

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate, ekwivalenti għal 0.5 mg ta 'entecavir.

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate, ekwivalenti għal 1 mg ta 'entecavir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 62.5 mg ta 'lactose monohydrate.

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta 'lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta 'eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, bajda, tonda, bikonvessa, bit-tarf imżerżaq, imnaqqxa b" M " fuq naħa waħda tal-pillola u "EA " fuq in-naħa l-oħra. Dijametru: madwar 6.8 mm.

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, bajda, tonda, bikonvessa, bit-tarf imżerżaq, imnaqqxa b" M " fuq naħa waħda tal-pillola u "EB " fuq in-naħa l-oħra. Dijametru: madwar 8.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Entecavir Viatris huwa indikat għat-trattament ta 'infezzjoni kronika bil-virus tal-epatite B (HBV) (ara sezzjoni 5.1) f'adulti bi:

- mard stabbli tal-fwied u b'evidenza ta 'replikazzjoni virali attiva, b'livelli kostantament għoljin ta 'alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u b'evidenza istoloġika ta 'infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi.
- mard tal-fwied mhux stabbli (ara sezzjoni 4.4)

Kemm għall-mard tal-fwied stabbli kif ukoll għal dak mhux stabbli, din l-indikazzjoni hija bbażata fuq tagħrif minn provi kliniċi fuq pazjenti nucleoside naïve li għandhom infezzjoni bl-HBV, kemm pożittivi għal HBeAg kif ukoll negattivi għal HBeAg. Fir-rigward ta 'pazjenti b'epatite B refrattarja għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Entecavir Viatris huwa indikat ukoll għall-kura ta' infezzjoni HBV kronika f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma kienet nucleoside qabel, li għandhom minn sentejn sa <18-il sena b'mard tal-fwied kumpensat, li għandhom evidenza ta' replikazzjoni virali attiva u livelli ALT fis-serum għoljin, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni u/jew fibrozi moderata sa severa. Fir-rigward tad-deċiżjoni li tinbeda kura f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fil-manigment ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B.

Entecavir Viatris hu disponibbli biss bħala pilloli miksija b'rita ta' 0.5 u 1 mg. Għall-pazjenti li ma jkunux kapaċi jibilgħu pilloli, jew għal min tnaqqis tad-doża huwa rakkomandat, prodotti oħra li fihom entecavir b'formulazzjonijiet aktar adattati, jistgħu ikunu disponibbli.

Pożoloġija

Mard tal-fwied stabbli

Pazjenti nucleoside-naïve

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg darba kuljum, mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Pazjenti refrattarji għal lamivudine (jiġifieri b'evidenza ta' viremja waqt li jkun fuq lamivudine jew fil-preżenza ta' tibdil ġenetiku għar-reżistenza għal lamivudine [LVDr]) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)
Id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 1 mg darba kuljum, li trid tittiehed fuq stonku vojta (iktar min sagħtejn qabel u iktar minn sagħtejn wara l-ikel) (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' mutazzjonijiet ta' LVDr, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien mat-tieni mediċina antivirali (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma lamivudine jew entecavir) għandha tkun kkunsidrata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4).

Mard tal-fwied mhux stabbli

Id-doża rakkomandata għal pazjenti adulti b'mard tal-fwied mhux stabbli hija 1 mg darba kuljum, li għandha tittiehed fuq stonku vojta (aktar minn sagħtejn qabel u aktar minn sagħtejn wara ikla) (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'epatite B rifrattorji għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Tul tat-terapija

L-aħjar tul ta' żmien tat-trattament mhuwiex magħruf. Il-waqfien tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti adulti li huma pożittivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata ta' l-inqas sa 12-il xahar wara li tinkiseb serokonverżjoni ta' HBe (telf ta' HBeAg u DNA ta' HBV bi kxi ta' anti-HBe f'żewġ kampjuni tas-serum li jkun ttehdut konsekkutivament u ta' l-inqas 3-6 xhur minn xulxin) jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti adulti li jirriżultaw negattivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata għallinqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja. B'kura fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkomplija tat-terapija magħzula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jew b'cirrozi, huwa rakkomandat li l-kura titwaqqaf.

Popolazzjoni pedjatrika

Għall-dożaġġ xieraq fil-popolazzjoni pedjatrika Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli u għal dozi taht 0.5 mg tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali.

Id-deċiżjoni biex jiġu kkurati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-htigijiet tal-pazjenti u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar il-kura pedjatrika inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta 'suppressjoni viroloġika fit-tul b'terapija kontinwata għandhom jitqabblu mar-riskju ta 'kura mtawwla, inkluż it-tfaċċar ta 'virus reżistenti tal-epatite B.

LT fis-serum għandu jiġi persistentement elevat għal tal-anqas 6 xhur qabel il-kura ta 'pazjenti pedjatriċi b'mard tal-fwied kumpensat minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal tal-anqas 12-il xahar f'pazjenti b'marda negattiva għal HBeAg.

Il-pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta 'mill-inqas 32.6 kg, għandhom jingħataw doża ta 'kuljum ta 'pillola waħda ta '0.5 mg ma 'jew mingħajr ikel. Soluzzjoni orali għandha tintuża għal pazjenti b'piż tal-ġisem inqas minn 32.6 kg.

Perjodu tat-terapija għal pazjenti pedjatriċi

L-ahjar tul ta 'żmien tat-trattament mhuwiex magħruf. Skont il-linji gwida attwali għall-prattika pedjatrika, jista 'jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura kif ġej:

- F'pazjenti pedjatriċi pożittivi għal HBeAg, il-kura għandha tingħata għal tal-anqas 12-il xahar wara li tintlaħaq serokonverżjoni HBV DNA u HBeAg li ma setgħetx tkun osservata (telf ta 'HBeAg u identifikazzjoni anti-Hbe f'żewġ kampjuni ta 'serum konsekuttivi b'tal-anqas 3-6 xhur bejniethom) jew sa serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm telf ta 'effikaċja. Il-livelli ta 'ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu segwiti b'mod regolari wara li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti pedjatriċi negattivi għal HbeAg, il-kura għandha tingħata sas-serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta 'telf ta 'effikaċja.

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali jew epatiku ma ġietx studjata. Anzjani:

Anzjani

M'hemmx bżonn ta 'aġġustament fid-doża minhabba l-età. Id-doża trid tiġi aġġustata skont il-funzjoni renali tal-pazjent (ara r-rakkomandazzjonijiet fuq id-doži f'indeboliment renali u f'sezzjoni 5.2).

Ġeneru u razza

M'hemmx bżonn ta 'aġġustament fid-doża minhabba raġunijiet ta 'ġeneru jew razza.

Indeboliment tal-kliwi

Il-clearance ta 'entecavir tonqos man-nuqqas fil-clearance tal-kreatinina (ara sezzjoni 5.2). Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti bi clearance tal-kreatinina < 50mL/min, inkluż dawk il-pazjenti fuq emodjalizi jew fuq dializi peritoneali ambulatorja kontinwa (CAPD). Tnaqqis fid-doża ta 'kuljum bl-użu ta 'soluzzjoni orali hu rrakkomandat. Bħala alternattiva, f'każ li s-soluzzjoni orali ma tkunx disponibbli, id-doża tista 'tiġi aġġustata billi jiżdied l-intervall bejn id-doži, kif muri fit-tabella. Il-modifikazzjonijiet proposti fid-doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta 'informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

Tnehhija tal-krejinina (mL/min)	Doża ta 'entecavir*	
	Pazjenti li qatt ma rċievew nucleosides fil-passat	Mard refrattorju għal lamivudine jew mard dikumpensat tal-fwied
≤50	0.5 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum
30 - 49	0.25 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 48 siegħa	0.5 mg darba kuljum
10 - 29	0.15 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 72 siegħa	0.3 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 48 siegħa
<10 Emodijalisi jew CAPD**	0.05 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 5-7 ijiem	0.1 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 72 siegħa

* għal doži ta ' <0.5 mg ta ' entecavir, soluzzjoni orali hija rrakkomandata.

** fi ġranet ta ' emodijaliżi, agħti entecavir wara emodijaliżi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Metodu ta 'kif għandu jingħata

Entecavir Viatis għandu jittiehed mill-ħalq.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsim 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-kliewi

Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Il-modifikazzjonijiet proposti fid- doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta 'informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, ir-rispons virologiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

Tahrix ta 'l-epatite:

Tahrix spontanju ta 'epatite B kronika huwa relattivament komuni u huwa kkaratterizzat bi żjidi temporanji fl-ALT fis-serum. Wara li tinbeda t-terapija antivirali, l-ALT fis- serum f'xi pazjenti jista ' jżidied, filwaqt li l-livelli ta 'DNA ta 'HBV fis-serum jonqsu (ara sezzjoni 4.8). Fost pazjenti trattati b'entecavir, it-tahrix waqt it-trattament, bħala medja beda 4-5 ġimghat wara. F'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, dawn iż-żidiet fl-ALT fis-serum ġeneralment m'humex akkumpanjati b'żjieda fil-konċentrazzjonijiet tal-bilirubin fis-serum jew b'distabbilizzazzjoni epatika. Pazjenti b'mard tal-fwied avanzat jew b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju ikbar għal distabbilizzazzjoni epatika wara tahrix ta 'l-epatite, u għalhekk jeħtieġu jiġu immonitorjati b'attenzjoni waqt it-terapija.

Tahrix akut ta 'l-epatite ġie rrapportat ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija għal epatite B (ara sezzjoni 4.2). Tahrix wara t-trattament huwa ġeneralment assoċjat ma 'żjieda fl-ammont ta 'DNA ta 'HBV, u jidher li l-maġġoranza tagħhom jillimitaw lilhom infushom. Madankollu ġew irrapportati wkoll, tahrix gravi, inkluż fatalitjiet.

Fost pazjenti li huma nucleoside naïve ittrattati b'entecavir, it-tahrix ta' wara t-trattament, bhala medja beda 23-24 ġimgħa wara, u hafna minn dan it-tahrix ġie rrapportat f'pazjenti negattivi għal HBeAg (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni epatika għandha tkun immonitorjata f'intervalli ripetuti b'*follow-up* kliniku u tal-laboratorju, għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra epatite B tista' tkun mehtieġa.

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli:

rata oġhla ta' avvenimenti avversi serji tal-fwied (tkun xi tkun il-kawża) ġiet osservata f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli, b'mod partikolari f'dawk b'marda ta' Child-Turcotte-Pugh (CTP) ta' klassi Ċ, meta mqabbla ma' rati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied stabbli. Barra minn hekk, pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' aċidożi lattika u ta' avvenimenti avversi speċifiċi tal-kliewi bħas-sindromu epatorenali. Għaldaqstant, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, il-parametri kliniċi u tal-laboratorju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara wkoll sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Aċidożi lattika u epatomegalija severa bi steatożi:

Okkorrenzi ta' aċidożi lattika (mingħajr hypoxaemia), xi kultant fatali, li s-soltu huma assoċjati ma' epatomegalija gravi u ma' stenożi epatika, ġew irrapportati bl-użu ta' nucleoside analogues. Minhabba li entecavir huwa nucleoside analogue, dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż. Trattament b'nucleoside analogues irid jitwaqqaf meta jkun hemm livelli ta' aminotransferase li jkunu qed jogħlew b'rata mgħaġġla, epatomegalija progressiva jew aċidożi metabolika/lattika ta' etjoloġija mhux magħrufa. Sintomi diġestivi beninnji, bħal dardir, rimettar u uġiġh addominali, jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' aċidożi lattika. Każijiet severi, xi kultant b'riżultati fatali, kienu assoċjati ma' pankreatite, indeboliment tal-fwied/steatożi epatika, indeboliment tal-kliewi u livelli oġhla ta' lactate fis-serum. Għandha tingħata attenzjoni kbira meta tkun se ssir riċetta għal nucleoside analogues lil kull pazjent (partikolarment għal nisa hoxnin hafna) b'epatomegalija, epatite jew b'fatturi oħra magħrufin li jistgħu jkunu ta' riskju għall-mard tal-fwied. Dawn il-pazjenti jehtieġu jiġu segwiti bir-reqqa.

