

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат (entecavir monohydrate), еквивалентен на 0,5 mg ентекавир.

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат (entecavir monohydrate), еквивалентен на 1 mg ентекавир.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка от 0,5 mg съдържа 26 mg соеви полизахариди.

Всяка филмирана таблетка от 1 mg съдържа 52 mg соеви полизахариди.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, с триъгълна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "J" от едната страна, и "110" от другата страна.

Размери: дължина 8,70 mm $\pm$ 0,20 mm, ширина 8,40 mm $\pm$ 0,20 mm и дебелина 3,40 mm $\pm$ 0,30 mm

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

Розови, с триъгълна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "J" от едната страна, и "111" от другата страна.

Размери: дължина 11,00 mm $\pm$ 0,20 mm, ширина 10,60 mm $\pm$ 0,20 mm и дебелина 4,20 mm $\pm$ 0,30 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ентекавир Accord е показан за 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).

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.

Ентекавир Accord е показан също и за 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 хронична хепатит В инфекция.

Ентекавир Accord се предлага само като 0,5 и 1 mg филмирани таблетки. При пациенти, които не са в състояние да поглъщат таблетки или, при които се препоръчва намаляване на дозата, може да са налични други продукти, съдържащи ентекавир, с по-подходяща лекарствена форма.

Дозировка

Компенсирано чернодробно заболяване

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

Рефрактерни на ламивудин пациенти (например с данни за вiremия по време на лечението с ламивудин или наличието на мутации, обуславящи резистентност към ламивудин [LVD_r]) (вж. точки 4.4 и 5.1): препоръчителната 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. точка 5.2). При наличие на LVD_r мутации, вместо лечението с ентекавир като монотерапия (вж. точка 4.4.), трябва да се обмисли комбинираната употреба на ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир).

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:

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 преоценка на лечението, с оглед потвърждаване на неговата целесъобразност за пациента.

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

Педиатрична популация

За подходящо дозиране при педиатричната популация са налични Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки и за дозировки под 0,5 mg може да е наличен 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 вирусна 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 най-малко 32,6 kg трябва да бъде прилагана дневна доза от една таблетка 0,5 mg със или без храна. Перорален разтвор може да е наличен за пациенти с телесно тегло по-малко от 32,6 kg.

Няма препоръки за ентекавир при деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 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 (вж. препоръки за дозиране при бъбречно увреждане и точка 5.2).

Пол и раса: не е необходимо коригиране на дозата във връзка с пола и расата.

Бъбречно увреждане: клирънсът 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. Предлагащите 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 Accord*	
	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 необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Ентекавир Accord 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 увреждане: промяна на дозата се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Предлагащите 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, медианата на времето за поява на екзацербациите при лечение е 4-5 седмици. При пациентите с декомпенсирано 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 са 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 съобщена 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 летални екзацербации.

Сред нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти, лекувани с ентекавир, медианата на времето до поява на екзацербации след прекратяване на лечението е 23-24 седмици, като тези екзацербации се съобщават 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 компенсирана чернодробна функция. Също така, пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване са изложени на по-висок риск от лактатна ацидоза и на специфични бъбречни 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 с летален изход, обикновено придружена с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза, се съобщава 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 летален 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, от 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-рефрактерни пациенти: мутациите в HBV полимеразата, които кодират субституции, определящи резистентност към ламивудин, може да доведат до последващо възникване на вторични субституции, включително такива свързани с резистентност към ентекавир (ETVr). При малък процент от ламивудин-рефрактерните пациенти са установени субституции, свързани с резистентност към ентекавир (ETVr), при rtT184, rtS202 или rtM250 на изходно ниво. 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-рефрактерните проучвания е съответно 6%, 15%, 36%, 47% и 51%. Вирусологичният отговор трябва често да се проследява при ламивудин-рефрактерните 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 резистентен на ламивудин HBV, комбинираната употреба на ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир), трябва да се обмисли вместо лечението с ентекавир като монотерапия.

Вече съществуващ, резистентен на ламивудин 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 резистентен на ламивудин HBV, трябва да се обмисли комбинация от ентекавир с второ антивирусно средство (което не показва кръстосана резистентност с ламивудин или ентекавир), вместо 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, коинфектирани с хепатит С или D: липсват данни относно ефикасността на ентекавир при пациенти, едновременно инфектирани с вируса на хепатит С или D.

