изходно ниво е 1,5 точки). По време на дългосрочната биопсия всички пациенти имат HBV ДНК < 300 копия/ml ( $n = 49$ ) (86%) и имат серумна ALT  $\leq 1$  път спрямо ULN. Всички 57 пациенти са останали



положителни за HBsAg.

**Ламивудин-рефрактерни пациенти:**

HBeAg положителни (проучване 026): лечението с ентекавир до 96 седмици (n = 141) води до кумулативен отговор от 30% по отношение на HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, 85% по отношение на нормализирането на ALT и 17% по отношение на HBeAg сероконверсия. От 77 пациенти, продължили лечението с ентекавир над 52 седмици (средно 96 седмици), 40% от пациентите имат HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, а 81% имат нормализиране на ALT ( $\leq$  1 пъти спрямо ULN) в края на лечението.

**Възраст/пол:**

Не са наблюдавани очевидни различия в ефикасността на ентекавир по отношение на пола ( $\approx$  25% жени, участвали в клиничните проучвания) или възрастта ( $\approx$  5% от пациентите са били на възраст  $>$  65 години).

**Дългосрочно последващо проучване**

Проучване 080 е рандомизирано, обсервационно отворено проучване фаза 4 за оценка на дългосрочните рискове от лечение с ентекавир (ETV, n = 6 216) или друг стандарт на лечение с HBV нуклеозидно (киселинно) лечение (без ETV) (n = 6 162), проведено в продължение на до 10 години при участници с хронична инфекция с HBV (CHB). Основните клинични резултати, оценени в проучването, като цяло са злокачествени новообразувания (съставно събитие на ХЦК и злокачествени новообразувания, които не включват ХЦК), прогресия на чернодробна болест, свързана с HBV, злокачествени новообразувания, които не включват ХЦК, ХЦК и смърт, включително смърт, свързана с черния дроб. В това проучване ETV не е свързан с повишен риск от злокачествени новообразувания в сравнение със случаите без ETV, както се оценява или от съставната краина точка на общите злокачествени новообразувания (ETV n = 331, неETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]), или индивидуалната краина точка на злокачествените неоплазми, които не включват ХЦК (ETV n = 95, без ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Съобщените събития за прогресия на чернодробна болест, свързана HBV и ХЦК са сравними както в групата с ETV, така и в групата без ETV. Най-често съобщаваното злокачествено заболяване както в групата на ETV, така и в групата без ETV е ХЦК, последван от стомашночревни злокачествени заболявания.

**Специални популации**

**Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване:** в проучване 048 191 пациенти с HBeAg положителна или отрицателна хронична HBV инфекция и данни за чернодробна декомпенсация, дефинирана като 7 или по-висок СТР скор, са приемали по 1 mg ентекавир веднъж дневно или адефовир дипивоксил по 10 mg веднъж дневно. Пациентите са или нелекувани за HBV, или са такива с предварително лечение (изключва се предварително лечение с ентекавир, адефовир дипивоксил или тенофовир дизопроксил фумарат). На изходно ниво пациентите са със среден СТР скор 8,59, а 26% от тях са СТР клас C.

Средното изходно ниво на скора за Модел за краен стадий на чернодробно заболяване (Model for End-stage Liver Disease, MELD) е 16,23. Средната стойност на серумната HBV ДНК чрез PCR е  $7,83 \log_{10}$  копия/ml, а средната стойност на серумната ALT е 100 U/l; 54% от пациентите са HBeAg положителни, а 35% от пациентите са имали LVDr замени на изходното ниво. Ентекавир е показал превъзходство над адефовир дипивоксил в първичната краина точка за ефикасност със средна промяна на серумната HBV ДНК чрез PCR през седмица 24 спрямо изходно ниво. В таблицата са показани резултати от избрани краини точки в проучването за седмица 24 и 48.