Biex jagħmlu differenza bejn elevazzjonijiet f'aminotransferases minhabba rispons għat-trattament u żjidiel potenzjalment relatati ma' aċidożi lattika, it-tobba jridu jiżguraw li bidliet fl-ALT huma assoċjati ma' titjib f'markers laboratorji oħra ta' l-epatite B kronika.

Reżistenza u prekawzjonijiet speċifiċi għall-pazjenti li huma rifrattarji għal lamivudine:

Mutazzjonijiet fl-HBV polymerase li jirriżultaw f'sostituzzjonijiet li jsarrfu f'reżistenza għal lamivudine jistgħu iwasslu għall-fegġa sussegwenti ta' sostituzzjonijiet sekondarji, inklużi dawk assoċjati ma' reżistenza assoċjata ma' entecavir (ETVr). F'percentwal żgħir ta' pazjenti refrattarji għal lamivudine, sostituzzjonijiet ETVr f'residwi rtT184, rtS202 jew rtM250 kienu preżenti fil-linja bażi. Pazjenti b'HBV reżistenti għal lamivudine, huma f'riskju oġhla li jiżviluppaw reżistenza sussegwenti għal kura b'entecavir milli pazjenti mingħajr reżistenza għal lamivudine. Il-probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza ġenotipika ġdida għal entecavir wara 1, 2, 3, 4 u 5 snin ta' kura fi studji dwar pazjenti li kienu refrattarji għal lamivudine kienet ta' 6%, 15%, 36%, 47% u 51%, rispettivament. Ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti fil-popolazzjoni li hi refrattarja għal lamivudine, u għandu jsir ittestjar adattat dwar ir-reżistenza. F'pazjenti b'rispons viroloġiku li jkun inqas mill-aħjar wieħed wara 24 ġimgħa ta' kura b'entecavir, għandu jiġi kkunsidrat tibdil tal-kura (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Meta tinbeda terapija f'pazjenti bi storja medika dokumentata ta' HBV reżistenti għal lamivudine, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien ma' medicina antivirali sekondarja (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) għandha tkun ikkunsidrata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir.

HBV reżistenti għal lamivudine pre-eżistenti hija assoċjata ma' żieda fir-riskju għal reżistenza għal entecavir sussegwenti minkejja l-grad tal-marda tal-fwied; f'pazjenti b'marda tal-fwied mhux stabbli, il-breakthrough viroloġiku jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet klinikament serji tal-marda prinċipali tal-fwied. Għaldaqstant, f'pazjenti li għandhom kemm mard tal-fwied mhux stabbli kif ukoll HBV reżistenti għal lamivudine, l-użu ta' entecavir flimkien mat-tieni medicina anti-virali (li ma

tikkondividix il-reżistenza inkroċjata ma 'jew lamivudine jew entecavir) għandu jitqies bħala preferibbli għal monoterapija b'entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Kienet osservata rata aktar baxxa ta 'rispons viroloġiku (HBV DNA <50 IU/mL) f'pazjenti pedjatriċi b'HBV DNA $\leq 8.0 \log_{10}$ IU/mL fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1). Entecavir għandu jintuża f'dawn il-pazjenti biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tifel/tifla (eż. reżistenza). Peress li xi pazjenti pedjatriċi jistgħu jehtieġu ġestjoni fit-tul jew anki tul il-hajja tal-epatite B attiva kronika, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-impatt ta 'entecavir fuq għażliet ta 'kura futuri.

Riċevituri tat-trapjant tal-fwied

Il-funzjoni tal-kliwi trid tiġi evalwata b'attenzjoni kbira qabel u waqt it-terapija b'entecavir f'riċevituri ta 'trapjant tal-fwied li jkunu qed jirċievu cyclosporine jew tacrolimus (ara sezzjoni 5.2).

Infezzjoni fl-istess hin bl-epatite Ċ jew D:

M'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta 'entecavir f'pazjenti infettati fl-istess hin bil-virus ta 'l-epatite Ċ jew D.

Pazjenti infettati bil-virus ta 'l-immunodeficijenza umana (HIV)/HBV li ma jkunux jingħataw kura antiretrovirali fl-istess hin:

entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati bl-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jiehdu kura effettiva fl-istess hin kontra l-HIV. Ġie osservat li tfaċċat reżistenza ta 'l-HIV meta entecavir intuża għall-kura ta 'infezzjoni kronika ta 'l-epatite B f'pazjenti b'infezzjoni ta 'l-HIV li ma kinux qegħdin jingħataw kura antiretrovirali effettiva hafna (HAART) (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, m'għandhiex tintuża kura b'entecavir għal pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li ma jkunux qegħdin jingħataw HAART (Terapija Antiretrotrivali Attiva Hafna). Entecavir ma ġiex studjat bħala kura għal infezzjoni bl-HIV u mhux irrakkomandat biex jintuża għalhekk.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkunu qed jingħataw terapija antiretrovirali fl-istess hin:

Entecavir ġie studjat fi 68 adult b'infezzjoni fl-istess hin ta 'l-HIV/HBV li kienu qegħdin jingħataw reġim HAART li kien fih lamivudine (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta 'entecavir f'pazjenti li rriżultaw negattivi għal HBeAg li huma infettati wkoll bl-HIV. Hemm ftit tagħrif fuq pazjenti li huma infettati wkoll bl-HIV li għandhom ammont baxx ta 'ċelloli CD4 (<200 ċelloli/mm³).

Ġenerali:

Il-pazjenti jridu jiġu avżati li ma ngħatat l-ebda prova li t-terapija b'entecavir tnaqqas ir-riskju ta 'trasmissjoni ta 'HBV u għalhekk xorta wahda għandhom jittiehdu l-prekawzjonijiet meħtieġa.

Lactose:

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta 'intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta 'lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma 'prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta 'interazzjoni

Minhabba li entecavir jiġi eliminat l-aktar mill-kliwi (ara sezzjoni 5.2), l-ġhoti tal-prodott ma 'mediċinali ohra li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu għal sekrezzjoni tubulari attiva jista 'jgħolli l-konċentrazzjoni fis-serum ta 'wieħed mill-prodotti mediċinali. Barra lamivudine, adefovir dipivoxil u tenofovir disoproxil fumarate, l-effetti ta 'l-ġhoti ta 'entecavir ma 'prodotti mediċinali ohra li joħorġu mill-kliwi jew ma 'xi prodotti li jaffettwaw il-funzjoni renali ma ġewx evalwati. Il-pazjenti

jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti negattivi meta entecavir jittiehed flimkien ma 'prodotti mediċinali bħal dawn.

Ma ġiet osservata ebda interazzjoni farmakokinetika bejn entecavir u lamivudine, adefovir jew tenofovir.

Entecavir m'huwiex sottostrat, inducer jew impeditur ta 'enzimi ta 'cytochrome P450 (CYP450) (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk interazzjonijiet bejn is-sustanzi attivi b'CYP450 bħala medjatur, mhux probabbli li jsehhu b'entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta 'interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista 'jkollhom it-tfal:

Minhabba li r-riskji potenzjali għall-iżvilupp tal-fetu mhumiex magħrufa, nisa li jistgħu jhorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi.

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta 'entecavir waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3) b'dożi għoljin. Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in- nisa. Entecavir Viatis m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk ikun hemm bżonn ċar. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta 'entecavir fuq it-trasmissjoni ta 'HBV mingħand l-omm għat-tarbija tagħha li tkun għadha kif twieldet. Għalhekk għandhom jintużaw interventi xierqa biex it-tarbija li tkun għadha kif twieldet ma tiġi l-HBV.

Treddigh

Mhux magħruf jekk entecavir jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider fil-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta 'entecavir fil-ħalib tas-sider (għad- dettalji ara 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Entecavir Viatis.

Fertilità

Studji tossikoloġiċi fl-annimali li ngħataw entecavir ma wrew ebda evidenza ta 'fertilità indebolita (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Sturdament, għeja u ngħas mhux f'waqtu huma reazzjonijiet avversi komuni, u dawn jistgħu jfixxlu l-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi f'pazjenti li kellhom mard tal-fwied stabbli, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta 'kull gravità, li ta 'l-inqas jista 'jkollhom il-possibbiltà ta 'relazzjoni ma 'entecavir kienu l-uġiġħ ta 'ras (9%), għeja (6%), sturdament (4%) u dardir (3%). Aggravamenti tal-epatite waqt u wara it-twaqqif tat-terapija b'entecavir ġew irrappurtati wkoll (ara sezzjonijiet 4.4 u *Deskrizzjoni ta 'reazzjonijiet avversi magħżula*).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq u fuq erba' provi kliniċi fejn 1,720 pazjent b'infjezzjoni kronika tal-epatite B u mard tal-fwied stabbli irċiew trattament double blind b'entecavir (n= 862), jew lamivudine (n= 858) sa 107 ġimgħat (ara sezzjoni 5.1). F'dawn l-istudji, il-profil tas-sigurtà li jinkludu anormalitajiet tal-laboratorju kienu komparabbli għal 0.5 mg ta' entecavir kuljum (679 pazjent nucleoside-naïve ta' HBeAg pożittiv jew negattiv, ittrattati għal medjan ta' 53 ġimgħa), 1 mg ta' entecavir kuljum (183 pazjent refrattorju b'lamivudine ittrattati għal medjan ta' 69 ġimgħa) u lamivudine.

Reazzjonijiet avversi meqjusin li ta' l-inqas jistgħu jkunu relatati ma' entecavir huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika ta' l-organi. Il-frekwenza hija ddefinita bħala komuni ħafna ($\leq 1/10$); komuni ($\leq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\leq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\leq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom.

<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	rari: reazzjoni anafilattojdi
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	komuni: insomnja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	komuni: uġiġħ ta' ras, sturdament u ħedla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	komuni: rimettar, dijarea, tqallih, dispepsja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	komuni: zieda fit-transaminases
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	mhux komuni: raxx, alopeċja
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	komuni: gheja

Każijiet ta' aċidożi lattika ġew irrappurtati, marbuta ta' spiss ma' distabbilizzazzjoni tal-fwied, kundizzjonijiet mediċi serji ohra jew espożizzjonijiet għal mediċini (ara sezzjoni 4.4).

