

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Pharmascience International Ltd 0,5 mg филмирани таблетки

Ентекавир Pharmascience International Ltd 1 mg филмирани таблетки

Entecavir Pharmascience International Ltd 0.5 mg film-coated tablets

Entecavir Pharmascience International Ltd 1 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Изв. № ..... 20180092 / 93

Решение № BG/МА/МР- 60744-5

01-11-2022

Одобрение № ..... /.....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg ентекавир (entecavir) (като монохидрат (as monohydrate))

Всяка таблетка съдържа 1 mg ентекавир (entecavir) (като монохидрат (as monohydrate))

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 0,5 mg съдържа 92 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Всяка таблетка от 1 mg съдържа 184 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла до почти бяла таблетка с триъгълна форма, 0,826 x 0,856 cm, вдлъбнато релефно означение "ENT" от едната страна и "0.5" от другата страна.

Розова таблетка с триъгълна форма, 1,05 x 1,09 cm, вдлъбнато релефно означение "ENT" от едната страна и "1" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Показания при възрастни

Лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) (виж 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)

за компенсирано и 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, които досега не са лекувани с нуклеозиди, на възраст от 2 до < 18 години с компенсирано чернодробно заболяване, които имат данни за активна вирусна репликация и персистиращо повишение на серумните нива на аланин аминотрансферазата (ALT) или хистологични данни за умерено до тежко възпаление.



и/или фиброза. По отношение на решението за започване на лечение при педиатрични пациенти, вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар, имащ опит с лечението на хепатит В инфекцията.

##### Дозировка

##### *Компенсирано чернодробно заболяване*

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

*Рефрактерни на ламивудин пациенти* (например с данни за вiremия по време на лечението с ламивудин или наличието на мутации, обуславящи ламивудиновата резистентност [LVD<sub>r</sub>] (вж. точки 4.4 и 5.1): препоръчаната доза при възрастни е 1 mg веднъж дневно, който трябва да се приема на празен стомах (повече от 2 часа преди и повече от 2 часа след хранене) (вж. точки 5.2). При наличие на LVD<sub>r</sub> мутации, комбинираната употреба на ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир), следва да се предпочита пред лечението с ентекавир като монотерапия (вж. точка 4.4.).

##### *Декомпенсирано чернодробно заболяване*

Препоръчителната доза при възрастни пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е 1 mg веднъж дневно, приета на празен стомах (повече от 2 часа преди и повече от 2 часа след храна) (вж. точка 5.2). За пациенти с ламивудин-рефрактерен хепатит В, вижте точки 4.4 и 5.1.

##### *Продължителност на лечението*

Препоръчителната доза при възрастни пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е 1 mg веднъж дневно, приета на празен стомах (повече от 2 часа преди и повече от 2 часа след храна) (вж. точка 5.2). За пациенти с ламивудин-рефрактерен 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 трябва 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 проби 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 трябва 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 преценка на лечението, с оглед потвърждаване на неговата целесъобразност при пациента.

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

##### *Педиатрична популация*

За подходящата дозировка при педиатричната популация са налични филмирани таблетки Ентекавир Pharmascience International Ltd 0,5 mg и могат да бъдат на разположение дози под 0,5 mg на перорален разтвор.

Решението за лечение при педиатрични пациенти трябва 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 ползата 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 трябва да бъдат трайно повишени в продължение най-малко на 6 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 0,5 mg или 10 ml (0,5 mg) перорален разтвор, със или без храна. Пероралният разтвор трябва да бъде прилаган при пациенти с телесно тегло по-малко от 32,6 kg.

*Продължителност на лечението при педиатрични пациенти*

Оптималната продължителност на лечението не е известна. 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 неоткриваема HBV ДНК и HBeAg сероконверсия (липса на HBeAg и наличието на анти-HBe в две последователни серумни проби с интервал между тях най-малко 3-6 месеца) или до появата на HBs сероконверсия или загуба на ефикасност. Серумните 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 (виж препоръчвана доза при бъбречни нарушения и точка 5.2).

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

*Бъбречно увреждане:* клирънс на ентекавир намалява с намаляване на креатининовия клирънс (вж. точка 5.2). Коригиране на дозата се налага при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, включително и такива на хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD). 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, също показан в таблицата. Предлаганите корекции на дозата се основават на екстраполация от ограничени данни и тяхната безопасност и ефективност не са оценявани клинично. Поради тази причина, вирусологичният отговор трябва да се следи внимателно.

Креатининов клирънс (ml/min)	Доза Ентекавир Pharmascience International Ltd *	
	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 CAPD**	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 72 часа

\* за дози < 0,5 mg Ентекавир се препоръчва перорален разтвор.

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

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

#### Начин на приложение

Ентекавир Pharmascience International Ltd трябва да се приема перорално.

#### **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 нарушение:* 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 и 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 концентрациите на серумния билирубин или чернодробна декомпенсация. Пациентите с напреднало чернодробно заболяване или цироза може да бъдат с повишен риск 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). Появяващите 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 тези екзацербации се наблюдават най-често 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 възобнови.



*Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване:* при пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, по специално при тези с Child-Turcotte-Pugh (СТР) клас С заболяване, е наблюдавана по-висока честота на чернодробни нежелани събития (независимо от причинността), в сравнение с честотата при пациентите с компенсирани чернодробна функция. Също така, пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване са изложени на по-висок риск от лактатна ацидоза и на специфични ренални нежелани събития като хепаторенален синдром. Затова при тази популация пациенти клиничните и лабораторни параметри трябва да бъдат следени внимателно (вж. също точки 4.8 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 аналози. Тъй като ентекавир е нуклеозиден аналог, този риск не може да бъде изключен. Лечението с нуклеозидни аналози трябва да бъде преустановено при появата на бързо покачване нивата на аминотрансферазите, прогресивна хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Доброкачествени симптоми от страна на храносмилането, като гадене, повръщане и коремни болки, може 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 серумни нива на лактат. Необходимо е повишено внимание при предписването на нуклеозидни аналози при всеки пациент (особено жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други рискови фактори за чернодробно заболяване. Тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани.

За разграничаване на повишаването на аминотрансферазите като отговор на лечението, ст повишаването потенциално свързано с лактатна ацидоза, лекарят трябва да се увери, че промените в ALT са свързани с подобрението на другите лабораторни маркери при хроничния хепатит В.

*Резистентност и специални предупреждения за ламивудин-рефрактърни пациенти:* мутациите в HBV полимеразата, които кодират замени, определящи ламивудинова резистентност, могат да доведат до последващо възникване на вторични замени, включително такива свързани с резистентност към ентекавир (ETVr). При малък процент от ламивудин-рефрактърните пациенти е установена резистентност към ентекавир (ETVr), свързана със заместване при остатъците rtT184, rtS202 или rtM250. Пациенти с ламивудин-резистентен HBV са с по-висок риск 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-рефрактърните проучвания е съответно 6%, 15%, 36%, 47% и 51%. Вирусологичният отговор трябва често да се проследява при ламивудин-рефрактърните популации 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 стартиране 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 лечението с ентекавир като монотерапия.

Съществуващ по-рано ламивудин-резистентен HBV се асоциира с по-висок риск за последваща резистентност към ентекавир, независимо от степента на чернодробното заболяване; при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, вирусологичния пробив може да бъде асоцииран със сериозни клинични усложнения на основното чернодробно заболяване. Затова при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване и ламивудин-резистентен HBV, трябва да се обсъди комбинация от ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир), като предпочитана пред монотерапията с ентекавир.



*Педиатрична популация:* Наблюдаван е по-нисък вирусологичен отговор (HBV ДНК < 50 IU/ml) при педиатрични пациенти с изходна стойност 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 риск за детето (напр. резистентност). Тъй като някои педиатрични пациенти може да се нуждаят от продължително или дори за цял живот 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 с чернодробна трансплантация, приемащи циклоспорин или такролимус (вж. точка 5.2).

*Пациенти, ко инфектирани с хепатит С или D:* няма данни относно ефикасността на ентекавир при пациенти, едновременно инфектирани с вируса на хепатит С 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 HIV лечение. Поява на HIV резистентност е наблюдавана, когато ентекавир е използван за лечение на хронична хепатит В инфекция при пациенти с HIV инфекция, които не са получавали високо активна антиретровирусна терапия (HAART) (вж. точка 5.1). Следователно, лечение с ентекавир не трябва да се прилага 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 нисък брой CD4 клетки (< 200 клетки/mm<sup>3</sup>).

*Обобщение:* пациентите трябва да бъдат предупредени, че при лечението с ентекавир не е доказано намаляване на риска от предаване на HBV, което налага продължаване на съответните предпазни мерки.

*Лактоза:* този лекарствен продукт съдържа 92 mg лактоза във всеки 0,5 mg от дневната доза или 184 mg лактоза във всеки 1 mg от дневната доза.

Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Пероралният разтвор Ентекавир не съдържа лактоза и може да се приема от такива 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 бъбречната 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 бъбречната функция, не са проучени. Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани 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 Р450 (СУР450) (вж. точка 5.2). Ето защо, не се очакват медиации от СУР450 лекарствени взаимодействия.

#### 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 плода не са известни, жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

*Бременност:* няма достатъчно данни от употребата на ентекавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ентекавир Pharmascience International Ltd не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост. Няма данни относно ефекта на ентекавир върху предаването на HBV от майката на новороденото. Ето защо, е необходимо предприемането на съответни мерки за предотвратяване на придобиване 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 Pharmascience International Ltd.

*Фертилитет:* Токсикологични проучвания при животни, получавали 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 провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяност, умора и сънливост са чести странични лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността 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 екзацербация на хепатита по време на и след прекратяването на терапията с ентекавир (вж. точка 4.4 и с. *Описание на избрани нежелани реакции*).