	Седмица 24		Седмица 48	
	ETV 1 mg веднъж дневно	Адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно	ETV 1 mg веднъж дневно	Адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно

РЕПУБЛИКА БЪЛАГАРИЯ • Агенция по лекарства

n	100	91	100	91
<b>HBV ДНК<sup>a</sup></b>				
Неустановим процент (< 300 копия/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
I)				
Средна промяна спрямо изходно ниво ( $\log_{10}$ копия/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
II)				
Стабилен или подобрен СТР скор <sup>d</sup>	66%	71%	61%	67%
MELD скор				
Средна промяна спрямо изходно ниво <sup>e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
III)				
HBsAg загуба <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
<b>Нормализиране на:</b> <sup>f</sup>				
ALT ( $\leq 1 \times$ ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Албумин ( $\geq 1 \times$ LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Билирубин ( $\leq 1 \times$ ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Протромбиново време ( $\leq 1 \times$ ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR анализ (LLOQ = 300 копия/ml).

<sup>b</sup> NC = F (незавършили = неуспех), което означава прекратяване на терапията преди седмицата за анализ, включително причини като смърт, липса на ефикасност, нежелано събитие, непридържане към терапията/липса на проследяване се считат за неуспех (напр. HBV ДНК  $\geq 300$  копия/ml)

<sup>c</sup> NC = M (незавършили = липсващи)

<sup>d</sup> Дефинирано като намаление или липса на промяна в сравнение с изходното ниво на СТР скор.

<sup>e</sup> Средният изходен MELD скор е 17,1 за ETV и 15,3 за адевовир дипивоксил.

<sup>f</sup> Знаменателят са пациенти с отклонения в стойностите на изходно ниво.

\*p < 0,05

ULN = горна граница на нормата, LLN = долната граница на нормата.

Времето до появата на ХЦК или смърт (което е настъпило първо) е сравнимо в двете групи на лечение; в хода на проучването кумулативната смъртна честота е 23% (23/102) и 33% (29/89) за пациентите, лекувани съответно с ентекавир и адевовир дипивоксил, а кумулативната честота на ХЦК в хода на проучването е била 12% (12/102) и 20% (18/89) за пациентите, лекувани съответно с ентекавир и адевовир дипивоксил.

За пациенти с LVD<sub>r</sub> замени на изходно ниво процентът от пациенти с HBV ДНК  $< 300$  копия/ml е 44% за ентекавир и 20% за адевовир през седмица 24 и 50% за ентекавир и 17% за адевовир през седмица 48.

**HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават съпътстваща HAART:** проучване 038 включва 67 HBeAg положителни пациенти и 1 HBeAg отрицателен пациент, едновременно инфицирани с HIV. Пациентите са със стабилен контрол по отношение на HIV (HIV РНК  $< 400$  копия/ml) с повтаряща се HBV виреция при ламивудин-съдържаща HAART схема. Схемите на HAART не включват емтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. На изходно ниво лекуваните с ентекавир пациенти са със средна продължителност на по-ранното лечение с ламивудин от 4,8 години и среден брой на CD4 от 494 клетки/mm<sup>3</sup> (само 5 участници с брой на CD4  $< 200$  клетки/mm<sup>3</sup>). Пациентите са продължили схемата си на лечение с ламивудин, като заедно с това са разпределени да приемат или ентекавир по 1mg веднъж дневно (n = 51), или плацебо (n = 17) за 24 седмици, последвани от допълнителни 24 седмици, през които всички приемат ентекавир. Участват 24-те пациенти, приемали плацебо, да приемат ентекавир (-3,65 спрямо нарастване с  $0,11 \log_{10}$  копия/ml). При пациентите, първоначално разпределени да приемат ентекавир, редукцията на HBV ДНК през седмица 48 е -4,29 лог<sub>10</sub>.



копия/ml, нормализиране на ALT настъпва при 37% от пациентите с изходни отклонения в стойностите на ALT и при нито един не е постигната HBeAg сероконверсия.

*HIV/HBV коинфектирани пациенти, които не получават съпътстващо HAART:* ентекавир не е оценяван при HIV/HBV коинфектирани пациенти, които не получават едновременно ефективно лечение за HIV. Намаляване на HIV РНК е съобщено при HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават монотерапия с ентекавир без HAART. В някои случаи е наблюдавана селекция на HIV вариант M184V, което има отношение към избора на схеми на HAART, които пациентите могат да приемат в бъдеще. Следователно ентекавир не трябва да се използва при тези условия поради възможност от развитие на HIV резистентност (вж. точка 4.4).