Trattament itwal minn 48 ġimgħa: kontinwazzjoni ta' trattament b'entecavir għal tul medju ta' 96 ġimgħa ma wrietx sinjali godda dwar is-sigurtà tiegħu.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju:

Fi provi kliniċi b'pazjenti li qatt ma kienu kkurati fil-passat b'nukleoside, 5% kellhom livelli għoljin ta' ALT ta' > 3 darbiet tal-linja bażi, u $< 1\%$ kellhom livelli ta' ALT għoli ta' $>$ darbejn tal-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali ta' $>$ darbejn tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u ta' $>$ darbejn tal-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl sehhew f' $< 1\%$ tal-pazjenti, livelli ta' amylase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 2%, livelli ta' lipase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 11% u plejtlits ta' $< 50,000/\text{mm}^3$ f' $< 1\%$.

Fi provi kliniċi b'pazjenti refrattorji b'lamivudin, 4% kellhom livelli oghla ta' ALT > 3 darbiet tal-linja bażi u $< 1\%$ kellhom livelli oghla ta' ALT ta' $>$ darbejn il-linja bażi b'bilirubina totali ta' $>$ darbejn tal-ULN u ta' $>$ darbejn tal-livell tal-linja bażi. Livelli ta' amylase ta' > 3 darbiet tal-livell fil-linja bażi sehhew fi 2% tal-pazjenti, livelli ta' lipase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 18% u plejtlits ta' $< 50,000/\text{mm}^3$ f' $< 1\%$.

Taħrix waqt it-trattament:

Fi studji fuq pazjenti nucleoside naïve, sehhew żjiediet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament b' > 10 darbiet il-ULN u $>$ darbejn iktar il-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'entecavir meta mqabbla ma' 4% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine. Fi studji fuq pazjenti refrattorji għal lamivudine, sehhew żjiediet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet il-ULN u $>$ darbejn il-linja bażi fi 2% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir meta mqabbla ma' 11% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine. Fost il-pazjenti ttrattati

b'entecavir, iż-żjidiel fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament feġġew wara medja ta' 4-5 ġimghat mill-bidu tat-trattament, u ġeneralment dawn irriżolvew ruħhom meta komplew it-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\leq 2 \log_{10}/\text{mL}$ fil-viral load li ppreċediet jew li ħabtet maż-żjieda fl-ALT. Monitoraġġ perġodiku tal-funzjoni tal-fwied huwa rrakkomandat waqt it-trattament.

Taħrix wara li jitwaqqaf it-trattament:

Ġie rrapportat taħrix akut ta' epatite f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-virus ta' l-epatite B, inkluż terapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4). Fi studji f'pazjenti li huma nucleoside naïve, 6% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u 10% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine urew żjidiel fl-ALT (> 10 darbiet l-ULN u $>$ darbtejn ir-referenza [il-minimu tal-linja bażi jew l-aħħar kejl fl-aħħar tad-dożi]) waqt follow-up ta' wara t-trattament. Fost pazjenti ttrattati b'entecavir li huma nucleoside naïve, żjidiel fl-ALT feġġew 2324 ġimgha wara li waqqfu t-trattament, u 86% (24/28) taż-żjidiel fl-ALT sehħew f'pazjenti negattivi għal HBeAg. Fi studji f'pazjenti refrattarji għal lamivudine, b'numru limitat ta' pazjenti li kienu qegħdin jiġu osservati, 11% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u ebda pazjenti ttrattat b'lamivudine ma żviluppaw żjidiel fl-ALT waqt follow-up li sar wara t-trattament.

Fil-provi kliniċi, it-trattament b'entecavir twaqqaf jekk il-pazjenti laħqu effett pożittiv speċifikat minn qabel. Jekk it-trattament jitwaqqaf mingħajr ma jingħata kas ta' dan l-effett pożittiv, ir-rata tal-flares ta' ALT ta' wara t-trattament tista' tkun ikbar.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' entecavir f'pazjenti pedjatriċi minn sentejn sa < 18 -il sena hija bbażata fuq żewġ provi kliniċi f'individwi b'infezzjoni HBV kronika; prova farmakokinetika ta' Fażi 2 (studju 028) u prova ta' Fażi 3 (studju 189) waħda. Dawn il-provi jipprovdur esperjenza f'195 individwi pożittivi għal HBeAg u nucleoside naïve, ittrattati b'entecavir għal tul medjan ta' 99 ġimghat. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'individwi pedjatriċi li rċievew trattament b'entecavir, kienu konsistenti ma' dawk osservati fil-provi kliniċi ta' entecavir fl-adulti (ara Sommarju tal-profil tas-sigurtà u sezzjoni 5.1) bl-eċċezzjoni li ġejja f'pazjenti pedjatriċi:

- reazzjonijiet avversi komuni hafna: newtropa.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Il-profil tas-sigurtà ta' entecavir f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli ġie evalwat fi studju komparattiv open-label li fih il-pazjenti ntaġħlu b'mod każwali, li fih, pazjenti rċievew kura b'entecavir 1 mg/kuljum ($n=102$) jew adefovir dipivoxil 10 mg/kuljum ($n=89$) (studju 048). Fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi li hemm referenza għalihom fis-sezzjoni. Lista f'għamla ta' tabella ta' reazzjonijiet avversi, ġiet osservata reazzjoni avversa addizzjonali waħda [tnaqqis tal-bikarbonat fid-dem (2%)] f'pazjenti kkurati b'entecavir sa ġimgha 48. Ir-rata kumulattiva ta' mwiet waqt l-istudju kienet ta' 23% (23/102), u b'mod ġenerali, il-kawżi tal-mwiet kienu relatati mal-fwied, kif mistenni f'din il-popolazzjoni. Ir-rata kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' karcinoma epatoċellulari (HCC) kienet ta' 12% (12/102). B'mod ġenerali, avvenimenti avversi serji kienu relatati mal-fwied, bi frekwenza kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' 69%. Pazjenti b'punteġġ għoli tas-CTP fil-linja bażi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-test tal-laboratorju: sa ġimgha 48, fost il-pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli li Nġhataw entecavir, l-ebda pazjent ma kellu żidiet fl-ALT kemm > 10 darbiet il-ULN u $>$ darbtejn il-linja bażi, u 1% tal-pazjenti kellhom żidiet fl-ALT $>$ darbtejn il-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali $>$ darbtejn il-ULN u $>$ darbtejn il-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dL sehħew fi 30% tal-pazjenti, livelli ta' lipase > 3 darbiet il-linja bażi f'10% u plejtlits $< 50,000/\text{mm}^3$ f'20%.

Esperjenza f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV:

Il-profil tas-sigurtà ta' entecavir f'numru limitat ta' pazjenti infettati bl-HIV/HBV li kienu fuq lamivudine bħala parti mit-terapija HAART (terapija antiretrovirali attiva hafna), kien simili għall-profil tas-sigurtà ta' dawk infettati bl-HBV biss (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru/età:

Ma kienx hemm differenza apparenti fil-profil tas-sigurtà ta' entecavir fir-rigward tal- ġeneru ($\approx 25\%$ tan-nisa fil-provi kliniċi) jew età ($\approx 5\%$ tal-pazjenti > 65 sena).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. L-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva ta' entecavir irrapportata f'pazjenti. Pazjenti b'saħħithom li rċevew sa 20 mg/jum sa 14-il ġurnata, u doži waħdiet sa 40 mg, ma kellhomx reazzjonijiet avversi mhux mistennija. Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità u għandu jingħata trattament t'appoġġ b'has-soltu, skont il-bżonn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, nucleoside u nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

Kodiċi ATC: J05AF10

Mekkaniżmu ta' azzjoni:

Entecavir, analogue ta' guanosine nucleoside b'attività kontra polymerase tal-HBV, huwa fosforilat b'mod effiċjenti mal-forma attiva ta' triphosphat (TP), li għandha half-life ta' 15-il siegħa. Billi jikkompeti mas-sottostrat naturali deoxyguanosine TP, entecavir TP jaħdem billi ixejjen it-tlett attivitajiet tal-polymerase virali: (1) priming ta' polymerase ta' HBV, (2) traskrizzjoni bil-maqlub ta' l-istrand negattiv tad-DNA mill-messaġġier pregenomiku RNA, u (3) sintesi ta' l-istrand pożittiv tad-DNA tal-HBV. Il- K_i ta' entecavir-TP għal polymerase tad-DNA ta' HBV huwa $0.0012 \mu\text{M}$. Entecavir-TP ifixxkel polymerases tad-DNA α , β u δ fiċ-ċelloli b'valuri ta' K_i ta' 18 sa $40 \mu\text{M}$. Barra minn hekk, doża qawwiya ta' entecavir ma kellha l-ebda reazzjoni negattiva fuq il-polymerase ta' γ jew is-sintesi tad-DNA fil-mitochondrion f'ċelloli HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Attività antivirali:

Entecavir impedixxa s-sintesi ta' DNA ta' HBV (tnaqqis ta' 50%, EC_{50}) f'konċentrazzjoni ta' $0.004 \mu\text{M}$ f'ċelloli HepG2 umani transinfettati b'HBV wild-type. Il-valur medju ta' EC_{50} għal entecavir kontra LVD_r HBV (rtL180M u rtM204V) kien ta' $0.026 \mu\text{M}$ (medda ta' 0.010 - $0.059 \mu\text{M}$). Virusijiet rikombinanti li kien fihom sostituzzjonijiet reżistenti għal adefovir jew f'rtN236T jew f'rtA181V baqghu suxxetibbli għal kollox għal entecavir.

Analizi tal-attività inibitorja ta' entecavir kontra gruppi ta' viruses HIV-1 iżolati minn pazjenti u minn kulturi fil-laboratorju li jużaw varjetà ta' ċelloli u kundizzjonijiet ta' assaġġi taw valuri EC_{50} li varjaw minn 0.026 sa $>10 \mu\text{M}$; il-valuri EC_{50} l-baxxi ġew osservati meta ntuzaw livelli mnaqqsa tal-virus fl-assaġġ. F'kultura ta' ċelloli, entecavir magħżul għax kellu sostituzzjoni ta' M184I f'konċentrazzjonijiet mikromolari, giet ikkonfermata pressjoni inibitorja f'konċentrazzjonijiet għolja ta' entecavir. Varjanti ta' l-HIV li kien fihom is-sostituzzjoni ta' M184V tilfu s-suxxettibilità għal entecavir (ara sezzjoni 4.4).

F'assaggi ta' kombinazzjoni ta' HBV f'kultura ta' ċelloli, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenefovir u zidovudine ma kienux antagonistiġi għall-attività ta' entecavir kontra HBV fuq medda wiesgħa ta' konċentrazzjonijiet. F'assaggi antivirali ta' l-HIV, entecavir f'konċentrazzjonijiet mikromolari ma kienx antagonistiku għall-attività kontra l-HIV f'kultura ta' ċelloli ta' dawn is-sitt NRTI jew emtricitabine.