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

Оценката на нежеланите реакции е направена въз основа на постмаркетингово проучване и четири клинични проучвания, при които 1 720 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 бил сравним за ентекавир 0,5 mg дневно (679 пациенти, нелекувани с нуклеозиди HBeAg положителни или отрицателни пациенти лекувани средно 53 седмици), ентекавир 1 mg дневно (183 ламивудин-рефрактерни пациенти лекувани средно 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. Класификацията по отношение на честотата е следната: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$ );





000 до <1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<i>Нарушения в имунната система:</i>	редки: анафилактична реакция
<i>Психични нарушения:</i>	чести: безсъние
<i>Нарушения на нервната система:</i>	чести: главоболие, замаяност, сомнолентност
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	чести: повръщане, диария, гадене, диспепсия
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	чести: увеличени трансаминази
<i>Нарушения на кожата и одкожната тъкан:</i>	нечести: обрив, алопеция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	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 е показало никакви нови данни относно профила на безопасност.

#### *с. 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 изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности заедно с общия билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на албумин < 2,5 g/dl са наблюдавани при <1% от пациентите, нива на амилаза > 3 пъти спрямо изходните стойности при 2%, нива на липаза > 3 пъти спрямо изходните стойности при 11% и тромбоцити < 50 000/mm<sup>3</sup> при < 1%.

В клинични проучвания с ламивудин-рефрактерни пациенти, 4% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности са наблюдавани при 2% от пациентите, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 18% и тромбоцити < 50 000/mm<sup>3</sup> при < 1%.

Екзацербации по време на лечението: в проучвания при нелекувани преди това с нуклеозиди пациенти, по време на лечението, повишаване на ALT > 10 пъти спрямо горната граница на нормата и > 2 спрямо изходните стойности, е наблюдавано при 2% от пациентите лекувани с ентекавир, спрямо 4% от пациентите лекувани с ламивудин. В проучвания при ламивудин-рефрактерни пациенти, по време на лечението, повишаване на ALT > 10 пъти спрямо горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 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  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  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). В 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 горната граница на нормата и  $> 2$  пъти спрямо изходните стойности [минималната изходна или последна 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 с повишаване на ALT се наблюдават при HBeAg отрицателни пациенти. В 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 не е наблюдавано повишаване на ALT в периода на проследяване след спиране на лечението.

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

#### *d. 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 на безопасност и точка 5.1) със следното изключение при педиатричните пациенти:

- много чести нежелани реакции: неутропения.

#### *e. Други специални популации*

Опит при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: профилът на безопасност на ентекавир при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване е оценяван в рандомизирано отворено сравнително проучване, в което пациентите са получавали лечение с ентекавир 1 mg дневно ( $n=102$ ) или адефовир дипивоксил 10 mg дневно ( $n=89$ ) (проучване 048). Във връзка с нежеланите реакции отбелязани в точка b. Табличен преглед на нежеланите реакции, допълнително една нежелана реакция [намалване на бикарбонат в кръвта (2 %)] е наблюдавана при пациентите в групата на 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 (HCC) е 12 % (12/102). Сериозните нежелани събития са основно чернодробно-свързани, с кумулативна честота от 69 %. Пациенти с висок СТР скор на изходно ниво са изложени на по-висок риск от сериозни нежелани събития (вж. точка 4.4).

Отклонения при лабораторните изследвания: през седмица 48 нито един от пациентите в групата лекувана с ентекавир с декомпенсирано чернодробно заболяване, не е показал повишаване на ALT  $> 10$  пъти 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 ULN и  $> 2$  пъти спрямо изходно ниво. Нива на албумин  $< 2,5$  g/dl се наблюдават при 30 % от пациентите, нива на липаза  $> 3$  пъти спрямо изходно 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 инфектираните 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 ( $\approx 5\%$  пациенти 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 да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

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 индивиди, приемали до 20 mg/дневно до 14 дни и до 40 mg като единична доза, не са наблюдавани неочаквани нежелани реакции. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследяван за наличието на токсичност и при необходимост, 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  
АТС код: J05AF10

**Механизъм на действие:** ентекавир, гуанозинов нуклеозиден аналог с активност срещу HBV полимеразата, ефективно се фосфорилира до активната трифосфатна (TP) форма, която има вътреклетъчен полуживот от 15 часа. Конкурирайки се с естествения субстрат деоксигуанозин трифосфат, ентекавир трифосфат инхибира 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 полимераза 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  $\gamma$  полимеразата или митохондриалната ДНК синтеза в HepG2 клетките ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Антивирусна активност:** ентекавир инхибира ДНК-синтезата на HBV (50% редукция,  $EC_{50}$ ) при концентрация 0,004  $\mu\text{M}$  в човешки HepG2 клетки, трансфектирани с дивия тип на HBV. Медианата на  $EC_{50}$  на ентекавир срещу LVDg HBV (rtL180M и rtM204V) е 0,026  $\mu\text{M}$  (варираща от 0,010 до 0,059  $\mu\text{M}$ ). Рекомбинантните вируси, кодиращи адефовир-резистентните замествания при rtN236T или rtA181V, могат да бъдат 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  $EC_{50}$  в диапазона от 0,026 до  $> 10 \mu\text{M}$ ; по-ниските  $EC_{50}$  стойности са наблюдавани, когато в изследването са използвани по-ниски нива на вируса. В клетъчна



култура, ентекавир е действал селективно при M184I субституция при микромолярни концентрации, което потвърждава инхибиторния ефект при високи концентрации на ентекавир. HIV варианти, съдържащи M184V субституция, 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 показали антагонизъм по отношение на анти-HBV активност на ентекавир при широк спектър концентрации. При HIV антивирусната оценка, ентекавир в микромолярни концентрации не е показал антагонизъм по отношение на анти-HIV активността в клетъчна култура на тези шест NRTIs или емтрицитабин.