*Пациенти с чернодробна трансплантиация:* безопасността и ефикасността на ентекавир 1 mg веднъж дневно са оценени в проучване с едно рамо при 65 пациенти с чернодробна трансплантиация поради усложнения, предизвикани от хроничната HBV инфекция, и с HBV ДНК < 172 IU/ml (приблизително 1000 копия/ml) към момента на трансплантиацията. Популацията в проучването е 82% мъже, 39% бели и 37% азиатци на средна възраст 49 години; 89% от пациентите са с HBeAg отрицателно заболяване към момента на трансплантиацията. От 61 пациенти, оценявани за ефикасност (приемали ентекавир поне един месец), 60 са получавали също хепатит B имулогlobулин (HBIG) като част от пост-транспланционен режим за профилактика. 49 от 60-те пациенти са получавали HBIG лечение повече от 6 месеца. През седмица 72 след трансплантиацията при никой от проследяваните 55 пациенти няма вирусологичен рецидив на HBV [определен като HBV ДНК ≥ 50 IU/ml (приблизително 300 копия/ml)] и няма съобщения за вирусологичен рецидив при оценяването на останалите 6 пациенти. При всички 61 пациенти HBsAg изчезва след трансплантиацията и двама от тях на по-късен етап стават HBsAg положителни, въпреки че поддържат неустановима HBV ДНК (< 6 IU/ml). Честотата и произходът на нежеланите събития, наблюдавани в това проучване, са в съответствие с тези, очаквани при пациенти с чернодробна трансплантиация и с известния профил на безопасност на ентекавир.

*Педиатрична популация:* Проучване 189 е проучване за ефикасност и безопасност на ентекавир при 180 нелекувани с нуклеозиди деца и юноши на възраст от 2 до < 18 години с HBeAg положителна хронична инфекция с хепатит B, компенсирано чернодробно заболяване и повишени нива на ALT. Пациентите в проучването са рандомизирани (2:1) да получават сляпо лечение с ентекавир по 0,015 mg/kg до 0,5 mg дневно (N = 120) или плацебо (N = 60). Рандомизирането е стратифицирано по възрастови групи (от 2 до 6 години; > 6 до 12 години и > 12 до < 18 години). Изходните демографски характеристики и тези на HBV заболяването са сравними между двете рамена на лечение и между възрастовите кохорти. Средната HBV ДНК е  $8,1 \log_{10}$  IU/ml, а средната стойност на ALT е 103 U/l за популацията в проучването в началото на проучването. В таблицата по-долу са показани резултати за основните крайни точки за ефикасност през седмица 48 и 96.

	Ентекавир		Плацебо*
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48
•	120	120	60
HBV ДНК < 50 IU/ml и HBeAg сероконверсия <sup>a</sup>	24,2%	35,8%	3,3%
HBV ДНК < 50 IU/ml <sup>a</sup>	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg сероконверсия <sup>a</sup>	24,2%	36,7%	10,0%
Нормализиране на ALT <sup>a</sup>	67,5%	81,7%	
HBV ДНК < 50 IU/ml <sup>a</sup>			



Изходно ниво на HBV ДНК < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Изходно ниво на HBV ДНК ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC = F (незавършили = неуспех)

\* Пациентите, рандомизирани на плацебо, които не са имали HBe serokонверсия до седмица 48, за втората година от проучването са преминали в отворено проучване на ентекавир; по тази причина сравнителни данни от рандомизирано проучване са налични само до седмица 48.

Оценката за резистентност при педиатричната популация се основава на данни при нелекувани преди това с нуклеозиди HBeAg положителни педиатрични пациенти с хронична HBV инфекция в две продължаващи клинични проучвания (028 и 189). Двете проучвания предоставят данни за резистентност при 183 пациенти, лекувани и проследявани през година 1 и на 180 пациенти, лекувани и проследявани през година 2. Направени са генотипни оценки на всички пациенти с налични преби с вирусологичен пробив през седмица 96 или HBV ДНК ≥ 50 IU/ml на седмица 48 или седмица 96. През година 2 е открита генотипна резистентност към ETV при 2 пациенти (1,1% кумулативна вероятност за поява на резистентност през година 2).