Reżistenza f'kultura ta' ċelloli:

Fir-rigward ta' HBV wild-type, virusijiet LVDr li fihom sostituzzjonijiet ta' rtM204V u rtL180M fir-reverse transcriptase juru suxxettibilità ta' 8 darbiet inqas għal entecavir. L-inkorporazzjoni ta' aċidu amminiku addizzjonali ETVr tbiddel l-rtT184, rtS202 jew l-rtM250 tnaqqas is-suxxettibilità għal entecavir f'kultura ta' ċelloli. Is-sostituzzjonijiet osservati fl-izolati kliniċi (rtT184A, C, F, G, I, L, M jew S; rtS202 C, G jew I; u/jew rtM250I, L jew V) komplew inaqqsu s-suxxettibilità għal entecavir bejn 16 u 741 darba relattiv għall-virus wild-type. Razez reżistenti għal lamivudine li jospitaw rtL180M u rtM204V flimkien mas-sostituzzjoni rtA181C ta' aċidu amminiku wrew tnaqqis ta' bejn 16 u 122 darba fis-suxxettibilità fenotipika għal entecavir. Is-sostituzzjonijiet ETVr fir-residwi rtT184, rtS202 u rtM250 wehidhom għandhom biss effett modest fuq is-suxxettibilità għal entecavir, u ma gewx osservati fin-nuqqas ta' sostituzzjonijiet LVDr f'aktar minn 1000 pazjent studjati. Ir-reżistenza hija medjata minn irbit anqas ta' l-inibitur mar-reverse transcriptase HBV mibdul, u l-HBV reżistenti juri kapaċità anqas li jimmultiplika f'kultura ta' ċelloli.

Esperjenza klinika:

It-turija tal-benefiċċju hija bbażata fuq istoloġija, viroloġija, bijokimika u effetti seroloġiċi wara 48 ġimgħa ta' trattament fi provi kliniċi attivi kkontrollati ta' 1,633 adult b'epatite B kronika, b'evidenza ta' replikazzjoni virali u mard tal-fwied stabbli. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir ġew evalwati wkoll fi prova klinika kkontrollata b'mod attiv ta' 191 pazjent infettati b'HBV b'mard tal-fwied mhux stabbli u fi prova klinika ta' 68 pazjent ko-infettati b'HBV u b'HIV.

Fl-istudji f'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, it-titjib istoloġiku ġie definit bħala tnaqqis ta' ≤ 2 punti f'Knodell necro-inflammatory score mil-linja bażi mingħajr ma l-Knodell fibrosis score imur għall-agħar. Effetti fuq pazjenti b'linja bażi ta' 4 fuq il-Knodell Fibrosis Score (ċirrozi) kienu komparabbli mal-effett totali fuq il-miżuri kollha ta' l-effikaċja totali (il-pazjenti kollha kollhom mard tal-fwied stabbli). Linji bażi għoljin ta' Knodell necro-inflammatory scores (> 10) ġew assoċjati ma' titjib ikbar fl-istoloġija f'pazjenti li huma nucleoside naïve. Livelli ta' ALT ta' linja bażi ta' ≤ darbtejn l-ULN u DNA ta' HBV ta' linja bażi ≥9.0 log₁₀ kopji/mL kienu t-tnejn li huma assoċjati ma' rati oghla ta' titjib viroloġiku (Ġimgħa 48 DNA ta' HBV <400 kopja/mL) f'pazjenti li huma nucleoside naïve u pożittivi għal HBeAg. Mingħajr ma ngħata kas tal-karatteristiċi tal-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew reazzjonijiet istoloġiċi u viroloġiċi pożittivi għat-trattament.

Esperjenza f'pazjenti li huma nucleoside naïve b'mard tal-fwied stabbli

Ir-risultati wara 48 ġimgħa ta' studji magħmulin b'mod każwali, double blind li jkabblu entecavir (ETV) ma' lamivudine (LVD) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg (022) u f'pazjenti negattivi għal HBeAg (027) jidhru fit-tabella.

	<i>Nucleoside Naïve</i>			
	Pożittivi għal HBeAg (studju 022)		Negattivi għal HBeAg (studju 027)	
	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Titjib istoloġiku ^b	72%*	62%	70%*	61%
It-titjib fil-puntegġ tal-fibrozi Ishak	39%	35%	36%	38%

	<i>Nucleoside Naive</i>			
	Pożittivi għal HBeAg (studju 022)		Negattivi għal HBeAg (studju 027)	
	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
Deterjorament fil-punteġġ tal-fibrożi Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Tnaqqis tal-ammont virali (log ₁₀ kopja/mL) ^c	-6.86*	-5.39	-5.04*	-4.53
HBV DNA li ma jistax jiġi osservat (<300 kopja/mL skont PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizzazzjoni tal-ALT (≥1 drabi tal-ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonverżjoni ta 'HBeAg	21%	18%		

*valur p vs lamivudine < 0.05

^a pazjenti b'istologija fil-linja bażi li tista 'tiġi evalwata (Knodell Necroinflammatory Score fil-linja bażi ta' 2)

^b punt aħħari primarju

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/mL)

Esperjenza f'pazjenti li huma refrattarji għal lamivudine b'mard tal-fwied stabbli:

Fi studju b'mod każwali, double blind f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u refrattorji għal lamivudine (026), b'85% tal-pazjenti jippreżentaw mutazzjonijiet ta 'LVD fil-linja bażi, pazjenti li rċewew lamivudine malli daħlu fl-istudju jew qalbu għal 1 mg ta 'entecavir darba kuljum, mingħajr washout u mingħajr perijodu ta 'overlap (n= 141), jew komplew b'100 mg ta 'lamivudine darba kuljum (n= 145). Ir-riżultati wara 48 ġimgħa jidhru fit-tabella.

	Refrattarji għal lamivudine	
	Pożittivi għal HBeAg (studju 026)	
	ETV 1.0 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	124 ^a	116 ^a
Titjib istologiku ^b	55%*	28%
It-titjib fil-punteġġ tal-fibrożi Ishak	34%*	16%
Deterjorament fil-punteġġ tal-fibrożi Ishak	11%	26%
n	141	145
Tnaqqis tal-ammont virali (log ₁₀ kopja/mL) ^c	-5.11*	-0.48
HBV DNA li ma jistax jiġi osservat (<300 kopja/mL skont PCR) ^c	19%*	1%
Normalizzazzjoni tal-ALT (≥1 drabi tal-ULN)	61%*	15%
Serokonverżjoni ta 'HBeAg	8%	3%

*valur p vs lamivudine < 0.05

^a pazjenti b'istologija fil-linja bażi li tista 'tiġi evalwata (Knodell Necroinflammatory Score fil-linja bażi ta' ≤ 2)

^b punt aħħari primarju.

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/mL)

Riżultati wara 48 ġimgħa ta' trattament

It-trattament twaqqaf meta ntlahqu l-kriterji għall-effett li kienu speċifikati minn qabel jew fit- 48 ġimgħa jew waqt it-tieni sena tat-trattament. Il-kriterji tar-rispons kienu trazzin viroloġiku HBV (HBV DNA <0.7 MEq/mL minn bDNA) u tnaqqis fl-HBeAg (f'pazjenti pożittivi għall-HBeAg) jew ALT <1.25 drabi l-ULN (f'pazjenti negattivi għall-HBeAg). Pazjenti b'rispons pożittiv ġew segwiti għal 24 ġimgħa oħra bla trattament. Pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għar-rispons viroloġiku iżda mhux il-kriterji għar-rispons seroloġiku jew bijokimiku komplew bit-trattament blinded. Pazjenti li ma kellhomx rispons viroloġiku ġew offruti trattament alternattiv.

Nucleoside-naive

Pożittivi għal HBeAg (studju 022): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 354) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 80% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR, 87% għal normalizzazzjoni ta' ALT, 31% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (5% għal tnaqqis ta' HBsAg). Għal lamivudine (n= 355), ir-rati kienu 39% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR, 79% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT, 26% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (3% għal tnaqqis ta' HBsAg).

Fl-aħħar tad-dożagġ, fost pazjenti li komplew it-trattament b'entecavir għal aktar minn 52 ġimgħa (medjan ta' 96 ġimgħa), 81% mill-243 pazjent ittrattati b'entecavir u 39% mill-164 pazjent ittrattati b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV <300 kopja/mL skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni fl-ALT ($\geq 1 \times$ ULN) seħhet f'79% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'68% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine.

Negattivi għal HBeAg (studju 027): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 325) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 94% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR u 89% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT meta mqabbel ma' 77% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR u 84% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT f'pazjenti ttrattati b'lamivudine (n= 313).

Għal 26 pazjent li ġew ittrattati b'entecavir u 28 pazjent li ġew ittrattati għal iktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 96% ta' daww il-pazjenti ittrattati b'entecavir u 64% ta' daww il-pazjenti ttrattati b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV <300 kopja/mL skont il-PCR fl-aħħar tad-dożi. In-normalizzazzjoni ta' l-ALT ($\geq 1 \times$ ULN) instabet f'27% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'21% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine fl-aħħar tad-dożi.

Għal pazjenti li ssodisfaw il-kriterji li ġew definiti fi protokoll, it-titjib kompli matul il-follow-up ta' 24 ġimgħa wara t-trattament f'75% (83/111) tal-pazjenti li rrispondew għal entecavir kontra 73% (68/93) għal daww li rrispondew għal lamivudine fi studju 022 u 46% (131/286) ta' daww li rrispondew għal entecavir meta mqabbel ma' 31% (79/253) għal pazjenti li rrispondew għal lamivudine fi studju 027. Wara 48 ġimgħa ta' follow-up wara t-trattament, numru sostanzjali ta' pazjenti negattivi għal HBeAg irkadew.

Riżultati tal-bijopsija tal-fwied: minn studji importanti ħafna fuq 57 pazjent nucleoside-naive 022 (pożittivi għall-HBeAg) u 027 (negattiv għall-HBeAg) li ħadu sehem fi studju rollover fit-tul, li kienu evalwati bl-istologija tal-fwied fit-tul. Id-doża ta' entecavir kien ta' 0.5 mg kuljum fl-istudji importanti ħafna (medja tal-espożizzjoni ta' 85 ġimgħa) u 1 mg kuljum fl-istudju rollover (medja tal-espożizzjoni ta' 177 ġimgħa), u 51 pazjent fl-istudju rollover inizjalment ukoll irċiew lamivudine (medjan ta' tul ta' żmien ta' 29 ġimgħa). Minn dawn il-pazjenti, 55/57 (96%) kellhom titjib istoloġiku kif definit qabel (ara hawn fuq), u 50/57 (88%) kellhom tnaqqis ta' ≤ 1 punt fil-puntegġ tal-fibrozi ta' Ishak. Għal pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi tal-fibrozi ta' Ishak ta' ≤ 2 , 25/43 (58%) kellhom tnaqqis ta' ≤ 2 punti. L-għaxar (10/10) pazjenti kollha b'fibrozi avvanzata jew ċirrozi fil-linja bażi (puntegġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' 4, 5 jew 6) kellhom tnaqqis ta' ≤ 1 punt (it-tnaqqis medjan mil-linja bażi kien ta' 1.5 punti). Fil-hin tal-bijopsija għal żmien fit-tul, il-pazjenti kellhom DNA tal-HBV ta' < 300 kopji/mL u 49/57 (86%) kellhom ALT tas-serum ta' $\geq$ darba ULN. Is-57 pazjenti kollha baqgħu pożittivi għal HBsAg.

Refrattarji għal lamivudine

Pożittivi għal HBeAg (studju 026): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 141) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 30% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR, 85% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT u 17% għal sirokonversjoni ta' l-HBeAg.