**Резистентност в клетъчна култура:** по отношение на дивия тип HBV, LVDg вируси, съдържащи rtM204V и rtL180M замени в обратната транскриптаза, имат 8-пъти намалена чувствителност към ентекавир. Включването на допълнителни ETVg 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 щамове, съдържащи rtL180M плюс rtM204V в комбинация с аминокиселинна субституция rtA181C, дават 16- до 122-кратно намаляване на фенотипната чувствителност към ентекавир. ETVg заместванията единствено при остатъците rtT184, rtS202 и rtM250 имат само умерен ефект върху чувствителността към ентекавир и не са наблюдавани при отсъствие на LVDg замени при повече от 1 000 секвенирани проби от пациентни. Резистентността е осъществена чрез намалено свързване на инхибитора към променената HBV обратна транскриптаза и 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 1 633 възрастни с хронична инфекция на хепатит В данни за вирусна репликация и компенсирано чернодробно заболяване. Безопасността и ефикасността на ентекавир са също така оценени в активно-контролирано клинично изпитване при 191 пациенти с HBV и декомпенсирано чернодробно заболяване и в клинично изпитване при 68 пациенти коинфектирани с HBV и HIV.

При проучвания с пациенти с компенсирано чернодробно заболяване, хистологичното подобрене е определено като  $\geq 2$ -точки понижение в некро-възпалителния скор на Кнодел спрямо изходните стойности, без влошаване на скората на Кнодел по отношение на фиброзата. Отговорът при пациентите с изходни стойности на скората 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 стойности на Кнодел по отношение на некро-възпалителния скор ( $> 10$ ) са свързани с по-голямо хистологично подобрене при нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти. Изходните ALT нива  $\geq 2$  пъти 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 (48 седмица 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:

На таблицата са представени резултатите от 48-седмично рандомизирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо ентекавир (ETV) с ламивудин (LVD) при HBeAg-положителни (022) и HBeAg отрицателни (027) пациенти.

	Нелекувани с нуклеозиди пациенти	
	HBeAg - положителни	HBeAg - отрицателни



	(проучване 022)		(проучване 027)	
	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Хистологично подобрене <sup>b</sup>	72%	62%	70%	61%
Подобрене на скората на Ishak за фиброза	39%	35%	36%	38%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Намаляване на вирусния товар (log <sub>10</sub> 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 (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	68%	60%	78%*	71%
НВeAg сероконверсия	21%	18%		

\*р спрямо ламивудин < 0,05

<sup>a</sup>пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен резултат на Кнодел ≥ 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 НВeAg положителни ламивудин-рефрактерни пациенти (026), 85% от които били с LVDr мутации в началото, пациентите, приемали ламивудин при влизане в проучването, са преминали или на ентекавир 1 mg веднъж дневно, без период на очистиране или застъпване (n = 141), или са продължили приема на ламивудин 100 mg веднъж дневно (n = 145). На таблицата по-долу са представени резултатите от 48-седмичния период.

	Рефрактерни на ламивудин НВeAg положителни (проучване 026)	
	ETV 1.0 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Хистологично подобрене <sup>b</sup>	55%*	28%
Подобрене на скората на Ishak за фиброза	34%*	16%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	11%	26%
n	141	145
Намаляване на вирусния товар (log <sub>10</sub> 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 (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	61%*	15%
НВeAg сероконверсия	8%	3%

\*р спрямо ламивудин < 0,05

<sup>a</sup>пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен резултат на Кнодел ≥ 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 е прекратявано, когато предварително поставените критерии за отговор са постигнати или за 48 седмици или през втората година на лечението. Критерии за отговор са HBV вирусната супресия (HBV ДНК < 0,7 МЕq/ml чрез вДНК) или загубата на HBeAg (при HBeAg положителни пациенти) или ALT < 1,25 пъти спрямо горната граница на нормата (при HBeAg отрицателни пациенти). Пациентите, при които е постигнат отговор от лечението са проследявани допълнително за 24-седмичен период без лечение. Пациентите, при които е постигнат вирусологичен, но не и серологичен или биохимичен отговор, са продължили сляпото лечение. На пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор, е предложено 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 сероконверсия (3% по отношение на загубата на HBsAg).

В края на лечението, сред пациентите, продължили лечението над 52 седмици (средно 96 седмици), 81% от 243 пациента, лекувани с ентекавир, и 39% от 164 пациента, лекувани с ламивудин, са имали HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, докато нормализиране на ALT ( $\leq 1$  пъти спрямо горната граница на нормата) 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 пациента, лекувани с ентекавир, и 28 пациента, лекувани с ламивудин, продължили лечението над 52 седмици (средно 96 седмици), 96% от пациентите, лекувани с ентекавир, и 64% от пациентите, лекувани с ламивудин, са имали HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR в края на лечението. Нормализиране на ALT ( $\leq 1$  пъти спрямо горната граница на нормата) е наблюдавано при 27% от лекуваните с ентекавир пациенти и 21% от лекуваните с ламивудин пациенти в края на лечението.

