

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 0,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧИСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg ентекавир (*entecavir*) (като монохидрат).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 120,5 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла до светлокремава и с триъгълна форма таблетка с надпис "BMS" върху едната страна и "1611" върху другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Baraclude е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни с компенсирано чернодробно заболяване и данни за активна вирусна репликация, персистиращо повишение на нивата на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) и хистологични данни за активно възпаление и/или фиброза. Това показание се базира на данните от клинично проучване при пациенти, които досега не са лекувани с нуклеозиди, с HBeAg положителна и HBeAg отрицателна HBV инфекция. За пациенти с рефрактерен на ламивудин хепатит В, вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Baraclude трябва да се приема перорално, веднъж дневно.

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

Рефрактерни на ламивудин пациенти (например с данни за вiremия по време на лечението с ламивудин или наличието на мутации, обуславящи ламивудиновата резистентност [LVDr]) (вж. точки 4.4 и 5.1): препоръчаната доза е 1 mg веднъж дневно, който трябва да се приема на празен стомах (повече от 2 часа преди или повече от 2 часа след хранене) (вж. точки 5.2).

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

- При HBeAg положителни пациенти, лечението трябва да бъде прилагано най-малко до появата на HBe сероконверсия (липса на HBeAg и липса на HBV ДНК при наличието на анти-HBe в две последователни серумни проби с интервал между тях най-малко 3-6 месеца) или до появата на HBs сероконверсия или при загуба на ефективността (вж. точка 4.4).
- При HBeAg отрицателни пациенти, лечението трябва да бъде прилагано най-малко до появата на HBs сероконверсия или при появата на данни за загуба на ефективността. При

продължително лечение повече от 2 години, се препоръчва редовна преоценка на лечението, с оглед потвърждаване на неговата целесъобразност при пациента.

Деца и юноши: Не се препоръчва употребата на Baraclude при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефективността.

Пациенти в напреднала възраст над 65 години: не е необходима промяна на дозата във връзка с възрастта. Дозата трябва да бъде коригирана според бъбречната функция на пациента (виж препоръчвана доза при бъбречни нарушения и точка 5.2).

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

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

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

* за дози < 0,5 mg Baraclude се препоръчва перорален разтвор

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

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

Пациенти с декомпенсирана цироза: при пациентите с декомпенсирана цироза е наблюдавана по-висока честота на нежеланите събития, в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Тези данни са базирани на ограничения опит при 45 пациента с Child-Pugh скор ≥ 7 в началото на лечението с ентекавир. На тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани клиничните, вирусологичните и серологичните параметри свързани с хепатит В, чернодробната и бъбречна функция и антивирусния отговор по време на лечението, а в случай че лечението е прекратено, най-малко 6 месеца след това.. Пациенти, при които е наблюдавана чернодробна недостатъчност по време или след прекратяване на лечението, трябва да бъдат проследявани по-често.

Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза: появата на лактатна ацидоза (без хипоксемия), понякога фатална, обикновено придружена с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза, е наблюдавана при употребата на нуклеозидни аналози. Тъй като ентекавир е нуклеозиден аналог, този риск не може да бъде изключен. Лечението с нуклеозидни аналози трябва да бъде преустановено при появата на бързо покачване нивата на аминотрансферазите, прогресивна хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Доброкачествени симптоми от страна на храносмилането, като гадене, повръщане и коремни болки, може да са показателни за развитието на лактатна ацидоза. Тежките случаи, понякога с фатален изход, са свързани с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза, бъбречна недостатъчност и повишени серумни нива на лактат. Необходимо е повишено внимание при предписването на нуклеозидни аналози при всеки пациент (особено жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други рискови фактори за чернодробно заболяване. Тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани.

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

Резистентност и специални предупреждения за ламивудин-рефрактерни пациенти: мутациите в HBV полимеразата, които кодират замени,определящи ламивудинова резистентност, могат да доведат до последващо възникване на вторични замени, включително такива свързани с резистентност към ентекавир (ETVr). При малък процент от ламивудин-рефрактерните

пациенти е установена резистентност към ентекавир (ETVr), свързана със заместване при остатъците rtT184, rtS202 или rtM250. Пациенти с ламивудин-резистентен HBV са с по-висок риск от развитие на последваща резистентност към ентекавир, отколкото пациенти без резистентност към ламивудин. Кумулативната вероятност от поява на генотипна резистентност към ентекавир след 1, 2, 3, 4 и 5 години лечение при ламивудин-рефрактерните проучвания е съответно 6%, 15%, 36%, 47% и 51%. Вирусологичният отговор трябва често да се проследява при ламивудин-рефрактерните популации и да се правят съответните изследвания за резистентност. При пациенти със субоптимален вирусологичен отговор след 24-седмично лечение с ентекавир трябва да се обсъди промяна на лечението (вж. точки 4.5 и 5.1).