Għas-77 pazjent li komplew it-trattament b'entecavir għal iktar min 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 40% tal-pazjenti kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni ta' l-ALT ($\geq 1 \times \text{ULN}$) instabet f'81% tal-pazjenti fl-aħħar tad-doġi.

Età/generu

Ma tfaċċat l-ebda differenza fl-effikaċja ta' entecavir fuq il-bażi tal-generu ($\approx 25\%$ tan-nisa fi provi kliniċi) jew età ($\approx 5\%$ tal-pazjenti > 65 sena).

Studju ta' Segwitu fit-Tul

Studju 080 kien studju randomizzat, ta' osservazzjoni, open-label ta' Fażi 4 biex jivvaluta r-riskji fit-tul ta' trattament b'entecavir (ETV, n=6,216) jew trattament ieħor ta' standard ta' kura ta' nukleosid (aċidu) għall-HBV (mhux ETV) (n=6,162) sa 10 snin f'individwi b'infezzjoni tal-HBV kronika (CHB). L-avvenimenti tal-eżitu kliniku prinċipali vvalutati f'dan l-istudju kienu b'mod ġenerali neoplażmi malinni (avveniment kompost ta' neoplażmi malinni ta' HCC u mhux HCC), progressjoni tal-marda HBV relatata mal-fwied, neoplażmi malinni mhux HCC, HCC, u mwiet, inkluż imwiet relatati mal-fwied. F'dan l-istudju, ETV ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' neoplażmi malinni meta mqabbel mal-użu ta' mhux ETV, kif ivvalutat minn jew il-punt tat-tmiem tal-kompost tan-neoplażmi malinni globali (ETV n=331, mhux ETV n=337; HR=0.93 [0.8-1.1]), jew il-punt tat-tmiem individwali ta' neoplażmu malinn mhux HCC (ETV n=95, mhux ETV n=81; HR=1.1 [0.82-1.5]). L-avvenimenti rrapportati għal progressjoni tal-marda tal-HBV relatata mal-fwied u HCC kienu komparabbli kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV. It-tumur malinn irrappurtat bl-aktar mod komuni kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV kien HCC segwit minn tumuri malinni gastrointestinali.

Gruppi speċjali

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli:

Fi studju 048, 191 pazjent b'infezzjoni HBV kronika pożittiva jew negattiva tal-HBeAg u b'evidenza ta' distabbilizzazzjoni epatika, definita bħala punteġġ CTP ta' 7 jew oghla, ingħataw entecavir 1 mg darba kuljum jew adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum. Il-pazjenti kienu jew qatt ma ħadu kura għal HBV jew kienu ġew ikkurati qabel (eskluża kura minn qabel b'entecavir, adefovir dipivoxil, jew tenofovir disoproxil fumarate). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom punteġġ CTP medju ta' 8.59 u 26% tal-pazjenti kellhom CTP klassi Ċ. Il-punteġġ tal-Mudell għall-Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmiem (MELD - Model for End Stage Liver Disease) kien 16.23. L-HBV DNA medju fis-serum skont PCR kien 7.83 $\log_{10}$ kopji/mL u l-ALT medju tas-serum kien 100 U/l; 54% tal-pazjenti kienu HBeAg pożittivi, u 35% tal-pazjenti kellhom sostituzzjonijiet tal-LVDr fil-linja bażi. Entecavir kien superjuri għal adefovir dipivoxil fil-punt primarju tat-tmiem tal-effikaċja tal-bidla medja mil-linja bażi fid-DNA tal-HBV fis-serum skont PCR f'ġimgħa 24. Ir-riżultati għall-punti tat-tmiem tal-istudju magħżulin f'ġimgħat 24 u 48 huma murija fit-tabella.

	Ġimgħa 24		Ġimgħa 48	
	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Proporzjon mhux osservabbli (<300 kopja/mL) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Bidla medja mil-linja bażi ($\log_{10}$ kopja/mL) ^c	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Stabbli jew punteġġ CTP imtejjeb ^{b,d}	66%	71%	61%	67%

	Ġimgħa 24		Ġimgħa 48	
	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum
Punteġġ MELD Bidla medja mil-linja bażi ^{c,e}	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Telf ta' HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizzazzjoni ta' ^f :				
ALT ($\geq 1 \times \text{ULN}$) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina ($\leq 1 \times \text{LLN}$) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina ($\geq 1 \times \text{ULN}$) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Ħin ta' prothrombin ($\geq 1 \times \text{ULN}$) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Assaġġ Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopja/mL).

^b NC=F (ma rnexxilux jasal sat-tmiem=nuqqas ta' suċċess), dan ifisser li waqfien mill-kura qabel il-ġimgħa tal-analiżi, inkluzi raġunijiet bħal mewt, nuqqas ta' effikaċja, episodju avvers, nuqqas ta' konformità/loss-to-follow-up, huma meqjusin bħala nuqqas ta' suċċess (eż., DNA tal-HBV ≤ 300 kopja/mL)

^c NC=M (ma rnexxilhomx jaslu sat-tmiem=mhux magħduda)

^d Definit bħala zieda jew ebda bidla mil-linja bażi fl-iskor CTP.

^e Punteġġ MELD medju tal-linja bażi kien 17.1 għal ETV u 15.3 għal adefovir dipivoxil.

^f Denominatur huwa pazjenti b'valuri anormali fil-linja bażi.

* p<0.05

ULN=limitu ta' fuq tan-normal, LLN=limitu ta' isfel tan-normal.

Il-ħin għall-bidu ta' 'HCC jew mewt (skont liema seħħ l-ewwel) kien komparabbli fiż-żewġ gruppi ta' kura; ir-rati kumulattivi ta' mwiet waqt l-istudju kienu 23% (23/102) u 33% (29/89) għal pazjenti kkurati b'entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament, u r-rati kumulattivi waqt l-istudju ta' 'HCC kienu 12% (12/102) u 20% (18/89) għal entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament.

Għal pazjenti b'sostituzzjonijiet ta' 'LVDr fil-linja bażi, il-perċentwal ta' pazjenti b'HBV DNA < 300 kopja/mL kien 44% għal entecavir u 20% għal adefovir f'ġimgħa 24, u 50% għal entecavir u 17% għal adefovir f'ġimgħa 48.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkun qed jingħataw HAART fl-istess ħin

Fl-istudju 038 kien hemm 67 pazjent pożittiv għal HBeAg u pazjent wieħed negattiv għal HBeAg li kienu infettati wkoll bl-HIV. Il-pazjenti kellhom HIV stabbli u kkontrollata (HIV RNA <400 kopji/mL) b'rikorrenza tal-viremija tal-HBV fuq reġimen b'lamivudine bħala parti mit-terapija HAART. Ir-reġimen ta' HAART ma nkludewx emtricitabine jew tenofovir disoproxil fumarate. Fil-linja bażi, pazjenti ttrattati b'entecavir kellhom terapija preċedenti b'lamivudine għal medja ta' 4.8 snin u ammont medju ta' 'CD4 ta' 494 ċelloli/mm³ (b'5 pazjenti biss li kellhom ammont ta' 'CD4 <200 ċellola/mm³). Il-pazjenti komplew il-programm tagħhom ta' lamivudine u ġew assenjati biex iżidu jew 1 mg ta' entecavir darba kuljum (n= 51) jew placebo (n= 17) għal 24 ġimgħa u dan tkompla b'24 ġimgħa ohra fejn kollha rċevew entecavir. Fl-24 ġimgħa, it-tnaqqis fil-viral load tal-HBV kien ferm oġġla b'entecavir (-3.65 meta mqabbel ma' 'żjieda ta' 0.11 log₁₀ kopji/mL). Għal pazjenti li oriġinarjament ġew assenjati għal trattament b'entecavir, it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV wara 48 ġimgħa kien -4.20 log₁₀ kopji/mL, normalizzazzjoni tal-ALT seħħet f'37% tal-pazjenti b'ALT ta' linja bażi anormali u hadd minnhom ma' lahaq serokonversjoni ta' HBeAg.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li ma jkun qed jingħataw HAART fl-istess ħin

Entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati bl-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jiehdu kura effettiva fl-istess ħin kontra l-HIV. Tnaqqis fl-HIV

Ġie rrapportat tnaqqis fl-HIV RNA f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li kienu qeghdin jinghataw monoterapija b'entecavir minghajr HAART. F'xi każijiet, kienet osservata ghażla tal-varjant ta' 1-HIV M184V, u dan għandu implikazzjonijiet għall-għażla tar-reġimen ta' HAART li l-pazjent jista' jiehū fil-futur. Għalhekk, entecavir m'għandux jintuża f'dawn iċ-ċirkustanzi minhabba l-potenzjal għall-iżvilupp ta' reżistenza tal-HIV (ara sezzjoni 4.4).

Riċevituri tat-trapjant tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir 1 mg darba kuljum ġew evalwati fi studju single-arm ta' 65 pazjent li rċewew trapjant tal-fwied minhabba kumplikazzjonijiet ta' infezzjoni ta' HBV kronika u kellhom HBV DNA <172 IU/mL (madwar 1000 kopja/mL) meta sar it-trapjant. Il-popolazzjoni tal-istudju kienu 82% irġiel, 39% Kawkasi, u 37% Asjatiċi, b'età medja ta' 49 sena; 89% tal-pazjenti kellhom il-marda negattiva għal HBeAg meta sar it-trapjant. Mill-61 pazjent li kienu evalwabbli għall-effikaċja (irċewew entecavir għal tal-anqas 1 xahar), 60 irċewew ukoll epatite B immuni globulina (HBIG) bħala parti mill-kors tal-profilassi ta' wara t-trapjant. Minn dawn is- 60 pazjent, 49 irċewew aktar minn 6 xhur ta' terapija ta' HBIG. Fil-Ġimgha 72 ta' wara t-trapjant, l-ebda wiehied mill-55 każ osservat ma kellu rikorrenza viroloġika tal-HBV [definita bħala HBA DNA ≤50 IU/mL (madwar 300 kopja/mL)] u ma kien hemm l-ebda rikorrenza viroloġika rrapportata meta sar l-iċċensurar tas-6 pazjenti l-oħra. Il-61 pazjenti kollha ma kellhomx HBsAg wara t-trapjant, u 2 minn dawn tal-aħħar saru HBsAg pożittivi minkejja l-fatt li żammew HBV DNA (<6 IU/mL) li ma dehrux. Il-frekwenza u n-natura tal-effetti mhux mixtieqa f'dan l-istudju kienu konsistenti ma' dawh li kienu mistennija f'pazjenti li kienu rċewew trapjant tal-fwied u l-profil tas-sigurtà magħrufa ta' entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju 189 huwa studju fuq l-effikaċja u s-sigurtà ta' entecavir fost 180 tfal u adolexxenti li qatt ma ħadu l-kura qabel b'nucleoside minn sentejn sa <18-il sena b'infezzjoni tal-epatite B kronika pożittiva għal HBeAg, mard tal-fwied kumpensat, u ALT għoli. Il-pazjenti kienu randomizzati (2:1) biex jirċievu kura blinded b'entecavir 0.015 mg/kg sa 0.5 mg/jum (N = 120) jew placebo (N = 60). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-grupp ta' età (sentejn sa 6 snin; >6 sa 12-il sena; u >12 sa <18-il sena). Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-mard HBV kienu komparabbli bejn iż-żewġ fergħat ta' kura u fil-koorti kollha. Meta daħlu fl-istudju, l-HBV DNA medju kien 8.1 log₁₀ IU/mL u l-ALT medju kien 103 U/L fost il-popolazzjoni tal-istudju. Ir-riżultati għall-punti ta' tmiem ta' effikaċja ewlenin fil-Ġimgha 48 u fil-Ġimgha 96 huma ppreżentati fit-tabella t'hawn taht.