При пациенти, при които са постигнати 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 ламивудин в проучване 027. В рамките на 48-седмичния период на наблюдение след лечението, при съществен брой HBeAg-негативни пациенти отговорът е бил нетраен.

Резултати от чернодробна биопсия: 57 пациента от основните проучвания на пациенти, нелекувани с нуклеозиди, 022 (HBeAg положителни) и 027 (HBeAg отрицателни), които са включени в проучване за дългосрочна безопасност и поносимост, са били оценени за дългосрочни резултати по отношение на хистологията на черния дроб. Дозата ентекавир е била 0,5 mg дневно в основните проучвания (средна експозиция 85 седмици) и 1 mg дневно в проучването за дългосрочна безопасност и поносимост (средна експозиция 117 седмици), а 51





пациенти в проучването за дългосрочна безопасност и поносимост първоначално също са получавали ламивудин (медиана на продължителност 29 седмици). От тези пациенти 55/57 (96%) са показали хистологично подобрене, както беше определено (вж. по-горе), а 50/57 (88%) са имали  $\geq 1$  точка намаляване на скората на Ishak за фиброза. За пациенти с изходни скорове на Ishak за фиброза  $\geq 2$ , 25/43 (58%) са имали  $\geq 2$  точки намаляване. Всички (10/10) пациенти с напреднала фиброза или цирроза на изходно ниво (скор на Ishak за фиброза 4, 5 или 6) са имали  $\geq 1$  точка намаляване (средното намаляване от изходно ниво е било 1,5 точки). По време на дългосрочната биопсия, всички пациенти са имали HBV ДНК  $< 300$  копия/ml и 49/57 (86%) са имали ALT  $\leq 1$  път ULN. Всички 57 пациенти са останали положителни за HBsAg.

#### *Ламивудинова рефрактерност:*

HBsAg 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 HBsAg сероконверсия.

От 77 пациента, продължили лечението с ентекавир над 52 седмици (средно 96 седмици), 40% от пациентите са имали HBV ДНК  $< 300$  копия/ml чрез PCR, а 81% са имали нормализиране на ALT ( $\leq 1$  пъти спрямо горната граница на нормата) 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  $> 65$  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 НСС и злокачествени новообразувания, които не включват НСС), прогресия на чернодробна болест, свързана с HBV, злокачествени новообразувания, които не включват НСС, НСС 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 крайна точка на общите злокачествени новообразувания (ETV  $n = 331$ , неETV  $n = 337$ ; HR = 0,93 [0,8-1,1]), или индивидуалната крайна точка на злокачествените неоплазми, които не включват НСС (ETV  $n = 95$ , без ETV  $n = 81$ ; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Съобщените събития за прогресия на чернодробна болест, свързана HBV и НСС 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 НСС, последван от стомашночревни злокачествени заболявания.

#### Специални популации

*Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване:* в проучване 048, 191 пациенти с HBsAg положителна или отрицателна хронична HBV инфекция и доказателство за чернодробна декомпенсация, дефинирана като 7 или по-висок СТР скор, са получавали 1 mg ентекавир веднъж дневно или адефовир дипивоксил 10 mg веднъж дневно. Пациентите са или нелекувани за HBV или такива с предварително лечение (изключва се предварително лечение с ентекавир, адефовир дипивоксил или тенофовир дизопроксил фумарат). На изходно ниво пациентите са били със среден СТР скор 8,59 и 26 % са били СТР клас С. Средният изходен Model for End Stage Liver Disease (MELD) скор е бил 16,23. Средната стойност на серумната HBV ДНК чрез PCR е била 7,83 log<sub>10</sub> копия/ml и средната стойност на ALT в серума е била 100 U/l; 54 % от пациентите са били HBsAg позитивни и 35 % от пациентите са имали LVDг субституции на изходното ниво. Ентекавир е показал превъзходство над адефовир дипивоксил в първичната крайна 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 крайни 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
п	100	91	100	91
HBV ДНК <sup>a</sup>				
Процент под прага на доказване (<300 копия/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Средна промяна спрямо изходно ниво (log10 копия/ml) <sup>c</sup>	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Стабилен или подобрен СТР скор <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
MELD скор Средна промяна спрямо изходно ниво <sup>c,e</sup>	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
HBsAg загуба <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Нормализиране на: <sup>f</sup>				
ALT ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Албумин ( $\geq 1 \times \text{LLN}$ ) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Билирубин ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Протромбиново време ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) <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), означаващо прекратяване на терапията преди седмицата за анализ, включващи причини като смърт, липса на ефикасност, нежелано събитие, непридържане към терапията/липса на проследяване, са считани като 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 изходния СТР скор.

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

<sup>f</sup>Знаменателят са пациенти с отклонения в изходните стойности.