**Клинична резистентност при възрастни:** пациенти от клинични проучвания, които първоначално са били лекувани с ентекавир 0,5 mg (нелекувани с нуклеозиди) или 1,0 mg (ламивудин-рефрактерни) с PCR HBV ДНК измерване по време на лечението на или след седмица 24, са проследявани за поява на резистентност.

До седмица 240 от изследванията при пациенти, които до този момент не са били лекувани с нуклеозиди, генотипни данни за ETVr замени при rtT184, rtS202 или rtM250 са идентифицирани при 3-ма от пациентите, лекувани с ентекавир, при 2-ма от които е наблюдаван вирусологичен пробив (вж. таблицата). Тези замени са наблюдавани само в присъствие на LVD<sup>c</sup> замени (rtM204V и rtL180M).

Поява на генотипна резистентност към ентекавир до година 5, проучвания при нелекувани					
	Година 1	Година 2	Година 3 <sup>a</sup>	Година 4 <sup>a</sup>	Година 5 <sup>a</sup>
Пациенти, лекувани и проследявани за <sup>b</sup> резистентност	663	278	149	121	108
<b>Пациенти през определена година</b>					
– появяваща се генотипна ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
– генотипна ETVr <sup>c</sup> с вирусологичен <sup>d</sup> пробив	1	0	1	0	0
<b>Кумулативна вероятност от:</b>					
– появяваща се генотипна ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
– генотипна ETVr <sup>c</sup> с вирусологичен <sup>d</sup> пробив	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Резултатите отразяват използването на ентекавир в доза по 1 mg при 147 от 149 пациенти през година 3 и при всички пациенти през години 4 и 5 и на лечение с комбинация ентекавир-ламивудин (последвано от дългосрочно лечение с ентекавир) за средно 20 седмици при 130 от 149 пациенти през година 3 и за 1 седмица за 1 от 121 пациенти през година 4 в rollover проучване.

<sup>b</sup> Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58

(година 1) след седмица 58 до седмица 102 (година 2), след седмица 102 до седмица 156 (година 3),  
след седмица 156 до седмица 204 (година 4) или след седмица 204 до седмица 252 (година 5).

<sup>c</sup> Пациентите също имат LVD<sup>c</sup> замени.

<sup>d</sup> ≥1 log<sub>10</sub> нарастване над надир в HBV DNA чрез PCR, потвърдено с последващи измервания и в точката в края на времевия прозорец.



ETVr замени (в допълнение към LVD<sub>r</sub> замените rtM204V/I ± rtL180M) са наблюдавани на изходно ниво при изолати от 10/187 (5%) ламивудин-рефрактерни пациенти, лекувани с ентекавир и проследявани за резистентност, което показва, че преди лечение с ламивудин тези резистентни замени могат да се селектират и че те могат да съществуват при ниска честота преди лечение с ентекавир. До седмица 240 при 3-ма от 10 пациенти е наблюдан вирусологичен пробив ( $\geq 1 \log_{10}$  нарастване над надир). Появата на резистентност към ентекавир при проучванията за рефрактерност към ламивудин до седмица 240 е обобщена в таблицата.

Генотипна резистентност към ентекавир до година 5, проучвания при ламивудин-рефрактерни пациенти					
	Година 1	Година 2	Година 3 <sup>a</sup>	Година 4 <sup>a</sup>	Година 5 <sup>a</sup>
Пациенти, лекувани и <sup>b</sup> проследявани за резистентност	187	146	80	52	33
<b>Пациенти през определена година с:</b>					
– появяваща се генотипна ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
– генотипна ETVr <sup>c</sup> <sup>d</sup> вирусологичен пробив	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Кумулативна вероятност от:</b>					
– появяваща се генотипна ETVr <sup>c</sup>	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
– генотипна ETVr <sup>c</sup> <sup>d</sup> вирусологичен пробив	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Резултатите отразяват прилагането на лечение с комбинация ентекавир-ламивудин (последвано от дългосрочно лечение с ентекавир) за средно 13 седмици при 48 от 80 пациенти през година 3, средно 38 седмици при 10 от 52 пациенти през година 4 и за 16 седмици при 1 от 33 пациенти през година 5 от rollover проучване.