	Entecavir		Placebo*
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48
n	120	120	60
HBV DNA <50 IU/mL u serokonverżjoni ta' HBeAg ^a	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA <50 IU/mL ^a	49.2%	64.2%	3.3%
Serokonverżjoni ta' HBeAg ^a	24.2%	36.7%	10.0%
Normalizzazzjoni ta' ALT ^a	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA <50 IU/mL ^a			
HBV fil-linja bażi DNA <8 log ₁₀ IU/mL	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)
HBV DNA fil-Linja Bażi ≤8 log ₁₀ IU/mL	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC=F (ma rnexxilux itemm l-istudju=falliment)

* Pazjenti randomizzati għall-placebo li ma kellhomx serokonverżjoni HBe sa Ġimgha 48 qalbu għal entecavir b'tikketta mikxufa għat-tieni sena tal-istudju; għalhekk id-data ta' paragon randomizzata hija disponibbli biss f'Ġimgha 48.

L-evalwazzjoni ta' reżistenza pedjatrika hi bbażata fuq dejta minn pazjenti pedjatriċi nucleoside-naive għat-trattament b'infezzjoni kronika bl-HBV u pożittivi għal HBeAg, f'żewġ provi kliniċi (028 u 189). Iż-żewġ provi jipprovdu dejta dwar ir-reżistenza f'183 pazjent ttrattati u mmonitorjati f'Sena 1 u 180 pazjenti ttrattati u mmonitorjati f'Sena 2. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi twettqu għall-pazjenti kollha b'kampjuni disponibbli li kellhom avvanz viroloġiku f'Ġimgha 96 jew HBV DNA ≤50 IU/mL

f'Ġimgha 48 jew 96. Matul is-Sena 2 instabet reżistenza ġenotipika għal ETV f'2 pazjenti (1.1% probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza f' Sena 2).

Reżistenza klinika fl-Adulti:

Il-pazjenti fil-provi kliniċi inizjalment ittrattati b'entecavir 0.5 mg (nucleoside-naive) jew 1.0 mg (lamivudine-riftrattorji) u b'kejl tal-PCR HBV DNA waqt it-terapija f'Ġimgha 24 jew wara ġew immonitorjati għar-reżistenza.

Sa Ġimgha 240 fi studji dwar pazjenti li qatt ma ħadu nukleoside, evidenza ġenotipika ta' sostituzzjonijiet ETVr f'rtT184, rtS202, jew rtM250 kienet identifikati fi 3 pazjenti kkurati b'entecavir, u 2 minnhom kellhom breakthrough viroloġiku (ara t-tabella). Dawn is-sostituzzjonijiet kienu osservati biss fil-preżenza ta' sostituzzjonijiet LVDr (rtM204V u rtL180M).

Reżistenza Ġenotipika Ġdida għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti li Qatt ma Ħadu Nukleoside					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 ^a	Sena 4 ^a	Sena 5 ^a
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għar-reżistenza ^b	663	278	149	121	108
Pazjenti f'sena speċifika b':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	1	1	1	0	0
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku ^d	1	0	1	0	0
Probabbiltà kumulattiva ta':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku ^d	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

^a Ir-riżultati jirriflett u l-użu ta' doża ta' 1 mg ta' entecavir għal 147 minn 149 pazjent f'Sena 3 u fil-pazjenti kollha fi Snin 4 u 5 u ta' terapija kombinata ta' entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 20 ġimgha għal 130 minn 149 pazjenti f'Sena 3 u għal ġimgha waħda għal 1 minn 121 pazjent f'Sena 4 fi studju *rollover*.

^b Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wieħed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

^c Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

^d Żieda ta' 1 log₁₀ fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmiem tal-*windowed time point*.

Sostituzzjonijiet ETVr (flimkien mas-sostituzzjonijiet LVDr rtM204V/I ± rtL180M) ġew osservati fil-linja bażika f'izolati minn 10/187 (5%) pazjenti riftrattorji għal lamivudine ttrattati b'entecavir u mmonitorjati għar-reżistenza, li juri li t-trattament preċedenti b'lamivudine jista' jagħżel dawn is-sostituzzjonijiet tar-reżistenza u li dawn jistgħu jeżistu bi frekwenza baxxa qabel it-trattament b'entecavir. Sa Ġimgha 240, 3 mill-10 pazjenti esperjenzaw breakthrough viroloġiku (żieda ta' 1 log₁₀ 'il fuq min-nadir). Ir-reżistenza għal entecavir li titfaċċa fl-istudji fuq pazjenti riftrattorji għal lamivudine sa Ġimgha 240 hija ppreżentata fil-qosor f'din it-tabella.

Reżistenza Ġenotipika għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti Refrattarji għal Lamivudine					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 ^a	Sena 4 ^a	Sena 5 ^a
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għar-reżistenza ^b	187	146	80	52	33
Pazjenti f'sena speċifika b':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	11	12	16	6	2
- ETVr ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Probabbiltà kumulattiva ta':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku ^d	1.1% ^e	10.7% ^e	27% ^e	41.3% ^e	43.6% ^e

^a Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' terapija kombinata b'entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 13-il ġimgha għal 48 minn 80 pazjent f'Sena 3, medjan ta' 38 ġimgha għal 10 minn 52 pazjent f'Sena 4, u għal 16-il ġimgha għal 1 minn 33 pazjent f'Sena 5 fi studju *rollover*.

^b Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

^c Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

^d Żieda ta' 1 log₁₀ fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmiem tal-*windowed time point*.

^e ETVr li jsehh fi kwalunkwe sena; *breakthrough* viroloġiku f'sena speċifika.

Fost il-pazjenti refrattarji għal lamivudine b'DNA tal-HBV fil-linja bażi ta' <10⁷ log¹⁰ kopji/mL, 64% (9/14) kisbu DNA tal-HBV ta' <300 kopji/mL f'Ġimgha 48. Dawn l-14-il pazjent kellhom rata iktar baxxa ta' reżistenza għal entecavir ġenotipiku (probabbiltà kumulattiva ta' 18.8% sa 5 snin ta' follow-up) milli fil-popolazzjoni totali tal-istudju (ara t-tabella). Flimkien ma' dan, pazjenti refrattarji għal lamivudine li kisbu DNA tal-HBV ta' <10⁴ log₁₀ kopji/mL minn PCR f'Ġimgha 24, kellhom rata ta' reżistenza iktar baxxa milli minn dawh li ma kisbuhix (probabbiltà kumulattiva wara 5 sena ta' 17.6% [n=50] kontra 60.5% [n=135], rispettivament).

Analizi Integrata tal-Provi Kliniċi ta' Fażijiet 2 u 3: F'analizi integrata wara l-approvazzjoni tad-dejta dwar ir-reżistenza għal entecavir minn 17-il prova klinika ta' Fażijiet 2 u 3, instabet sostituzzjoni rtA181C emergenti assoċjata mar-reżistenza għal entecavir f'5 minn 1,461 individwi waqt it-trattament b'entecavir. Din is-sostituzzjoni nstabt biss fil-preżenza tas-sostituzzjonijiet rtL180M u rtM204V assoċjati mar-reżistenza għal lamivudine.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment:

Entecavir jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jsehh bejn 0.5 u 1.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ma gietx stabbilita. Fuq il-baži ta' l-eskrezzjoni urinaria ta' prodott medikinali mhux mibdul, il-bijodisponibilità giet stmata li minn ta' l-inqas hi 70%. Hemm żjeda proporzjonata mad-doża f'C_{max} u l-valuri tal-AUC wara numru ta' dozi li jvarjaw minn 0.1-1 mg. Konċentrazzjoni fissa tintlaħaq bejn 6-10 t'ijiem wara doża waħda kuljum għal bejn wiehed u iehor id-doppju. C_{max} u C_{min} f'konċentrazzjoni fissa huma 4.2 u 0.3 ng/mL, rispettivament, għal doża ta' 0.5 mg, u 8.2 u 0.5 ng/mL, rispettivament għal 1 mg. Il-pillola u s-soluzzjoni orali huma bijoekwivalenti f'suġġetti b'saħħithom; għalhekk iż-żewġ forom jistgħu jissostitwixxu lil xulxin.

Għoti ta' 0.5 mg ta' entecavir ma' ikla standard b'hafna xaham (945 kcal, 54.6 g ta' xaham) jew ikla hafifa (379 kcal, 8.2 g xaham) irriżulta f'dewmien minimu fl-assorbiment (1-1.5 sigħat bl-ikel vs 0.75 sigħat sajma), u tnaqqis f'C_{max} ta' 44-46%, u tnaqqis f'AUC ta' 18-20%. Is-C_{max} il-baxx u l-AUC meta

jittieħdu mal-ikel mħumiex ikkunsidrati ta 'relevanza klinika f'pazjenti li huma nucleoside naïve imma jistgħu jaffetwaw l-effikaċja f'pazjenti reffrattorji għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni:

Il-volum stmat tad-distribuzzjoni ta 'entecavir huwa iżjed mill-volum totali ta 'ilma fil- ġisem. Ir-rabta ta 'entecavir mal-proteini fis-serum uman *in vitro* huwa ta 'madwar 13%.

Bijotrasformazzjoni

Entecavir mħuwiex sottostrat, inibitur jew inducer tas-sistema ta 'enzimi CYP450. Wara l-ġhoti ta ' ¹⁴C-entecavir, l-ebda metaboliti ta 'ossidazzjoni jew ta 'aċetilizzazzjoni u ammonti żgħir ta 'metaboliti tat-tieni fażi ma ġew osservati.

Eliminazzjoni

Entecavir huwa eliminat b'mod predominanti mill-kliwi b'irkupru tas-sustanza attiva mhux mibdula mill-awrina f'konċentrazzjoni fissa ta 'madwar 75% tad-doża. Il-clearance tal-kliwi huwa indipendenti mid-doża u jvarja bejn 360-471 mL/min; dan jissuggerixxi li entecavir jintrema fl-urina kemm minn filtrazzjoni glomerulari kif ukoll minn sekrezzjoni netta tubulari. Wara li jilhqgħu l-oġġla livelli, il-konċentrazzjonijiet ta 'entecavir fil-plażma jtbaxxew b'mod bi-esponenzjali b'half-life tal-eliminazzjoni terminali ta ≈ 128-149 sigħat. L-indiċi tal-akkumulazzjoni tas-sustanza attiva osservat kien ≈ darbtejn dak ta 'b'doża waħda kuljum; dan jissuggerixxi half-life ta 'akkumulazzjoni effettiva ta 'bejn wieħed u ieħor, 24 siegħa.

Indeboliment tal-fwied

Il-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment moderat jew gravi tal-fwied kienu simili għal ta 'dawk f'pazjenti b'funzjoni normali.