\* p<0.05

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

Времето до появата на НСС или смърт (което е настъпило първо) е било сравнимо в двете лекувани групи; в хода на проучването кумулативната смъртна честота е била 23 % (23/102) и 33 % (29/89) за пациентите лекувани съответно с ентекавир и адефовир дипивоксил и кумулативната честота на НСС в хода на проучването е била 12 % (12/102) и 20 % (18/89) за пациентите лекувани съответно с ентекавир и адефовир дипивоксил. За пациенти с LVDg субституции на изходно ниво, процентът на пациенти с HBV ДНК <300 копия/ml е бил 44 % за ентекавир и 20 % за адефовир през седмица 24, и 50 % за ентекавир и 17 % за адефовир през седмица 48.

*HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават съответстваща HAART:* проучване 038 включва 67 HBeAg - положителни пациенти и 1 HBeAg - отрицателен пациент, едновременно инфектирани с HIV. Пациентите са били със стабилен контрол по отношение на HIV (HIV РНК < 400 копия/ml) с повтаряща се HBV вiremия при ламивудин-съдържаща HAART схема.

Схемите на HAART не са включвали емтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. При включване в проучването, лекуваните с ентекавир пациенти са били с медиана на продължителността на лечението с ламивудин 4,8 години и медиана на броя на CD4-494 клетки/mm<sup>3</sup> (само 5 участници с брой на CD4 < 200 клетки/mm<sup>3</sup>). Пациентите са продължили режима си на лечение с ламивудин, като заедно с това са определени да приемат или ентекавир





1 mg веднъж дневно (n = 51) или плацебо (n = 17) за 24 седмици, последвани от една допълнителна 24-седмична отворена фаза на проследяване, през която всички са приемали ентекавир. На 24-та седмица намаляването на HBV вирусния товар е значително по-голямо при лечението с ентекавир (-3,65 спрямо нарастване с 0,11 log<sub>10</sub> копия/ml). При пациентите, първоначално определени да приемат ентекавир, редукицията на HBV ДНК на 48 седмица е -4,20 log<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 съпътстваща HAART:* ентекавир не е оценяван при HIV/HBV коинфектирани пациенти, които не получават едновременно ефективно HIV лечение. 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 прилага при тези условия поради възможност от развитие на HIV резистентност (вж. точка 4.4).

*Пациенти с чернодробна трансплантация:* безопасността и ефикасността на ентекавир 1 mg веднъж дневно оценени в проучване с едно рамо при 65 пациенти с чернодробна трансплантация поради усложнения, предизвикани от HBV инфекцията и с HBV ДНК <172 IU/ml (приблизително 1000 копия/ml) към момента на трансплантацията. Популацията в проучването е 82% мъже, 39% бели, 37% азиатци, със средна възраст 49 години; 89% от пациентите са с HBeAg-отрицателно заболяване към момента на трансплантацията. От 61 пациенти оценявани за ефикасност (приемали ентекавир поне един месец), 60 са получавали също хепатит В имуноглобулин (HBV Ig) като част от пост-трансплантационен режим за профилактика. 49 от 60-те пациенти са получавали HBV Ig повече от 6 месеца. На седмица 72 след трансплантацията, при никой от проследяваните 55 пациенти не е имало повторна HBV виремия [определена като HBV ДНК ≥50 IU/ml (приблизително 300 копия/ml)] и няма съобщения за повторна виремия при останалите 6 пациенти. При всички 61 пациенти HBeAg изчезва след трансплантацията и двама от наблюдаваните на по-късен етап стават HBsAg положителни, въпреки че поддържат неустановима HBV ДНК (<6 IU/ml). Честотата и произхода на нежеланите събития, наблюдавани в това проучване са в съответствие с тези, очаквани при пациенти с чернодробна трансплантация 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 хепатит В инфекция, компенсирано чернодробно заболяване и повишени нива на ALT.

Пациентите в проучването са рандомизирани (2:1) да получават заслепено лечение с ентекавир 0,015 mg/kg до 0,5 mg/ден (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<sub>10</sub> IU/ml, а средната стойност на ALT е 103 U/l за всички пациенти в началото на проучването. Резултатите за основната крайна точка за ефикасност на седмица 48 и седмица 96 са представени в следната таблица.

	Ентекавир		Плацебо*
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48
n	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%	10.0%
HBeAg сероконверсия <sup>a</sup>	24.2%	36.7%	23.3%
Нормализиране на ALT <sup>a</sup>	67.5%	81.7%	
HBV ДНК < 50 IU/ml <sup>a</sup>			



Исходна HBV ДНК < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)
Исходна HBV ДНК ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

\*NC=F (незавършили=неуспех)

\* Пациентите рандомизирани на плацебо, които не са имали HBe- сероконверсия до седмица 48, за втората година от проучването са преминали на ентекавир отворен етикет; 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 пациента, лекувани и проследявани през година 1 и 180 пациенти, лекувани и проследявани през година 2. Направени са генотипни оценки на всички пациенти с налични проби с вирусологичен пробив през седмица 96 или HBV ДНК ≥ 50 IU/ml на седмица 48 или седмица 96. През година 2 генотипна резистентност към ETV е открита при 2 пациента (1,1% кумулативна вероятност за поява на резистентност през година 2).