Пациенти с чернодробна трансплантация: съществуват ограничени данни върху ефективността и безопасността на ентекавир при пациенти с чернодробна трансплантация. Необходима е внимателна оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с ентекавир при пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи циклоспорин или такролимус (вж. точка 5.2).

Пациенти, едновременно инфектирани с хепатит С или D: няма данни относно ефективността на ентекавир при пациенти, едновременно инфектирани с вируса на хепатит С или D.

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

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

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

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа 120,5 mg лактоза във всеки 0,5 mg от дневната доза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Пероралният разтвор Vagaclude не съдържа лактоза и може да се приема от такива пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на ензимите от групата на цитохром P450 (CYP450) (вж. точка 5.2). Ето защо, не се очакват метаболити от CYP450 лекарствени взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на ентекавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. *Vagaclude* не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Въз основа на потенциалните рискове за развитието на плода, жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

Няма данни относно ефекта на ентекавир върху предаването на HBV от майката на новороденото. Ето защо, е необходимо предприемането на съответни мерки за предотвратяване на придобиване на HBV от страна на новороденото.

Не е известно дали ентекавир се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват отделянето на ентекавир в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с *Vagaclude*.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства на ентекавир, не се очаква ефект върху тези дейности. Замаяност, умора и сънливост са чести странични лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е направена въз основа на четири клинични проучвания, при 1 720 пациента с хронична инфекция на хепатит В, участвали в двойно-сляпо лечение с ентекавир 0,5 mg/дневно (n = 679), ентекавир 1 mg/дневно (n = 183) или ламивудин (n = 858) до 107 седмици. Профилът на безопасност на ентекавир и ламивудин, включително отклоненията в лабораторните изследвания, при тези проучвания е бил сравним.

Най-честите нежелани реакции независимо от тяхната тежест, при най-малката възможна връзка с ентекавир са главоболие (9%), умора (6%), замаяност (4%) и гадене (3%).

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

Опит при нелекувани с нуклеозиди пациенти (HBeAg положителни или отрицателни):

Профилът на безопасност се базира на лечението с ентекавир в доза 0,5 mg веднъж дневно, средно 53 седмици.

Нарушения на нервната система: чести: главоболие, замаяност, сомнолентност

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

чести: умора

Психични нарушения:

чести: безсъние

Отклонения при лабораторните изследвания: 2% от пациентите имат повишаване на ALT > 10 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 5% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на албумин < 2,5 g/dl са наблюдавани при < 1% от пациентите, нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 2%, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 11% и тромбоцити < 50000/mm³ при < 1%.

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

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти:

Профилът на безопасност се базира на лечението с ентекавир в доза 1 mg веднъж дневно, средно 69 седмици.

Нарушения на нервната система:

много чести: главоболие
чести: замаяност, сомнолентност

Стомашно-чревни нарушения:

чести: повръщане, диария, гадене, диспепсия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

чести: умора

Психични нарушения:

чести: безсъние

Отклонения при лабораторните изследвания: 2% от пациентите имат повишаване на ALT > 10 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 4% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности са наблюдавани при 2% от пациентите, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 18% и тромбоцити < 50 000/mm³ при < 1%.

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

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

Екзацербации след преустановяване на лечението: силни екзацербации на хепатит са съобщавани при пациенти прекратили анти-хепатит В вирусното лечение, включително

лечението с ентекавир (вж. точка 4.4). В проучванията с пациенти нелекувани преди това с нуклеозиди, 6% от лекуваните с ентекавир пациенти и 10% от лекуваните с ламивудин пациенти са имали повишаване на ALT (> 10 пъти спрямо горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности [минималната изходна или последна стойност измерена след края на лечението]) по време на проследяването след спиране на лечението. Сред лекуваните с ентекавир пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди, повишаването на ALT настъпва средно за 23-24 седмици, като 86% (24/28) от случаите с повишаване на ALT се наблюдават при HBeAg отрицателни пациенти. В проучванията с ламивудин-рефрактерни пациенти, сред ограничен брой проследени пациенти, при 11% от пациентите лекувани с ентекавир и при нито един от пациентите лекувани с ламивудин не е наблюдавано повишаване на ALT в периода на проследяване след спиране на лечението.