Indeboliment tal-kliwi

Il-clearance ta 'entecavir skont il-clearance tal-kreatinina. Perijodu ta '4 sigħat ta 'emodijalizi neħħa ≈ 13% tad-doża, u 0.3% tneħħew b'CAPD. Il-farmakokinetika ta 'entecavir wara doża waħda ta '1 mg f'pazjenti mingħajr infezzjoni kronika ta 'l-epatite B jidhru fit- tabella:

	Tneħħija tal-Kreatinina fil-Linja Bażi (mL/min)					
	Bla indeboliment >80	Hafif >50; ≥80	Moderat 30-50	Sever 20- <30	Sever Immaniġġjat bl- Emodijalisi	Sever Immaniġġjat bis-CAPD
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/mL)	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
(CV%)	(30.7)	(37.2)	(22.7)	(33.8)	(56.4)	(29.7)
AUC(0-T)	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
(ng·h /mL)	(25.6)	(22.8)	(22.7)	(31.5)	(28.4)	(11.6)
(CV)						
CLR (mL/min)	383.2	197.9	135.6	40.3	MA	MA
(SD)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)		
CLT/F	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7
(mL/min) (SD)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)

Wara trapjant tal-fwied:

9 pazjenti li kellhom bżonn trapjant tal-fwied minhabba HBV u kienu fuq doża stabbli ta 'cyclosporine A jew tacrolimus, kellhom bżonn ta 'doża ta 'entecavir id-doppju jekk kellhom mard tal fwied milli kieku ma kellhomx. Funzjoni mibdula tal-kliwi kkontribwit għal żieda fl-esponiment ta 'entecavir f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru:

L-AUC kien 14% oghla fin-nisa meta mqabbel ma 'dak ta 'l-irġiel, minhabba d-differenzi fil- funzjoni renali u fil-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-clearance tal-kreatinina u l-piż tal- ġisem ma kien hemm ebda differenza fid-doża bejn nisa u rġiel.

Anzjani

L-effett ta 'l-età fuq il-farmakokinetika ta 'entecavir ġie evalwat billi suġġetti anzjani ta 'età bejn 65-83 (età medja ta '69 fin-nisa, 74 fl-irġiel) tqabblu ma 'suġġetti li għadhom żgħar fl-età, jiġifieri ta 'bejn 20-40 sena (età medja ta '29 fin-nisa, 25 fl-irġiel). L-AUC kien 29% oghla fl-anzjani milli fis-suġġetti li għadhom żgħar, l-iktar minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u l-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-clearance tal-kreatinina u l-piż tal-ġisem, is-suġġetti anzjani kellhom AUC 12.5% oghla minn suġġetti żgħar. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kopriet pazjenti ta 'età bejn 16-75 sena ma wrietx li l-età għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta 'entecavir.

Razza:

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wrietx li r-razza għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta 'entecavir. Madankollu, il-konklużjonijiet jistgħu jsiru biss għall-gruppi Asjatiċi u Kawkażi għax kien hemm ftit wisq suġġetti fil-kategoriji l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' entecavir fl-istat fiss ġiet evalwata (studju 028) f'24 individwu pedjatriku pożittivi għal HBsAg, li kellhom minn sentejn sa <18-il sena b'mard tal-fwied kumpensat. Espożizzjoni għal entecavir fost individwi nucleoside naïve li rċievew doži ta 'darba kuljum ta ' entecavir 0.015 mg/kg sa doża massima ta' 0.5 mg kienet simili għall-espożizzjoni miksba f'pazjenti adulti li rċievew doži darba kuljum ta '0.5 mg. Is-C_{max}, AUC (0-24), u s-C_{min} għal dawn l-individwi kienu 6.31 ng/mL, 18.33 ng h/mL, u 0.28 ng/mL, rispettivament.

5.3 Tagħrif ta 'qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi b'doži ripetuti fuq il-klieb, ġiet osservata infjammazzjoni perivaskulari reversibbli fis-sistema nervuża ċentrali, li għaliha, doži bla effett ikkorrispondew għal doži ta '19 u 10 darbiet daww fl-umani (f'0.5 u 1 mg rispettivament). Dan l-effett ma deherx fi studji b'doži ripetuti fi speċi oħra, inklużi xadini li ngħataw entecavir kuljum għal sena b'doži ≤100 darba daww fl-umani.

Fi studji riproduttivi tossikoloġiċi, li fihom l-annimali ngħataw entecavir għal mhux iktar minn 4 ġimgħat, ma kien hemm ebda sinjali ta 'nuqqas ta 'fertilità fil-firien irġiel jew nisa wara doži għoljin. Bidliet testikolari (deġenerazzjoni tubulari seminiferuża) kienu evidenti fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta f'annimali li jgerrmu u klieb b'doži ≤26 darba daww fl-umani. Ebda tibdil testikolari ma kien evidenti fi studju ta 'sena fix-xadini.

F'firien u fniek tqal li ngħataw entecavir, il-livelli ta 'bla effett għall-embrijotossicità u għat-tossicità materna jikkorrispondu għal doži ≤21 darba daww fl-umani. Fil-firien, ġew osservati tossicità materna, tossicità embrijo-fetali (riassorbimenti), piż inqas tal-ġisem tal-fetu, malformazzjonijiet fid-denb u vertebri, ossifikazzjoni imnaqqsa (vertebri, sternbrae u flangi) u vertebra tal-ġenbejn u kustilji addizzjonali wara doži qawwija. Fil-fnien, tossicità embrijo-fetali (assorbiment mill-ġdid),

ossifikazzjoni imnaqqsa (hyoid), u inċidenza ikbar tat-13-il kustilja ġew osservati b'dożi qawwija. Fi studji fuq il-firien eżattament wara t-twelid tagħhom, ma ġew osservati ebda effetti ta' 'dannu fil-frieh. Fi studju separat fejn entecavir ingħata b'doża ta' 10 mg/kg lil firien tqal u li kienu qed iredgħu, entecavir instab kemm fil-fetu kif ukoll fil-halib tal-omm. Fil-firien ta' 'età żgħira mogħtija entecavir minn 4 ijiem sa 80 jum wara t-twelid, ġie osservat rispons moderatament imnaqqas għal hasda akustika matul il-perjodu ta' 'rkupru (110-114-il jum wara t-twelid) iżda mhux matul il-perjodu ta' 'dożaġġ f'valuri AUC ≤ 92 darba daww fil-bnedmin fuq doża ta' 0.5 mg jew doża pedjatrika ekwivalenti. Minhabba l-margini tal-espożizzjoni, din is-sejba hija meqjusa ta' 'sinifikat kliniku mhux probabbli.

L-ebda evidenza ta' 'ġenotossicità ma ġiet osservata f'Ames microbial mutagenicity assay, cell gene mutation cell assay tal-mammiferi u transformation assay b'ċelloli embrijoniċi ta' 'hamsters tas-Sirja. Studju tal-mikronukleju u studju tat-tiswija tad-DNA fil-firien kienu negattivi ukoll. Entecavir kien klastogeniku għal kulturi tal-limfoċiti umani f'konċentrazzjonijiet sostanzjalment oghla minn daww li ntlaħqu klinikament.

Studji ta' 'sentejn fuq il-karċinoġenicità: fi ġrieden irġiel, ġew osservati żjidiel fl-inċidenza ta' 'tumuri tal-pulmun b'dożi ta' ≤ 4 u $\leq$ darbtejn daww fl-umani b'doża ta' 0.5 mg u 1 mg rispettivament. Qabel l-iżvilupp ta' 'tumuri kien hemm proliferazzjoni tal-pneumoċiti fil-pulmun li ma ġietx osservata fil-firien, fil-klieb jew fix-xadini, u dan jindika li dan l-avveniment prinċipali fl-iżvilupp ta' 'tumur fil-pulmun osservat fil-ġrieden probabbli huwa speċifiku għall-ispeċi. Inċidenzi oghla ta' 'tumuri oħra inkluzi glijomi tal-moħħ f'firien nisa u rġiel, karċinomi tal-fwied fi ġrieden irġiel, tumuri vaskulari beninji fi ġrieden nisa u adenoma u karċinomi tal-fwied f'firien nisa, deħru biss b'dożi qawwija matul haġġithom. Madankollu l-livelli ta' 'bla effett ma setgħux jiġu stabbiliti b'mod preċiż. Il-possibbiltà li jsir tbassir minn dawn is-sejbiet fuq l-umani għadha mhix magħrufa. Għad-data klinika, ara sezzjoni 5.1.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' 'eċċipjenti

Qalba tal-pillola:
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola:
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta 'dak li hemm ġo fih

Pakketti bil-folji tal-fojl tal-OPA/Aluminju/PVC-Aluminju li fihom 30 pillola miksija b'rita.

Pakketti bil-folji tal-fojl tal-OPA/Aluminju/PVC-Aluminju, perforati b'doża waħda, li fihom 30 x 1 u 90 x 1 pilloli miksija b'rita.

Flixkun ta 'high-density polyethylene (HDPE) b'għeluq tal-polypropylene magħmul apposta biex it-tfal ma jkunux jistgħu jifihuh, li fih 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

Jista 'jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa 'wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/004
EU/1/17/1227/005
EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/009
EU/1/17/1227/010

9. 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Ġunju 2022

10. DATA TA 'REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
L-Ungerija

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA 'TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate, ekwivalenti għal 0.5 mg ta 'entecavir

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta 'tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entecavir Viartis 0.5 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA 'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' DOŻA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA 'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA

KARTUNA GHALL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 0.5 mg ta 'entecavir

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta 'tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entecavir Viartis 0.5 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT IMMEDIJAT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 0.5 mg ta 'entecavir

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta 'tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate, ekwivalenti għal 1 mg ta 'entecavir

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta 'tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entecavir Viartis1 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Entecavir Viatri1 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatri Limited

3. DATA TA 'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TA' DOŻA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatri1 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatri Limited

3. DATA TA 'SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA 'BARRA

KARTUNA GHALL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 1 mg ta 'entecavir

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta 'tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entecavir Viartis1 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU –DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT IMMEDIJAT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 1 mg ta 'entecavir

3. LISTA TA 'EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta 'tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA 'KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta 'tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA 'SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA 'KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA 'PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA 'KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

B. FULJETT TA 'TAGHRIF

Fuljett ta 'taghrif: Informazzjoni għall-utent

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

entecavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Entecavir Viatris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Entecavir Viatris
3. Kif għandek tiehu Entecavir Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Entecavir Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Entecavir Viatris u għalxiex jintuża

Il-pilloli Entecavir Viatris huma medicini kontra virusijiet, użati sabiex jittrattaw infezzjoni kronika (fit-tul) bil-virus tal-epatite B (HBV) fl-adulti. Entecavir Viatris jista' jintuża fuq persuni li għandhom ħsara fil-fwied iżda li l-fwied tagħhom ikun għadu jahdem tajjeb (marda tal-fwied ikkumpensata) u f'persuni li l-fwied tagħhom ikollu ħsara u ma jahdimx kif suppost (marda tal-fwied dekkumpensata).

Il-pilloli Entecavir Viatris jintużaw ukoll biex jikkuraw infezzjoni HBV kronika (fit-tul) fi tfal u adolexxenti li għandhom sentejn sa anqas minn 18-il sena. Entecavir Viatris jista' jintuża fi tfal li l-fwied tagħhom ikollu ħsara iżda xorta jkun qed jahdem kif suppost (marda tal-fwied kumpensata).