**Клинична резистентност при възрастни:** пациенти при 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 24-та седмица, са проследявани за поява на резистентност. До седмица 240 включително от изледванията при пациенти, които до този момент не са били лекувани с нуклеозиди, генотипни данни за ETVr замени при rtT184, rtS202, или rtM250 са били идентифицирани при 3-ма от пациентите, лекувани с ентекавир, при 2-ма от които е наблюдаван вирусологичен пробив (вж. таблица). Тези замени са наблюдавани само в присъствие на LVDr замени (rtM204V и rtL180M).

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

<sup>a</sup> Резултатите отразяват използването на ентекавир в доза 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 медиана 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 LVDr замени.



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

ETVr замени (в допълнение на LVDr замествания rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) са били 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 може да имат ниска честота преди лечение с ентекавир. До седмица 240, 3 от 10 пациенти са получили вирусологичен пробив ( $\geq 1 \log_{10}$  нарастване над надир). Появявата на резистентност към ентекавир при проучванията за рефрактерност към ламивудин до седмица 240 е обобщена в таблица.

Генотипна резистентност към ентекавир до година 5, проучвания за рефрактерност към ламивудин					
	Година 1	Година 2	Година 3 <sup>a</sup>	Година 4 <sup>a</sup>	Година 5 <sup>a</sup>
Пациенти лекувани и проследявани за резистентност <sup>b</sup>	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> вирусологичен пробив <sup>d</sup>	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> с вирусологичен пробив <sup>d</sup>	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 медиана 13 седмици при 48 от 80 пациенти през година 3, медиана 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 LVDr замени.

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

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

Сред ламивудин-рефрактерни пациенти с изходна HBV ДНК  $< 107 \log_{10}$  копия/ml, 64% (9/14) постигат HBV ДНК  $< 300$  копия/ml през Седмица 48. Тези 14 пациенти имат по-ниска честота на генотипна резистентност към ентекавир (кумулятивна вероятност 18,8% през 5 години на проследяване), отколкото цялата популация в проучването (вж. таблицата). Също така, ламивудин-рефрактерни пациенти, които постигат HBV ДНК  $< 104 \log_{10}$  копия/ml по PCR през седмица 24, имат по-ниска честота на резистентност, отколкото онези, които не постигат този резултат (5-годишна кумулативна вероятност 17,6% [n=50] срещу 60,5% [n=135], съответно).

*Интегриран анализ на клинични проучвания фаза 2 и 3:* В интегриран анализ на данните за резистентност към ентекавир от постмаркетинговия период от 17 клинични проучвания фаза 2 и 3, се открива проява на субституция rtA181C, свързана с резистентност към ентекавир, при 5 от 1 461 пациенти по време на терапия с ентекавир. Тази субституция се открива само при наличие на субституции rtL180M плюс rtM204V, свързани с резистентност към ламивудин.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

*Резорбция:* ентекавир се резорбира 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 определена като 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. Стационарно състояние се достига в рамките на 6-10 дни след приложението веднъж дневно, при  $\approx 2$  пъти кумулиране. Стойностите на  $C_{max}$  и  $C_{min}$  при стационарно 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 пероралния разтвор са били биоеквивалентни при здрави индивиди, поради което двете форми могат да се използват като взаимозаменяеми.

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

*Разпределение:* определения обем на разпределение на ентекавир надхвърля общото количество на водата в организма. Свързането със серумните протеини *in vitro* е  $\approx 13\%$ .

*Биотрансформация:* ентекавир не е субстрат, инхибитор или индуктор на CYP450 ензимната система. След приложение на 14C-ентекавир, не са наблюдавани метаболити на оксидация или ацетилиране, а малко количество от фаза II метаболити, глюкоронови и сулфатни конюганти.

*Елиминирание:* ентекавир се елиминира предимно през бъбреците с урината, където при стационарно 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 тубулна секреция. След достигането на пикови нива, плазмените концентрации на ентекавир намаляват би-експоненциално, като крайния елиминационен полуживот е  $\approx 128-149$  часа. Наблюдаваният кумуляционен индекс е  $\approx 2$  пъти при прием веднъж дневно, което предполага един ефективен кумуляционен полуживот от около 24 часа.

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

*Бъбречно нарушение:* 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 CAPD. На таблицата по-долу, са представени фармакокинетичните параметри на ентекавир, след приложение на еднократна доза от 1 mg (при пациенти без хронична инфекция на хепатит В).