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

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

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

Декомпенсирана цироза: по-висока честота на сериозни нежелани чернодробни събития, е наблюдавана при пациентите с декомпенсирана цироза в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Тези данни са базирани на ограничения опит при 45 пациента с Child-Pugh скор ≥ 7 в началото на лечението с ентекавир.

Постмаркетингов опит: в допълнение към нежеланите лекарствени реакции, установени при клинични изпитвания, следната нежелана реакция е установена по време на употребата на ентекавир след разрешаване за употреба.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: С неизвестна честота: обрив

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. При здрави индивиди, приемали до 20 mg/дневно до 14 дни и до 40 mg като единична доза, не са наблюдавани неочаквани нежелани реакции. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследяван за наличието на токсичност и при необходимост, подложен на стандартно поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза
АТС код: J05AF10

Механизъм на действие: ентекавир, гуанозинов нуклеозиден аналог с активност срещу HBV полимеразата, ефективно се фосфорилира до активната трифосфатна (TP) форма, която има вътреклетъчен полуживот от 15 часа. Конкурирайки се с естествения субстрат деоксигуанозин трифосфат, ентекавир трифосфат инхибира трите действия на вирусната полимераза: (1)

нарастване на HBV полимеразата, (2) обратна транскрипция на отрицателната ДНК верига от прегеномната РНК и (3) синтез на положителната верига на HBV ДНК. K_i на ентекавир-трифосфат върху HBV ДНК полимераза е 0,0012 μM . Ентекавир трифосфат е слаб инхибитор на клетъчната ДНК полимераза α , β и δ със стойности на K_i от 18 до 40 μM . Освен това, високата експозиция на ентекавир няма значими нежелани ефекти върху γ полимеразата или митохондриалната ДНК синтеза в HepG2 клетките ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Антивирусна активност: ентекавир инхибира ДНК-синтезата на HBV (50% редукция, EC_{50}) при концентрация 0,004 μM в човешки HepG2 клетки, трансфектирани с дивия тип на HBV. Средната стойност на EC_{50} на ентекавир срещу LVDt HBV (rtL180M и rtM204V) е 0,026 μM (варираша от 0,010 до 0,059 μM). Рекомбинантните вируси, кодиращи адефовир-резистентните замествания при rtN236T или rtA181V, могат да бъдат податливи на ентекавир.

Анализ на инхибиторната активност на ентекавир срещу панел от лабораторни и клинични HIV-1 изолати, при използване на различни разновидности от клетки и условия на анализ, дава стойности за EC_{50} в диапазона от 0,026 до $> 10 \mu\text{M}$; по-ниските EC_{50} стойности са наблюдавани, когато в изследването са използвани по-ниски нива на вируса. В клетъчна култура, ентекавир е действал селективно при M184I субституция при микромолярни концентрации, което потвърждава инхибиторния ефект при високи концентрации на ентекавир. HIV варианти, съдържащи M184V субституция, показват загуба на чувствителност към ентекавир (вж. точка 4.4).

При оценка на комбинациите при HBV в клетъчна култура, абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин не са показали антагонизъм по отношение на анти-HBV активност на ентекавир при широк спектър концентрации. При HIV антивирусната оценка, ентекавир в микромолярни концентрации не е показал антагонизъм по отношение на анти-HIV активността в клетъчна култура на тези шест NRTIs или емтрицитабин.

Резистентност в клетъчна култура: по отношение на дивия тип HBV, LVDt вируси, съдържащи rtM204V и rtL180M замени в обратната транскриптаза, имат 8-пъти намалена чувствителност към ентекавир. Включването на допълнителни ETVt аминокиселинни замени rtT184, rtS202 или rtM250 намалява чувствителността към ентекавир в клетъчна култура. Замени наблюдавани в клинични изолати (rtT184A, C, F, G, I, L, M или S; rtS202 C, G или I; и/или rtM250I, L или V) допълнително намаляват чувствителността към ентекавир от 16- до 741 пъти по отношение на дивия тип вирус. ETVt заместванията единствено при остатъците rtT184, rtS202 и rtM250 имат само умерен ефект върху чувствителността към ентекавир и не са наблюдавани при отсъствие на LVDt замени при повече от 1 000 секвенирани проби от пациентни. Резистентността е осъществена чрез намалено свързване на инхибитора към променената HBV обратна транскриптаза и резистентният HBV показва намалена способност за репликация в клетъчна култура.