<sup>b</sup> Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (година 1), след седмица 58 до седмица 102 (година 2), след седмица 102 до седмица 156 (година 3), след седмица 156 до

седмица 204 (година 4) или след седмица 204 до седмица 252 (година 5).

<sup>c</sup> Пациентите също имат LVD<sub>r</sub> замени.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  нарастване над надир в HBV ДНК чрез PCR, потвърдено с последващи измервания или в точката в края на времевия прозорец.

<sup>e</sup> ETVr, която се появява през която и да е година; вирусологичен пробив в определена година.

Сред резистентните към ламивудин пациенти с изходна HBV ДНК  $<107 \log_{10}$  копия/ml, 64% (9/14) са постигнали HBV ДНК  $<300$  копия/ml през седмица 48. Тези 14 пациенти са имали по-нисък процент на генотипна резистентност към ентекавир (кумулативна вероятност 18,8 % по време на 5-годишното проследяване) от общата популация на изследването (вж. таблицата). Също така, резистентни към ламивудин пациенти, които са постигнали HBV ДНК  $<104 \log_{10}$  копия/ml чрез PCR на 24-та седмица, са имали по-нисък процент на резистентност от тези, които не са (5-годишна кумулативна вероятност 17,6% [n = 50] спрямо съответно 60,5% [n = 135]).

Интегриран анализ на фази 2 и 3 клинични проучвания: При интегриран анализ на данни от 17 клинични проучвания фаза 2 и 3, при 5 от 146 пациенти (3,4%) по време на лечението с ентекавир е открит неочакван заместител rtA181C, свързан с резистентност към ентекавир. Това заместване се открива само в присъствието на свързани



с резистентност към ламивудин заместители rL180M плюс rM204V.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** ентекавир се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа. Абсолютната бионаличност не е определена. Въз основа на отделеното с урината непроменено лекарство бионаличността е най-малко 70%. Съществува пропорционално на дозата повишаване на стойностите на  $C_{max}$  и AUC след многократно приложение на дози от 0,1 до 1 mg. Стабилно състояние се достига в рамките на 6 – 10 дни след приложението веднъж дневно при  $\approx$  2 пъти акумулиране. Стойностите на  $C_{max}$  и  $C_{min}$  при стабилно състояние са съответно 4,2 и 0,3 ng/ml при доза от 0,5 mg, и съответно 8,2 и 0,5 ng/ml при доза от 1 mg. Таблетките и пероралният разтвор са биоеквивалентни при здрави индивиди, поради което двете форми могат да се използват като взаимозаменяими.

Приложението на 0,5 mg ентекавир със стандартна храна с високо съдържание на мазнини (945 kcal, 54,6 g мазнини) или лека храна (379 kcal, 8,2 g мазнини) води до минимално забавяне на абсорбцията (1 – 1,5 часа при богатата на мазнини храна спрямо 0,75 при постната), понижение на  $C_{max}$  с 44 – 46% и понижение на AUC с 18 – 20%. По-ниските стойности на  $C_{max}$  и AUC при прием с храна не се считат за клинично значими при пациентите, нелекувани преди това с нуклеозиди, но може да повлияе на ефикасността при ламивудин-рефрактерните пациенти (вж. точка 4.2).

**Разпределение:** определеният обем на разпределение на ентекавир надхвърля общото количество на водата в организма. Свързването на протеините с човешкия серумен протеин *in vitro* е  $\approx$  13%.

**Биотрансформация:** ентекавир не е субстрат, инхибитор или индуктор на CYP450 ензимната система. След приложение на  $^{14}C$ -ентекавир не са наблюдавани метаболити на оксидация или ацетилиране и малки количества от фаза II метаболитите и глюкороновите и сулфатните конюгати.