Пациенти, коинфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV)/HBV, 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.

Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV, 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/mm³).

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.

Помощни вещества

Соеви полизахариди: този лекарствен продукт съдържа соеви полизахариди. Ако сте алергични към соя, не използвайте този лекарствен продукт.

Натрий: Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 (CYP450) (вж. точка 5.2). Ето защо, не се очакват медирирани от CYP450 взаимодействия между лекарствени продукти.

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. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ентекавир Accord 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 предаването на HBV 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 може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Ентекавир Accord.

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 провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяност, умора и сънливост са чести нежелани реакции, които може да намалят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

a. Резюме на профила за безопасност

В клинични изпитвания 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. Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Оценката на нежеланите реакции е направена въз основа на постмаркетингово наблюдение и четири клинични изпитвания, при които 1 720 пациенти с хронична хепатит В инфекция и компенсирано чернодробно заболяване са получавали двойнослепо 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 0,5 mg дневно (679 пациенти, нелекувани с нуклеозиди, HBeAg положителни или отрицателни пациенти, лекувани за период с медиана 53 седмици), ентекавир 1 mg дневно (183 ламивудин-рефрактерни пациенти, лекувани за период с медиана 69 седмици) и ламивудин.

Нежеланите реакции, считани като възможно свързани с лечението с ентекавир; са представени по системо-органни класове. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ 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.

Нарушения на имунната система:

редки : анафилактична реакция

Психични нарушения:

чести : безсъние

Нарушения на нервната система:

чести : главоболие, замаяност, сомнолентност

Стомашно-чревни нарушения:

чести : повръщане, диария, гадене, диспепсия

Хепатобилиарни нарушения:

чести : повишени 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 лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Лечение над 48 седмици: продължителното лечение с ентекавир с медиана на продължителност 96 седмици не е показало никакви нови данни относно профила на безопасност.

с. Описание на избрани нежелани реакции

Отклонения при лабораторните изследвания: При клинични изпитвания 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 $< 50\,000/\text{mm}^3$ при $< 1\%$.

В клинични изпитвания 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 $< 50\,000/\text{mm}^3$ 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 пъти 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 има медиана

на времето до появата 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: остри 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 референтната [минималната изходна или последната стойност, измерена в края на лечението]) по време на проследяването след спиране на лечението. Сред лекуваните с ентекавир пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди, повишаването на ALT има медиана на времето до появата 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 ограничен 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 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 с продължителност с медиана 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:

1. 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. *Списък на нежеланите реакции в табличен вид*, допълнително една нежелана реакция [намаляване на бикарбоната 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/mm³ 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

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 информационна РНК и (3) синтез на положителната верига на HBV ДНК. K_i на ентекавир-трифосфат за HBV ДНК полимеразата е 0,0012 μ M. Ентекавир трифосфат е слаб инхибитор на клетъчните ДНК полимерази α , β и δ със стойности на K_i от 18 до 40 μ M. Освен това, високата експозиция на ентекавир няма значими нежелани реакции върху γ полимеразата или митохондриалната ДНК синтеза в HepG2 клетки ($K_i > 160 \mu$ M).

Антивирусна активност: ентекавир инхибира ДНК синтеза на HBV (50% редукция, EC_{50}) при концентрация 0,004 μ M в човешки HepG2 клетки, трансфектирани с дивия тип на HBV.