Клиничен опит: демонстрирането на ползата се основава на хистологичния, вирусологичния, биохимичния и серологичен отговор след 48 седмици лечение в активно-контролирани клинични проучвания при 1 633 възрастни с хронична инфекция на хепатит В и данни за вирусна репликация.

При всички проучвания, хистологичното подобрение е определено като ≥ 2 -точки понижение в некро-възпалителния скор на Кнодел спрямо изходните стойности, без влошаване на скор на Кнодел по отношение на фиброзата. Отговорът при пациентите с изходни стойности на скор на Кнодел по отношение на фиброзата от порядъка на 4 (цироза) е сравним с цялостния отговор по отношение на всички резултати, свързани с определяне на ефективността (всички пациенти са били с компенсирано чернодробно заболяване). Високите стойности на Кнодел по отношение на некро-възпалителния скор (> 10) са свързани с по-голямо хистологично подобрение при нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти. Изходните ALT нива $\geq 2 \times \text{ULN}$ и изходните HBV ДНК $\leq 9.0 \log_{10}$ копия/ml при нелекуваните преди това с нуклеозиди HBeAg - положителни пациенти са свързани с по-висока степен на вирусологичен отговор (48 седмица HBV ДНК < 400 копия/ml). Независимо от изходните характеристики, по-голямата част от пациентите са показали хистологичен и вирусологичен отговор на лечението.

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

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

	Нелекувани с нуклеозиди пациенти			
	HBeAg - положителни (проучване 022)		HBeAg - отрицателни (проучване 027)	
	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Хистологично подобрене ^b	72%*	62%	70%*	61%
Подобрение на скората на Ishak за фиброза	39%	35%	36%	38%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Намаляване на вирусния товар (log ₁₀ копия/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия /ml чрез PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Нормализиране на ALT (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg сероконверсия	21%	18%		

*p спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен резултат на Кнодел ≥ 2)

^b първична крайна цел

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

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти:

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

	Рефрактерни на ламивудин	
	HBeAg положителни (проучване 026)	
	ETV 1,0 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	124 ^a	116 ^a
Хистологично подобрене ^b	55%*	28%
Подобрене на скората на Ishak за фиброза	34%*	16%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	11%	26%
n	141	145
Намаляване на вирусния товар (log ₁₀ копия/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия/ml чрез PCR) ^c	19%*	1%
Нормализиране на ALT (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	61%*	15%
HBeAg сероконверсия	8%	3%

*p спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен скор на Кнодел ≥ 2)

^b първична крайна цел

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

Резултати при лечение повече от 48 седмици:

Лечението е прекратявано, когато предварително поставените критерии за отговор са постигнати или за 48 седмици или през втората година на лечението. Критерии за отговор са HBV вирусната супресия (HBV ДНК < 0,7 MEq/ml чрез вДНК) или загубата на HBeAg (при HBeAg положителни пациенти) или ALT < 1,25 пъти спрямо горната граница на нормата (при HBeAg отрицателни пациенти). Пациентите, при които е постигнат отговор от лечението, са проследявани допълнително за 24-седмичен период без лечение. Пациентите, при които е постигнат вирусологичен, но не и серологичен или биохимичен отговор, са продължили сляпото лечение. На пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор, е предложено алтернативно лечение.

Пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди:

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

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

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

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

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

Ламивудинова рефрактерност:

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

Възраст / пол:

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

Специални популации

HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават съпътстваща HAART: проучване 038 включва 67 HBeAg - положителни пациенти и 1 HBeAg - отрицателен пациент, едновременно инфектирани с HIV. Пациентите са били със стабилен контрол по отношение на HIV (HIV РНК < 400 копия/ml) с повтаряща се HBV виремия при ламивудин-съдържаща HAART схема. Схемите на HAART не са включвали емтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. При включване в проучването, лекуваните с ентекавир пациенти са били със средна продължителност на лечението с ламивудин 4,8 години и среден брой на CD4-494 клетки/mm³ (със само 5 субекта имащи брой на CD4 < 200 клетки/mm³). Пациентите са продължили техния режим на лечение с ламивудин, като заедно с това са определени да приемат или ентекавир 1 mg веднъж дневно (n = 51) или плацебо (n = 17) за 24 седмици, последвани от една допълнителна 24-седмична отворена фаза на проследяване, през която всички са приемали ентекавир. На 24-та седмица намаляването на HBV вирусния товар е значително по-голямо при лечението с ентекавир (-3,65 спрямо нарастване с 0,11 log₁₀ копия/ml). При пациентите, първоначално определени да приемат ентекавир, редуцията на HBV ДНК на 48 седмица е -4,20 log₁₀ копия/ml, нормализиране на ALT настъпва при 37% от пациентите с изходни аномални стойности на ALT и при нито един не е постигната HBeAg сероконверсия.