**Елиминиране:** ентекавир се елиминира предимно през бъбреците с урината, където при стабилно състояние около 75% от дозата се отделя като непроменено лекарство. Бъбречният клирънс не зависи от дозата и варира между 360 – 471 ml/min, което показва, че ентекавир се подлага както на гломерулна филтрация, така и на нетна тубулна секреция. След достижането на пикови нива плазмените концентрации на ентекавир намаляват биекспоненциално, като крайният елиминационен полуживот е  $\approx$  128 – 149 часа. Наблюдаваният акумулационен индекс е  $\approx$  2 пъти при прием веднъж дневно, което предполага един ефективен акумулационен полуживот от около 24 часа.

**Чернодробно увреждане:** фармакокинетичните параметри при пациенти с умерено до тежко чернодробно нарушение са подобни на тези при пациентите с нормална чернодробна функция.

**Бъбречно увреждане:** клирънсът на ентекавир намалява с понижението на креатининовия клирънс. При 4-часова хемодиализа се отделя  $\approx$  13% от дозата и 0,3% с помощта на ПАПД. В таблицата по-долу са представени фармакокинетичните параметри на ентекавир след приложение на еднократна доза от 1 mg (при пациенти без хронична инфекция с хепатит B):

### Изходно ниво на креатининовия клирънс (ml/min)

Без > 80	Леко > 50;	Умерено 30 – 50	Тежко 20 –	Тежко 20 –



	$\leq 80$ (n = 6)	$< 30$ (n = 6)	лекувано с лекувано с лекувано с (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·h /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)

**Пациенти след чернодробна трансплантация:** експозицията на ентекавир при HBV инфектирани пациенти с чернодробна трансплантация, които приемат установени дози циклоспорин А или такролимус (n = 9) е  $\approx 2$  пъти по-висока спрямо експозицията при здрави индивиди с нормална бъбреchnа функция. Изменението на бъбреchnата функция допринася за повишаването на експозицията на ентекавир при тези пациенти (вж. точка 4.4).

**Пол:** AUC е 14% по-висока при жените в сравнение с мъжете поради различията в бъбреchnата функция и теглото. След корекция на различията по отношение на креатининовия клирънс и телесното тегло не се наблюдават различия в експозицията между индивидите от мъжки и женски пол.

**Старческа възраст:** влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на ентекавир е оценено чрез сравнение на индивиди в старческа възраст в диапазона 65 – 83 години (средна възраст при жените – 69 години, а при мъжете – 74 години) с млади индивиди на възраст 20 – 40 години (средна възраст при жените – 29 години, а при мъжете – 25 години). AUC е 29% по-висока при индивидите в старческа възраст в сравнение с младите основно поради различията в бъбреchnата функция и теглото. След корекция на различията по отношение на креатининовия клирънс и телесното тегло индивидите в старческа възраст са показали 12,5% по-висока AUC в сравнение с младите индивиди. Популационният фармакокинетичен анализ, който обхваща пациенти на възраст 16 – 75 години, не определя възрастта като значим фактор, който влияе на фармакокинетиката на ентекавир.

**Rasa:** популационният фармакокинетичен анализ не определя расата като значим фактор, който влияе на фармакокинетиката на ентекавир. Но изводите може да бъдат направени само за представителите на бялата и азиатската група, тъй като има съвсем малко индивиди от други категории.

**Педиатрична популация:** фармакокинетиката на ентекавир в стабилно състояние е оценена (проучване 028) при 24 нелекувани с нуклеозиди HBeAg положителни педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с компенсирано чернодробно заболяване. Експозицията на ентекавир при нелекувани с нуклеозиди пациенти, които получават веднъж дневно дози ентекавир по 0,015 mg/kg до максимална доза от 0,5 mg, е сходна с експозицията, достигната при възрастни, които получават по 0,5 mg веднъж дневно.  $C_{max}$ , AUC (0 – 24) и  $C_{min}$  при тези пациенти са съответно 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml и 0,28 ng/ml.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с многократно приложение при кучета е наблюдавано



обратимо периваскуларно възпаление на централната нервна система при установени неефективни дози, които съответстват на 19 и 10 пъти по-високи експозиции от тези при хората (при съответно 0,5 и 1 mg). Тези резултати не са наблюдавани при проучвания с многократни дози при други видове, включително маймуни, приемали ентекавир ежедневно в продължение на 1 година при експозиции  $\geq$  100 пъти спрямо тези при хората.