Медианата на EC_{50} на ентекавир срещу LVD γ HBV (rtL180M и rtM204V) е 0,026 μ M (варираща от 0,010 до 0,059 μ M). Рекомбинантните вируси, кодиращи субституции на резистентност към адефовир при rtN236T или rtA181V остават изцяло чувствителни 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 μ 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 активността на ентекавир в широк спектър от 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 субституции в обратната транскриптаза, имат 8-пъти намалена чувствителност към ентекавир. Включването на допълнителните ETVg аминокиселинни промени rtT184, rtS202 или rtM250 намалява чувствителността към ентекавир в клетъчна култура. Субституциите 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 плус rtM204V в комбинация с аминокиселинна субституция rtA181C, дават 16- до 122-кратно намаляване на фенотипната чувствителност към ентекавир. ETVg субституциите единствено при rtT184, rtS202 и rtM250 имат само умерен ефект върху чувствителността към ентекавир и не са наблюдавани в отсъствие на LVDg субституции 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 ≥ 2 -точки понижение в некроинфламаторния скор на Knodell спрямо изходните стойности, без влошаване на скор на Knodell за фиброза. Отговорът при пациентите с изходна стойност на скор на Knodell за фиброза 4 (цироза) е сравним с цялостния отговор по отношение на всички резултати за ефикасност (всички пациенти са били с компенсирано чернодробно заболяване). Високите стойности на изходно ниво на некроинфламаторния скор на Knodell (> 10) са свързани с по-голямо хистологично подобрене при нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти. Изходните ALT нива ≥ 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, двойносляпо проучване, сравняващо 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 дневно	LVD 100 mg веднъж дневно	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Хистологично подобрение ^b	72%*	62%	70%*	61%
Подобрение на скор на Ishak за фиброза	39%	35%	36%	38%
Влошаване на скор на Ishak за фиброза	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Намаляване на вирусния товар (log ₁₀ копия/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV ДНК под прага на детекция (< 300 копия /ml чрез PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Нормализиране на ALT (≤ 1 път горната граница на нормата)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg сероконверсия	21%	18%		

*р спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (некроинфламаторен скор на Knodell ≥ 2 на изходно ниво)

^b първична крайна точка

^c Roche Cobas Amplicor PCR анализ (LLOQ = 300 копия/ml)

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти с компенсирано чернодробно заболяване:

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

	Рефрактерни на ламивудин	
	HBeAg положителни (проучване 026)	
	ETV 1,0 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	124 ^a	116 ^a
Хистологично подобрение ^b	55%*	28%
Подобрение 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 ₁₀ копия/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV ДНК под прага на детекция (< 300 копия /ml чрез PCR) ^c	19%*	1%
Нормализиране на ALT (≤ 1 път горната граница на нормата)	61%*	15%
HBeAg сероконверсия	8%	3%

*р спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (некроинфламаторен скор на Knodell ≥ 2 на изходно ниво)

^b първична крайна точка

^c 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 MEq/ml чрез bДНК) или загубата на HBeAg (при HBeAg положителни пациенти) или ALT < 1,25 пъти 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 заслепеното 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 степен на кумулативен отговор от 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 (медиана 96 седмици), 81% от 243 пациенти, лекувани с ентекавир, и 39% от 164 пациенти, лекувани с ламивудин, са имали HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, докато нормализиране на ALT (≤ 1 път 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 степен на кумулативен отговор от 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, продължили лечението над 52 седмици (медиана 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 (≤ 1 път 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 голям брой HBeAg отрицателни 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 проучване за дългосрочна безопасност и поносимост, са 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 подобрение, както беше определено (вж. по-горе), а 50/57 (88%) са имали ≥ 1 точка намаляване на скората на Ishak за фиброза. При пациентите с изходен скор на Ishak за фиброза ≥ 2 , 25/43 (58%) са имали ≥ 2 точки понижение. Всички (10/10) пациенти с напреднала фиброза или цироза на изходно ниво (скор на Ishak за фиброза 4, 5 или 6) са имали ≥ 1 точка понижение (медианата на понижението от изходно ниво е 1,5 точки). По време на дългосрочната биопсия, всички пациенти са имали HBV ДНК < 300 копия/ml и 49/57 (86%) са имали ALT ≤ 1 път ULN. Всички 57 пациенти са останали положителни за HBsAg.

Ламивудинова рефрактерност:

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 сероконверсията. От 77 пациенти, продължили лечението с ентекавир над 52 седмици (медиана 96 седмици), 40% от пациентите имат HBV ДНК < 300 копия/ml чрез PCR, а 81% имат нормализиране на ALT (≤ 1 път 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 HCC и злокачествени новообразувания, които не включват HCC), прогресия на чернодробна болест, свързана с HBV, злокачествени новообразувания, които не включват HCC, HCC 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, не-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]), или индивидуалната крайна точка на злокачествените неоплазми, които не включват HCC (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 стомашно-чревни злокачествени заболявания.