	Изходен креатининов клирънс (ml/min)					
	Без нарушение > 80 (n=6)	Леко нарушение >50; ≤ 80 (n=6)	Умерено нарушение 30-50 (n=6)	Тежко нарушен ие 20-<30 (n=6)	Тежко нарушение, лекувано с хемодиализа (n=6)	Тежко нарушение, лекувано с CAPD (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 <sub>(0-T)</sub> (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, приемащи установени дози циклоспорин А или такролимус (n = 9) е  $\approx$  2 пъти по-висока спрямо експозицията при здрави индивиди с нормална бъбречна функция. Изменението на бъбречната 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 бъбречната функция и теллото. 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 напреднала възраст, в диапазона 65-83 години (средна възраст на жените 69 години, а на мъжете 74 години) с млади индивиди на възраст 20-40 години (средна възраст на жените 29 години, а на мъжете 25 години). AUC е 29% по-висока при индивидите в напреднала възраст, в сравнение с младите, основно поради различията в бъбречната функция и теллото. След корекция на различията по отношение на креатининовия клирънс и телесното тегло, индивидите в напреднала възраст са показали 12,5% по-висока AUC в сравнение с младите индивиди. Популационният фармакокинетичен анализ, обхващащ пациенти на възраст 16-75 години, не определя възрастта като значим фактор, повлияващ фармакокинетиката на ентекавир.

*Раса:* популационният фармакокинетичен анализ не определя расата като значим фактор, повлияващ фармакокинетиката на ентекавир. Въпреки това, изводите може да бъдат направени само за представителите на бялата и азиатска група, тъй като е имало съвсем малко индивиди от други категории.

*Педиатрична популация:* фармакокинетиката на ентекавир в стационарно 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 0,015 mg/kg до максимална доза от 0,5 mg, е сходна с експозицията, достигната при възрастни, които получават 0,5 mg веднъж дневно. C<sub>max</sub>, AUC(0-24), и C<sub>min</sub> 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 не-ефективни дози 19 и 10 пъти по високи от тези при хора (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 за 1 година при дози  $\geq$  100 пъти спрямо тези при хора.

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 висока експозиция. Промени в тестисите (дегенерация на семенните каналчета) са установени при токсикологични проучвания с многократни дози при гризачи и кучета при експозиция  $\geq$  26 пъти спрямо тази при хора. 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 кореспондираща на експозиция  $\geq 21$  пъти спрямо тази при хора. При плъхове, при високи дози, е наблюдавана токсичност за майката, ембрио-фетална токсичност (резорбция), по-ниско телесно тегло на плода, опашни и вертебрални малформации, намалена осификация (вертебрална, стернална и в областта на фалангите), допълнителен лумбален прешлен и ребра. При зайци, при високи дози, е наблюдавана ембрио-фетална токсичност (резорбция), намалена осификация (хироидна) и повишена честота на поява на 13-то ребро. При пери-постнатални проучвания при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху потомството. В отделно проучване, където ентекавир е прилаган при бременни плъхове с лактация в доза 10 mg/kg, е установено, както преминаването на ентекавир в плода, така и отделянето му в млякото. При прилагането на ентекавир от 4-ия до 80-ия ден след раждането при млади плъхове, се отбелязва умерено понижена реакция на стряскащи шумове през периода на възстановяване (от 110 до 114 ден ден след раждането), но не и през периода на прилагане при стойности на AUC  $\geq 92$  пъти по-високи отколкото при хора, при доза 0,5 mg или педиатрична еквивалентна доза. Като се има предвид границата на експозиция се счита за малко вероятно тази находка 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 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 концентрации значително по-високи 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 било предшествано от появата на пневмоцитна пролиферация в белите дробове, което не е наблюдавано при плъхове, кучета или маймуни, показващо видовата специфичност при развитието на белодробен тумор при мишки. Повишена честота на други тумори, включително мозъчни глиоми при мъжки и женски плъхове, чернодробни карциноми при мъжки мишки, доброкачествени васкуларни тумори при мъжки мишки, чернодробни аденоми и карциноми при женски плъхове, са наблюдавани само при висока доза, приемана през целия живот. Освен това, не биха могли да се определят точни нива, при които няма ефект. Прогностичното значение на тези данни при човека не е известно. Относно клиничните данни вижте точка 5.1.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетка:

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Кросповидон (тип А) (E1202)  
Етанол, безводен  
Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка:

**0,5 mg:** Опадру II бял 85F28751

- поливинилов алкохол (E1203)
- титанов диоксид (E171)
- макрогол / полиетиленгликол 3000 (E1521)
- талк (E553b)

**1 mg:** Опадру II розов 85F24151

- поливинилов алкохол (E1203)
- титанов диоксид (E171)





- макрогол / полиетиленгликол 3000 (E1521)
- талк (E553b)
- червен железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

## 6.3 Срок на годност

Блистери: 36 месеца

Бутилка: 36 месеца

## 6.4 Специални условия на съхранение

Блистери: Този продукт не изисква специални условия за съхранение

Бутилка: Този продукт не изисква специални условия за съхранение

## 6.5 Данни за опаковката

Alu/Alu блистер с 30 или Alu/Alu единична доза блистер с 30x1 филмирани таблетки

Бяла кръгла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със бяла кръгла защитена от деца полипропиленова капачка, съдържаща 30 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

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

Pharmascience International Ltd  
Lampousas 1,  
1095 Nicosia  
Кипър

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

Ентекавир Pharmascience International Ltd 0,5 mg Регистрационен № 20180092

Ентекавир Pharmascience International Ltd 1 mg Регистрационен № 20180093

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 април 2018

Дата на последно подновяване:

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2022