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

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: в момента се провежда рандомизирано, отворено проучване (048), сравняващо ентекавир 1,0 mg веднъж дневно с адефовир 10 mg веднъж дневно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

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

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

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

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

^b Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (Година 1), след седмица 58 до седмица 102 (Година 2), след седмица 102 до седмица 156 (Година 3), след седмица 156 до седмица 204 (Година 4) или след седмица 204 до седмица 252 (Година 5).

^c Пациентите също имат LVDr замени.

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

ETVr замени (в допълнение на LVDr замествания rtM204V/I \pm rtL180M) са били наблюдавани на изходно ниво при изолати от 10/187 (5%) ламивудин-рефрактерни пациенти лекувани с ентекавир и проследявани за резистентност, което показва че преди лечение с ламивудин тези резистентни замени могат да се селектират и че те може да имат ниска честота преди лечение с ентекавир. До седмица 240, 3 от 10 пациенти са получили вирусологичен пробив ($\geq 1 \log_{10}$ нарастване над надир). Появявата на резистентност към ентекавир при проучванията за рефрактерност към ламивудин до седмица 240 е обобщена в таблица.

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

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

^b Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (година 1), след седмица 58 до седмица 102 (година 2), след седмица 102 до седмица 156 (година 3), след седмица 156 до седмица 204 (година 4), или след седмица 204 до седмица 252 (година 5).

^c Пациентите също имат LVDг замени.

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

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

Сред ламивудин-рефрактерни пациенти с изходна HBV ДНК $<10^7 \log_{10}$ копия/ml, 64% (9/14) постигат HBV ДНК <300 копия/ml през Седмица 48. Тези 14 пациенти имат по-ниска честота на генотипна резистентност към ентекавир (кумулятивна вероятност 18,8% през 5 години на проследяване), отколкото цялата популация в проучването (вж. таблицата). Също така, ламивудин-рефрактерни пациенти, които постигат HBV ДНК $<10^4 \log_{10}$ копия/ml по PCR през седмица 24, имат по-ниска честота на резистентност, отколкото онези, които не постигат този резултат (5-годишна кумулативна вероятност 17,6% [n=50] срещу 60,5% [n=135], съответно).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: ентекавир се резорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5-1,5 часа. Абсолютната бионаличност не е определена. Въз основа на отделеното с урината непроменено лекарство, бионаличността е определена като най-малко 70%.

Съществува пропорционално на дозата повишаване на стойностите на C_{max} и AUC след многократно приложение на дози от 0,1 до 1 mg. Равновесно състояние се достига в рамките на 6-10 дни след приложението веднъж дневно, при ≈ 2 пъти акумулиране. Стойностите на C_{max} и C_{min} при равновесно състояние са съответно 4,2 и 0,3 ng/ml, при доза от 0,5 mg, и съответно 8,2 и 0,5 ng/ml, при доза от 1 mg. Таблетките и пероралния разтвор са били биоеквивалентни при здрави индивиди, поради което двете форми могат да се използват като взаимнозаменяеми.

Приложението на 0,5 mg ентекавир със стандартна, с високо съдържание на мазнини храна (945 kcal, 54,6 g мазнини) или лека храна (379 kcal, 8,2 g мазнини) води до минимално забавяне

на резорбцията (1-1,5 часа при богатата на мазнини храна спрямо 0,75 при постната), понижението на C_{\max} с 44-46% и намалението на AUC с 18-20%. Понижението на стойностите на C_{\max} и AUC при прием с храна, не се счита за клинично значимо при пациентите, нелекувани преди това с нуклеозиди, но може да повлияе ефективността при ламивудин-рефрактерните пациенти (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

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

	Изходен креатининов клирънс (ml/min)					
	Без нарушение > 80 (n= 6)	Леко наруше ние > 50; ≤ 80 (n= 6)	Умерено нарушен ие 30-50 (n= 6)	Тежко наруш ение 20- < 30 (n= 6)	Тежко нарушение, лекувано с хемодиализа (n= 6)	Тежко нарушен ие, лекувано с CAPD (n= 4)
C_{\max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Пациенти след чернодробна трансплантация: експозицията на ентекавир при HBV-инфектирани пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи установени дози циклоsporин А или такролимус (n = 9) е ≈ 2 пъти по-висока спрямо експозицията при здрави индивиди с нормална бъбречна функция. Изменението на бъбречната функция допринася за повишаването на експозицията на ентекавир при тези пациенти (вж. точка 4.4).