Специални популации

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: в проучване 048 191 пациенти с HBeAg положителна или отрицателна хронична HBV инфекция и доказателство за чернодробна декомпенсация, дефинирана като 7 или по-висок CTP 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 със среден CTP скор 8,59 и 26 % са CTP клас C. Средният изходен MELD скор (Model for End Stage Liver Disease, MELD) е 16,23. Средната стойност на серумната HBV ДНК чрез PCR е 7,83 log₁₀ копия/ml и средната стойност на ALT в серума е 100 U/l; 54 % от пациентите са HBeAg положителни и 35 % от пациентите имат 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 на 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
n	100	91	100	91
HBV ДНК ^a				
Процент под прага на детекция (<300 копия/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Средна промяна спрямо изходно ниво (log ₁₀ копия/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Стабилен или подобрен СТР скор ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD скор				
Средна промяна спрямо изходно ниво ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg загуба ^b	1%	0	5%	0
Нормализиране на: ^f				
ALT (≤1 X ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Албумин (≥1 X LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Билирубин (≤1 X ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Протромбиново време (≤1 X ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR анализ (LLOQ = 300 копия/ml).

^b NC=F (незавършили=неуспех), означаващо прекратяване на терапията преди седмичата за анализ, включващи причини като смърт, липса на ефикасност, нежелано събитие, непридържане към терапията/липса на проследяване, са считани като неуспех (напр. HBV ДНК ≥ 300 копия/ml)

^c NC=M (незавършили=липсващи)

^d Дефинирано като намаление или липса на промяна в сравнение с изходния СТР скор.

^e Средният изходен MELD скор е бил 17,1 за ETV и 15,3 за адефовир дипивоксил.

^f 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 сравнимо в двете лекувани групи; в хода на проучването кумулативната честота на смъртност е 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 12 % (12/102) и 20 % (18/89) за пациентите лекувани съответно с ентекавир и адефовир дипивоксил.

За пациенти с LVDr субституции на изходно ниво, процентът на пациенти с HBV ДНК <300 копия/ml е 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 съпътстваща 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 виремия при ламивудин-съдържаща HAART схема. Схемите на HAART не са включвали емтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. На изходно ниво, лекуваните с ентекавир пациенти имат медиана на продължителността на лечението с ламивудин 4,8 години и медиана на броя на CD4-494 клетки/mm³ (само 5 участници с брой на CD4 < 200 клетки/mm³). Пациентите са продължили схемата 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 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 $0,11 \log_{10}$ копия/ml). При пациентите, първоначално определени да приемат ентекавир, редуцията на HBV ДНК на 48 седмица е $-4,20 \log_{10}$ копия/ml, нормализиране на ALT настъпва при 37% от пациентите с отклонения в стойностите на ALT на изходно ниво 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 са оценени в проучване с едно рамо при 65 пациенти с чернодробна трансплантация поради усложнения на хроничната HBV инфекция 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 (HBIG) като част от пост-трансплантационен режим за профилактика. 49 от 60-те пациенти са получавали HBIG 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 HBsAg изчезва след трансплантацията и двама от наблюдаваните на по-късен етап стават HBsAg положителни, въпреки че поддържат HBV ДНК под прага на детекция (<6 IU/ml). Честотата и характера 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. Участниците в проучването са рандомизирани (2:1) да получават заслепено лечение с ентекавир $0,015 \text{ mg/kg}$ до $0,5 \text{ mg/ден}$ ($N = 120$) 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 $8,1 \log_{10}$ 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 по-долу.

	Ентекавир		Плацебо*
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48
n	120	120	60
HBV ДНК < 50 IU/ml и HBeAg сероконверсия ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV ДНК < 50 IU/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg сероконверсия ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Нормализиране на ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV ДНК < 50 IU/ml ^a			
Исходна HBV ДНК < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Исходна HBV ДНК ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (незавършили=неуспех)

* Пациентите рандомизирани на плацебо, които не са имали HBe сероконверсия до седмица 48, за втората година са преминали на отворена фаза от проучването 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 клинични проучвания (028 и 189). Двете проучвания предоставят данни за резистентност при 183 пациенти, 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 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 при клинични проучвания, които първоначално са 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 при пациенти, които не са лекувани с нуклеозиди, генотипни данни за ETVr субституции при rtT184, rtS202, или rtM250 са установени при 3-ма от пациентите, лекувани с ентекавир, при 2-ма от които е наблюдаван вирусологичен пробив (вж. таблица). Тези субституции са наблюдавани само в присъствие на LVDr субституции (rtM204V и rtL180M).