При репродуктивни токсикологични проучвания, в които животни са приемали ентекавир до 4 седмици, няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки или женски плъхове при високи експозиции. Промени в тестисите (дегенерация на семенните каналчета) са установени при токсикологични проучвания с многократни дози при гризачи и кучета при експозиции  $\geq$  26 пъти спрямо тези при хората. При едногодишно проучване при маймуни не са установени промени в тестисите.

При бременни плъхове и зайци, приемали ентекавир, не е установено значително ниво на ембриотоксичност и токсичност за майката, която съответства на експозиции  $\geq$  21 пъти спрямо тези при хората. При плъховете при високи експозиции е наблюдавана токсичност за майката, ембрио-фетална токсичност (резорбции), по-ниско телесно тегло на плода, опашни и вертебрални малформации, намалена осификация (вертебрална, стернална и в областта на фалангите), както и допълнителни лумбални прешлени и ребра. При зайците при високи експозиции е наблюдавана ембрио-фетална токсичност (резорбции), намалена осификация (хиоидна) и повищена честота на появя на 13-то ребро. При пери-постнатално проучване при плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху потомството. В отделно проучване, където ентекавир е приложен при бременни плъхове с лактация в доза от 10 mg/kg, е установено както преминаването на ентекавир в плода, така и отделянето му в млякото. При прилагане на ентекавир от 4-ия до 80-ия ден след раждане при млади плъхове се отбелязва умерено понижена реакция на стряскащи шумове през периода на възстановяване (от 110 до 114 ден след раждането), но не и през периода на прилагане при стойности на AUC  $\geq$  92 пъти по-високи от колкото при хора, които приемат доза от 0,5 mg или еквивалентна педиатрична доза. Като се има предвид границата на експозицията, е малко вероятно този резултат да има клинично значение.

Няма данни за генотоксичност при микробния тест за мутагенност на Ames при оценка на генните мутации в клетки от бозайници и на трансформационния анализ при ембрионални клетки от сирийски хамстер. Резултатите от микронуклеарното проучване и проучването върху репликацията на ДНК при плъхове също са отрицателни. Ентекавир е показал кластогенност при човешки лимфоцитни култури при значително по-високи концентрации от тези, достигнати при клинично приложение.

Двугодишни карциногенни проучвания: при мъжки мишки е наблюдавано повишаване честотата на белодробни тумори при експозиции  $\geq$  4 и  $\geq$  2 пъти спрямо тези при хора при съответно 0,5 mg и 1 mg. Развитието на тумори е предшествано от появата на пневмоцитна пролиферация в белите дробове, което не е наблюдавано при плъхове, кучета или маймуни, и това показва, че ключовото събитие, наблюдавано при развитието на белодробен тумор при мишки, е вероятно видова специфичност. Повищена честота на други тумори, включително мозъчни глиоми при мъжки и женски плъхове, чернодробни карциноми при мъжки мишки, доброкачествени васкуларни тумори при женски мишки, както и чернодробни аденоами и карциноми при женски плъхове са наблюдавани само при високи доживотни експозиции. Освен това не биха могли да се определят точно нивата, при които няма ефект. Прогностичното значение на тези резултати при човека не е известно. Относно клинични данни вижте точка 5.1.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката:

Лактозаmonoхидрат



микрокристална целулоза, (E460)

Кросповидон (тип Б) (E1202)

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка Opadry white YS-1-7003 съдържаща:

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза (E464)

Макрогол 400 (E1521)

Полисорбат 80 (E433)

## 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

## 6.3 Срок на годност

2 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ориентиран полиамид (oPA) /алуминий (Al) /поливинилхлорид (PVC) – алуминиеви блистери

Опаковки: 30 или 90 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy

102 37, Prague 10

Чешка република

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20170204

## 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване 11.06.2017

Дата на последно подновяване: 25.01.2023



**ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08.05.2024 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уеб сайта на Изпълнителна агенция по лекарствата [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