Infezzjoni bil-virus ta' epatite B tista' twassal għal ħsara fil-fwied. Entecavir Viatris inaqqas l-ammont tal-virus f'gismek, u jtejjeb il-kundizzjoni tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Entecavir Viatris

Tihux Entecavir Viatris

- **jekk inti allergiku** għal entecavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Entecavir Viatris.

- **jekk qatt kellek xi problemi fil-kliwi**, għid lit-tabib tiegħek. Dan huwa importanti minhabba li Entecavir Viatris jiġi eliminat mill-gisem permezz tal-kliwi u jista' jkollok bżonn aġġustament tad-doża jew tal-iskeda ta' dożaġġ.
- **tiqafx tiehu Entecavir Viatris minghajr il-parir tat-tabib tiegħek** minhabba li l-epatite tiegħek tista' tiggrava wara li twaqqaf it-trattament. Meta t-trattament tiegħek b'Entecavir Viatris jitwaqqaf, it-tabib tiegħek ikompli jimmonitorja u jehodlok it-testijiet tad-demm għal bosta xhur.

- **iddiskuti mat-tabib tieghek jekk il-fwied tieghek jahdimx sew u, jekk le, x'jista' j'igri jekk tiehu Entecavir Viatris.**
- **jekk inti infettat/a wkoll bl-HIV** (virus tal-immunodeficienza umana) kun ċert li tghid lit- tabib tieghek. M'għandekx tiehu Entecavir Viatris jekk għandek infezzjoni bl-epatite B hlief jekk qed tiehu mediċini għall-HIV fl-istess hin, billi l-effikaċja ta' 'trattament futur kontra l-HIV tista' tonqos. Entecavir Viatris ma jikkontrollax l-infezzjoni tal-HIV tieghek.
- **jekk tiehu Entecavir Viatris xorta tista' tinfetta nies ohra bil-virus tal-epatite B (HBV)** permezz ta' 'kuntatt sesswali jew fluwidi tal-ġisem (inkluż kontaminazzjoni bid-demm). Għalhekk, huwa importanti li jittiehdu prekawzjonijiet xierqa sabiex ohrajn ma jiġux infettati bl-HBV. Hemm vaċċin disponibbli biex jipproteġi lil dawk f'riskju li jiġu infettati bl-HBV.
- **Entecavir Viatris jappartjeni għal kategorija ta' 'mediċini li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika** (eċċess ta' 'aċidu lattiku f'demmek) u tkabbir tal-fwied. Sintomi bħal dardir, rimettar u uġiġh fl- istonku jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' 'aċidożi lattika. Dan l-effett sekondarju rari iżda serju, xi kultant kien fatali. Aċidożi lattika ssehh aktar spiss fin-nisa, b'mod partikolari jekk huma hoxnin hafna. It-tabib tieghek sejjer jimmonitorjak regolarment meta tkun qed tirċievi Entecavir Viatris.
- **jekk qabel inghatajt kura għal epatite B kronika, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek.**

Tfal u adolexxenti

Entecavir Viatris ma għandux jintuża għal tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu anqas minn 10 kg.

Mediċini ohra u Entecavir Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' 'tiehu xi mediċina ohra.

Entecavir Viatris ma' ikel u xorb

Hafna drabi tista' 'tiehu Entecavir Viatris kemm mal-ikel kif ukoll fuq stonku vojt. Madankollu, jekk qabel kellek trattament b'mediċina bis-sustanza attiva lamivudine għandek tqis dan li ġej. Jekk tkun qlibt għal Entecavir Viatris minhabba li t-trattament b'lamivudine ma kienx qiegħed jahdem, għandek tiehu Entecavir Viatris fuq stonku vojt darba kuljum. Jekk il-marda tal-fwied tieghek tkun f'fażi avvanzata hafna, it-tabib tieghek ser jgħidlek ukoll biex tiehu Entecavir Viatris fuq stonku vojt. Stonku vojt ifisser tal-anqas sagħtejn wara xi ikla u tal-anqas sagħtejn qabel l-ikla li jmiss.

Tfal u adolexxenti (minn sentejn sa inqas minn 18-il sena) jistgħu jiehdu Entecavir Viatris mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Tqala, treddigh u fertilità

Għid lit-tabib tieghek jekk inti tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila. Ma ntweriex li Entecavir Viatris huwa bla periklu biex jintuża matul it-tqala. Entecavir Viatris ma għandux jintuża matul tqala sakemm dan ma jiġix speċifikament issuggerit mit-tabib tieghek. Huwa importanti li n-nisa, li qegħdin f'età li jkollhom it-tfal, u li jkunu qegħdin jirċievu t-trattament b'Entecavir Viatris jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex jevitaw li jinqabdu tqal.

It-treddigh m'huwiex irrakkomandat waqt trattament b'Entecavir Viatris. Għid lit-tabib tieghek jekk qed tredda'. M'huwiex magħruf jekk entecavir, is-sustanza attiva fi Entecavir Viatris, johroġx fil-halib tas-sider tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sturdament, nuqqas ta' 'saħħa (għeja) u ħedla (ngħas tqil) huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistgħu jfixxlu l-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk għandek xi dubju ikkonsulta lit-tabib tieghek.

Entecavir Viatris fih il-lactose

Din il-medicina fiha lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi tipi ta 'zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Entecavir Viatris

Mhux il-pazjenti kollha jistghu jiehdu l-istess doża ta 'Entecavir Viatris.

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar jekk ikollok xi dubju.

Ghal adulti, id-doża rakkomandata hija jew 0.5 mg jew 1 mg darba kuljum li tittiehed oralment (mill-halq).

Id-doża tieghek tiddependi fuq:

- jekk inti ġejtx ittrattat ghal infezzjoni b'HBV qabel, u liema medicina ħadt.
- jekk ghandekx problemi fil-kliewi. It-tabib tieghek jista 'jippreskrivi doża inqas ghalik jew jordnalek tehodha anqas ta 'spiss minn darba kuljum.
- il-kundizzjoni tal-fwied tieghek.

Ghal tfal u adolexxenti (minn sentejn sa inqas minn 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba abbażi tal-piż tat-tifel tieghek. Tfal li jiżnu mill-inqas 32.6 kg jistghu jiehdu l-pillola ta '0.5 mg jew tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali ta' entecavir. Ghal pazjenti li jiżnu minn 10 kg sa 32.5 kg, soluzzjoni orali ta' entecavir hija rakkomandata. Id-doži kollha għandhom jittiehdu darba kuljum oralment (mill-halq). M'hemm ebda rakkomandazzjoni ghal entecavir fi tfal li għandhom inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg.

Ghal tfal u adolexxenti (minn 2 sa inqas minn 18-il sena), Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli jew tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali. It-tabib tat-tifel / tifla tieghek jiddeċiedi d-doża t-tajba skont il-piż tat-tifel / tifla tieghek.

It-tabib tieghek jaghtik parir fuq id-doża li hija tajba ghalik.

Dejjem hu d-doża rakkomandata mit- tabib tieghek sabiex tkun żgur li l-medicina tieghek hija effettiva ghal kollox u sabiex tnaqqas l- iżvilupp ta 'reżistenza għat-trattament. Hu Entecavir Viatris ghal kemm jghidlek it-tabib tieghek. It-tabib tieghek jghidlek jekk u meta ghandek twaqqaf it-trattament.

Xi pazjenti għandhom jiehdu Entecavir Viatris fuq stonku vojta (ara **Entecavir Viatris** ma 'ikel u xorb f'**Sezzjoni 2**) Jekk it-tabib tieghek jghidlek biex tiehu Entecavir Viatris fuq stonku vojta, stonku vojta ifisser tal-anqas sagħtejn wara ikla u tal-anqas sagħtejn qabel l-ikla li jmiss.

Jekk tiehu Entecavir Viatris aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Entecavir Viatris

Huwa importanti li ma taqbeż ebda doża. Jekk taqbeż doża ta 'Entecavir Viatris, ħudha malajr kemm jista 'jkun, u mbagħad hu d-doża li jkun imissek skont il-programm fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun wasal il-hin tad-doża l-oħra li jkun imissek, tihux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża skedata ta 'wara, fil-hin li jkun imissek tohodha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Twaqqafx Entecavir Viatris mingħajr il-parir tat-tabib tieghek

Xi nies isofru minn sintomi ta 'epatite serji hafna meta jieqfu jiehdu Entecavir Viatris. Ghid lit-tabib tieghek minnufih b'kull bidla fis-sintomi li jkollok wara li tkun waqqaft it-trattament.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta 'din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista 'tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Pazjenti ttrattati b'Entecavir Viatris irrapportaw l-effetti sekondarji li ġejjin:

Adulti

- Komuni (għall-inqas pazjent 1 minn kull 100): uġiġħ ta 'ras, insomnja (diffikultà biex wiehed jorqod), għeja (għeja kbira), sturdament, nġhas (hedla), rimettar, dijarea, dardir, dispepsja (indigestjoni), u livelli oġħla ta 'enzimi tal-fwied fid-demmm.
- Mhux komuni (tal-anqas 1 f'kull 1,000 pazjent): raxx, telf ta 'xagħar.
- Rari (tal-anqas 1 f'kull 10,000 pazjent): reazzjoni allergika severa.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji li esperjenzaw tfal u adolexxenti huma simili għal dawk li esperjenzaw l-adulti kif deskritt hawn fuq bid-differenza ta' dan li ġej:

Komuni ħafna (tal-anqas 1 minn kull 10 pazjenti): livelli baxxi ta' newtrofili (tip wiehed ta' ċelluli bojod fid-demmm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjoni).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista 'wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista 'tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Entecavir Viatris

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta 'meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun, folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta 'meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta 'dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Entecavir Viatris

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Is-sustanza attiva hi entecavir. Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate, ekwivalenti għal 0.5 mg ta 'entecavir.

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

Is-sustanza attiva hi entecavir. Kull pillola miksija b'rita fiha entecavir monohydrate, ekwivalenti għal 1 mg ta 'entecavir.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, crospovidone, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, "Entecavir Viatris fih il-lactose"), magnesium stearate

Kisja tal-pillola: titanium dioxide (E171), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80.

Kif jidher Entecavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Entecavir Viatris 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) huma bojod, miksija b'rita, tondi, bikonvessi, bit-tarf imżerżaq, imnaqqxa b“M” fuq naħa waħda tal-pillola u “EA” fuq in-naħa l-oħra.

Entecavir Viatris 1 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) huma bojod, miksija b'rita, tondi, bikonvessi, bit-tarf imżerżaq, imnaqqxa b“M” fuq naħa waħda tal-pillola u “EB” fuq in-naħa l-oħra.

Entecavir Viatris film miksija b'rita huma fornuti f'pakketti bil-folji li fihom 30 pillola, pakketti b'folji perforati li fihom 30 x 1 jew 90 x 1 pilloli, u fi fliexken li fihom 30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
L-Ungerija

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

ViatriS Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 02

España

ViatriS Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

ViatriS Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

ViatriS Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

ViatriS Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

ViatriS Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

ViatriS SIA
Tel: + 371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

ViatriS Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

ViatriS Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

ViatriS d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

ViatriS Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

ViatriS AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta 'informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.