Появява на генотипна резистентност към ентекавир до Година 5, проучвания при нелекувани с нуклеозид пациенти					
	Година 1	Година 2	Година 3 ^a	Година 4 ^a	Година 5 ^a
Пациенти лекувани и проследявани за резистентност ^b	663	278	149	121	108
Пациенти през определена година с:					
- появява на генотипна ETVr ^c	1	1	1	0	0
- генотипна ETVr ^c с вирусологичен пробив ^d	1	0	1	0	0
Кумулативна вероятност от:					
- появява на генотипна ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- генотипна ETVr ^c с вирусологичен пробив ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a 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.

^b 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).

^c Пациентите също имат LVDr субституции.

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

ETVr субституции (в допълнение на LVDr субституциите rtM204V/I $\pm$ 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 субституции на резистентност 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 при рефрактерност към ламивудин до седмица 240 е обобщена в таблица.

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

^a 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.

^b 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).

^c Пациентите също имат LVDг замени.

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

^e ETVr появяваща се в която и да е година; вирусологичен пробив в определена година.

Сред ламивудин-рефрактерни пациенти с изходна HBV ДНК $<10^7 \log_{10}$ 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 $<10^4 \log_{10}$ копия/ml чрез PCR през седмица 24, имат по-ниска честота на резистентност, отколкото онези, които не постигат този резултат (5-годишна кумулативна вероятност съответно 17,6% [n=50] срещу 60,5% [n=135]).

Интегриран анализ на клинични изпитвания фаза 2 и 3: В интегриран анализ на данните за резистентност към ентекавир от постмаркетинговия период от 17 клинични изпитвания 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 отделения с урината непроменен лекарствен продукт, бионаличността е изчислена 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 ≈ 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 биоеквивалентни при здрави индивиди, поради което двете форми може да се използват като взаимнозаменяеми.

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), понижение 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 се 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: изчисленият обем на разпределение на ентекавир надхвърля общото количество на водата в организма. Свързването със серумните протеини *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 окисление или ацетилиране, а малко количество от фаза II метаболити, глюкорони и сулфатни конюганти.

Елиминиране: ентекавир се елиминира предимно през бъбреците с урината, където при стационарно състояние около 75% от дозата се отделя като непроменен лекарствен продукт. Бъбречният клирънс не зависи от дозата и варира между 360-471 ml/min, което показва, че ентекавир претърпява както гломерулна филтрация, така и тубулна секреция. След достигането на пикови нива, плазмените концентрации на ентекавир намаляват биекспоненциално, като терминалният елиминационен полуживот е ≈ 128 -149 часа. Наблюдаваният индекс на кумулиране на лекарствения продукт е ≈ 2 пъти при прием веднъж дневно, което предполага ефективен кумулационен полуживот от около 24 часа.

Чернодробно увреждане: фармакокинетичните параметри при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане 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 CAPD. На таблицата по-долу, са представени фармакокинетичните параметри на ентекавир, след приложение на единична доза от 1 mg (при пациенти без хронична инфекция на хепатит В).

	Изходен креатининов клирънс (ml/min)				Тежко увреждане, лекувано с хемодиализа (n= 6)	Тежко увреждане, лекувано с CAPD (n= 4)
	Без увреждане > 80 (n= 6)	Леко > 50; ≤ 80 (n= 6)	Умерено 30-50 (n= 6)	Тежко 20-< 30 (n= 6)		
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, приемащи установени дози

циклоспорин А или такролимус ($n = 9$) е ≈ 2 пъти по-висока спрямо експозицията при здрави индивиди с нормална бъбречна функция. Променената бъбречна 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 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 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 старческа възраст, в сравнение с младите, основно поради различията в бъбречната 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, 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_{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 не-ефективни дози 19 и 10 пъти по високи от тези при хора (при съответно 0,5 и 1 mg). Тези находки не са наблюдавани при проучвания с многократни дози при други видове, включително маймуни, приемали ентекавир ежедневно за 1 година при дози ≥ 100 пъти спрямо тези при хора.

При проучвания за репродуктивна токсичност, в които животните 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 ≥ 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 ≥ 21 пъти спрямо тази при хора. При плъхове, при високи експозиции, е наблюдавана токсичност за майката, ембрио-фетална токсичност (резорбция), по-ниско телесно тегло на плода, опасни и вертебрални малформации, намалена осификация (вертебрална, стернална и в областта на фалангите), допълнителен лумбален прешлен и ребра. При зайци, при високи експозиции, 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 реакции при потомството. В отделно проучване, където ентекавир е прилаган при бременни плъхове с лактация в доза 10 mg/kg, се установява, както експозиция на плода на ентекавир, така и отделяне на ентекавир 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 анализ за клетъчна трансформация в ембрионални клетки от сирийски хамстер. Резултатите от микронуклеарния тест и изследването за репарация 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 проучвания за канцерогенност : при мъжки мишки е наблюдавано повишаване честотата на белодробни тумори, при експозиции ≥ 4 и ≥ 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, 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 женски 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 находки при човека не е известно. Относно клинични данни, вижте точка 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Калциев карбонат

Нишесте, прежелатинизирано

Кармелоза натрий

Соеви полизахариди

Лимонена киселина монохидрат

Натриев стеарилфумарат

Таблетна обвивка:

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Полисорбат 80

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Сроқ на годност

3 години

След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка кутия съдържа или:

- 30 x 1 филмирани таблетки; 3 блистера от 10 x 1 филмирани таблетки всяка в перфориран Alu/Alu еднодозов блистер, или
- 90 x 1 филмирани таблетки; 9 блистера от 10 x 1 филмирани таблетки всяка в перфориран Alu/Alu еднодозов блистер.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) съдържа контейнер със силикагел със защитена от деца полипропиленова запушалка, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Опаковки с бутилки: EU/1/17/1211/001

Опаковки с блистери: EU/1/17/1211/002

EU/1/17/1211/003

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

Опаковки с бутилки: EU/1/17/1211/004

Опаковки с блистери: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 26 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Малта

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Полша

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предпис (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ ВЪНШНАТА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА И БЛИСТЕР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки
ентекавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат, еквивалентен на 0,5 mg ентекавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също соеви полизахариди. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка с блистери:

30 x 1 филмирани таблетки

90 x 1 филмирани таблетки

Опаковка с бутилки:

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Опаковка с бутилки:

След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Опаковка с бутилки:	EU/1/17/1211/001	30 филмирани таблетки
Опаковка с блистери:	EU/1/17/1211/002	30 x 1 филмирани таблетки
	EU/1/17/1211/003	90 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ентекавир Accord 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки
ентекавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат, еквивалентен на 0,5 mg ентекавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също соеви полизахариди. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1211/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ/АЛУМИНИЙ-АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 0,5 mg таблетки
ентекавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ ВЪНШНАТА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА И БЛИСТЕР)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки
ентекавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат, еквивалентен на 1 mg ентекавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също соеви полизахариди. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка с блистери:

30 x 1 филмирани таблетки

90 x 1 филмирани таблетки

Опаковка с бутилки:

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Опаковка с бутилки:

След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Опаковка с бутилки:	EU/1/17/1211/004	30 филмирани таблетки
Опаковка с блистери:	EU/1/17/1211/005	30 x 1 филмирани таблетки
	EU/1/17/1211/006	90 x 1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ентекавир Accord 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки
ентекавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат, еквивалентен на 1 mg ентекавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също соеви полизахариди. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1211/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ/АЛУМИНИЙ-АЛУМИНИЙ БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ентекавир Accord 1 mg таблетки
ентекавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

ентекавир (entecavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ентекавир Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ентекавир Accord
3. Как да приемате Ентекавир Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ентекавир Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ентекавир Accord и за какво се използва

Таблетките Ентекавир Accord представляват антивирусно лекарство, използвано за лечение на хронична (продължителна) инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни. Ентекавир Accord може да се използва от хора, чийто черен дроб е увреден, но все още функционира правилно (компенсирано чернодробно заболяване) и при хора с увреден черен дроб, който не функционира правилно (декомпенсирано чернодробно заболяване).

Ентекавир Accord таблетки се използва и за лечение на хронична (продължителна) инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при деца и юноши на възраст от 2 години до под 18 години. Ентекавир Accord може да се използва при деца с увреден черен дроб, който все още функционира правилно (компенсирано чернодробно заболяване).

Инфекцията с вируса на хепатит В може да доведе до увреждане на черния дроб. Ентекавир Accord намалява количеството на вируса във Вашия организъм и подобрява състоянието на черния дроб.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ентекавир Accord

Не приемайте Ентекавир Accord

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към ентекавир или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ентекавир Accord

- ако някога сте имали проблеми с бъбреците, уведомете Вашия лекар. Това е важно, тъй като Ентекавир Accord се отделя от Вашия организъм през бъбреците и Вие може да се нуждаете от коригиране на Вашата доза или схема на прилагане.
- не спирайте приема на Ентекавир Accord без препоръка от Вашия лекар, тъй като Вашият хепатит може да се влоши след спиране на лечението. След преустановяване на

лечението с Ентекавир Accord, Вашият лекар ще продължи да наблюдава Вашето състояние и ще провежда кръвни изследвания в продължение на няколко месеца.

- **обсъдете с Вашия лекар дали черния Ви дроб функционира правилно**, и ако не, какви са възможните ефекти върху лечението Ви с Ентекавир Accord.
- **Ако сте инфектирани също и с ХИВ (човешки имунодефицитен вирус)**, непременно съобщете на Вашия лекар. Не трябва да приемате Ентекавир Accord за лечение на хепатит В инфекция, освен ако в същото време приемате лекарства за ХИВ, тъй като ефективността на бъдещо ХИВ лечение може да бъде намалена. Ентекавир Accord няма да овладее ХИВ инфекцията.
- **приемът на Ентекавир Accord няма да предотврати предаването на инфекцията с вируса на хепатит В (HBV)** на други хора чрез полов контакт или с телесните течности (включително заразна кръв). Ето защо, е важно да предприемете подходящи предпазни мерки, защитаващи останалите от инфектиране с вируса на хепатит В. Съществува ваксина за предпазване на хората, изложени на риск от инфектиране с вируса на хепатит В.
- **Ентекавир Accord принадлежи към групата лекарства, които могат да причинят лактатна ацидоза** (повишено количество на млечна киселина във Вашия организъм) и уголемяване на черния дроб. Симптоми, като гадене, повръщане и стомашна болка, може да бъдат показателни за развитието на лактатна ацидоза. Тази рядка, но сериозна нежелана реакция в отделни случаи може да доведе до смърт. Лактатната ацидоза се появява по-често при жените, особено тези с много високо наднормено тегло. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви по време на лечението с Ентекавир Accord.
- **ако преди това сте получавали лечение за хроничен хепатит В**, моля информирайте Вашия лекар.

Деца и юноши

Ентекавир Accord не трябва да се използва при деца под 2 години или с тегло под 10 kg.

Други лекарства и Ентекавир Accord

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ентекавир Accord с храна и напитки

В повечето случаи можете да приемате Ентекавир Accord със или без храна. Ако обаче преди това сте лекувани с лекарство, съдържащо активното вещество ламивудин, трябва да имате предвид следното. Ако сте преминали на лечение с Ентекавир Accord, поради неуспех на терапията с ламивудин, трябва да приемате Ентекавир Accord на празен стомах веднъж дневно. Ако вашето чернодробно заболяване е много напреднало, Вашият лекар също така ще Ви инструктира да приемате Ентекавир Accord на празен стомах. Празен стомах означава най-малко 2 часа след хранене и най-малко 2 часа преди следващия прием на храна.

Деца и юноши (от 2 до под 18-годишна възраст) могат да приемат Ентекавир Accord със или без храна.

Бременност, кърмене и фертилитет

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Не е доказано, че Ентекавир Accord е безопасен за употреба по време на бременност. Ентекавир Accord не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е специално предписан от Вашия лекар. За жените в детеродна възраст, които се лекуват с Ентекавир Accord, е важно да използват ефективни методи за предпазване от бременност.

Вие не трябва да кърмите по време на лечението с Ентекавир Accord. Уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Не е известно дали ентекавир, активната съставка на Ентекавир Accord, се отделя в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Замаяност, умора (отпадналост) и унесеност (сънливост) са чести нежелани реакции, които биха могли да намалят способността Ви за шофиране и работа с машини. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви опасения.

Ентекавир Accord съдържа соеви полизахариди и натрий

Това лекарство съдържа соеви полизахариди. Ако сте алергични към соя, не използвайте това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) натаблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ентекавир Accord

Не всички пациенти е необходимо да приемат една и съща доза Ентекавир Accord.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

При възрастни препоръчителната доза е или 0,5 mg или 1 mg веднъж дневно перорално (през устата).

Вашата доза ще зависи от това:

- дали преди това сте лекувани за инфекция с вируса на хепатит В и какво лекарство сте приемали.
 - дали имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза или да Ви даде указания да я приемате по-рядко от веднъж дневно.
- състоянието на черния Ви дроб

При деца и юноши (от 2 до под 18 годишна възраст), може да е наличен Ентекавир Accord 0,5 mg таблетки или ентекавир перорален разтвор.

Лекарят на Вашето дете ще прецени правилната доза на базата на неговото тегло. Деца с тегло най-малко 32,6 kg може да приемат 0,5 mg таблетки или може да е наличен ентекавир перорален разтвор. За пациенти с тегло от 10 kg до 32,5 kg се препоръчва ентекавир перорален разтвор. Всички дози трябва да се приемат перорално (през устата) веднъж дневно. Ентекавир не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст или с тегло под 10 kg.

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза. Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза, за да осигурите пълната ефективност на Вашето лекарство и да намалите развитието на резистентност към лечението. Приемайте Ентекавир Accord толкова време, колкото е указано от Вашия лекар. Той ще Ви каже ако е необходимо кога да прекратите лечението.

Някои пациенти трябва да приемат Ентекавир Accord на гладно (вижте **Ентекавир Accord с храна и напитки в точка 2**). Ако Вашият лекар Ви предпише Ентекавир Accord на гладно, това означава поне 2 часа след хранене и поне 2 часа преди следващото хранене.

Ентекавир Accord се предлага само като 0,5 и 1 mg филмирани таблетки. При пациенти, които не са в състояние да поглъщат таблетки или, при които се препоръчва намаляване на дозата, могат да бъдат налични други продукти, съдържащи ентекавир, с по-подходяща лекарствена форма.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ентекавир Accord
Веднага потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Ентекавир Accord

Важно е да не пропускате нито една доза. Ако пропуснете някоя доза Ентекавир Accord, вземете я възможно най-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е наближило времето за следващата доза, не приемайте пропуснатата. Изчакайте и вземете следващата доза в обичайното за това време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Не спирайте приема на Ентекавир Accord без консултация с лекар

При някои хора настъпват много сериозни симптоми на хепатит, при спиране приема на Ентекавир Accord. Уведомете незабавно Вашия лекар за всички промени в симптомите, настъпващи след спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациентите, лекувани с Ентекавир Accord, са наблюдавани следните нежелани реакции:

Възрастни

1. Чести (най-малко 1 на 100 пациенти): главоболие, инсомния (безсъние), изтощение (крайна умора), замаяност, сомнолентност (сънливост), повръщане, диария, гадене, диспепсия (нарушено храносмилане) и повишени нива на чернодробните ензими в кръвта.
2. Нечести (най-малко 1 на 1 000 пациенти): обрив, косопад.
3. Редки (най-малко 1 на 10 000 пациенти): тежка алергична реакция.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на тези при възрастни, както са описани по-горе, със следната разлика:

Много чести (най-малко 1 на 10 пациенти): ниски нива на неутрофили (един вид бели кръвни клетки, които са важни за борба с инфекцията).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ентекавир Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката, блистера или картонената опаковка след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ентекавир Accord

Активното вещество е ентекавир.

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат, еквивалентен на 0,5 mg ентекавир.

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа ентекавир монохидрат, еквивалентен на 1 mg ентекавир.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: калциев карбонат, нишесте, прежелатинизирано, кармелоза натрий, соеви полизахариди, лимонена киселина монохидрат, натриев стеарилфумарат.

Таблетна обвивка:

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки

хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, полисорбат 80

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки

хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, железен оксид червен (E172)

Вижте точка 2 „Ентекавир Accord съдържа соеви полизахариди и натрий“.

Как изглежда Ентекавир Accord и какво съдържа опаковката

Ентекавир Accord 0,5 mg филмирани таблетки: Бели до почти бели, с триъгълна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение “J” от едната страна, и “110” от другата страна.

Ентекавир Accord 1 mg филмирани таблетки: Розови, с триъгълна форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение “J” от едната страна, и “111” от другата страна.

Ентекавир Accord се предлагат в картонени кутии, съдържащи 30 x 1 или 90 x 1 филмирана таблетка (в еднодозови блистери) и в бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Испания

Производител

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Малта

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,
Полша

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Тел: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.