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с многократно приложение при кучета, е наблюдавано обратимо периваскуларно възпаление на централната нервна система, при установени не-ефективни дози 19 и 10 пъти по високи от тези при хора (при съответно 0,5 и 1 mg). Тези резултати не са наблюдавани при проучвания с многократни дози при други видове, включително маймуни, приемали ентекавир ежедневно за 1 година при дози ≥ 100 пъти спрямо тези при хора.

При репродуктивни токсикологични проучвания, в които животни са приемали ентекавир до 4 седмици, няма данни за нарушение на фертилността при мъжки или женски плъхове при висока експозиция. Промени в тестисите (дегенерация на семенните каналчета) са установени при токсикологични проучвания с многократни дози при гризачи и кучета при експозиция ≥ 26 пъти спрямо тази при хора. При едногодишно проучване при маймуни не са установени промени в тестисите.

При бременни плъхове и зайци, приемали ентекавир не е установено значително ниво на ембриотоксичност и токсичност за майката кореспондираща на експозиция ≥ 21 пъти спрямо тази при хора. При плъхове, при високи дози, е наблюдавана токсичност за майката, ембрио-фетална токсичност (резорбция), по-ниско телесно тегло на плода, опасни и вертебрални малформации, намалена осификация (вертебрална, стернална и в областта на фалангите), допълнителен лумбален прешлен и ребра. При зайци, при високи дози, е наблюдавана ембрио-фетална токсичност (резорбция), намалена осификация (хиоидна) и повишена честота на поява на 13-то ребро. При пери-постнатални проучвания при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху потомството. В отделно проучване, където ентекавир е прилаган при бременни плъхове с лактация в доза 10 mg/kg, е установено, както преминаването на ентекавир в плода, така и отделянето му в кърмата.

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

Двугодишни карциногенни проучвания: при мъжки мишки е наблюдавано повишаване честотата на белодробни тумори, при експозиции ≥ 4 и ≥ 2 пъти спрямо тези при хора, при съответно 0,5 mg и 1 mg. Развитието на тумори е било предшествано от появата на пневмоцитна пролиферация в белите дробове, което не е наблюдавано при плъхове, кучета или маймуни, показващо видовата специфичност при развитието на белодробен тумор при мишки. Повишена честота на други тумори, включително мозъчни глиоми при мъжки и женски плъхове, чернодробни карциноми при мъжки мишки, доброкачествени васкуларни тумори при мъжки мишки, чернодробни аденоми и карциноми при женски плъхове, са наблюдавани само при висока доза, приемана през целия живот. Освен това, не биха могли да се определят точни нива, при които няма ефект. Прогностичното значение на тези данни при човека не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетка:

Кросповидон

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Повидон

Покритие на таблетката:

Титанов диоксид

Хипромелоза

Макрогол 400

Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери:

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилки:

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Всяка кутия съдържа или:

- 30 x 1 филмирани таблетки; 3 блистера от 10 x 1 филмирани таблетки всяка в перфорирани единични дози в Alu/Alu блистери, или
- 90 x 1 филмирани таблетки; 9 блистера от 10 x 1 филмирани таблетки всяка в перфорирани единични дози в Alu/Alu блистери.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Опаковки с блистери: EU/1/06/343/003
EU/1/06/343/006
Опаковки с бутилки: EU/1/06/343/001

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

26 юни 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧИСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg ентекавир (*entecavir*) (като монохидрат).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 241 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розова и с триъгълна форма таблетка с надпис "BMS" върху едната страна и "1612" върху другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Baraclude е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни с компенсирано чернодробно заболяване и данни за активна вирусна репликация, персистиращо повишение на нивата на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) и хистологични данни за активно възпаление и/или фиброза. Това показание се базира на данните от клинично проучване при пациенти, които досега не са лекувани с нуклеозиди, с HBeAg положителна и HBeAg отрицателна HBV инфекция. За пациенти с рефрактерен на ламивудин хепатит В, вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Baraclude трябва да се приема перорално, веднъж дневно.

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

Рефрактерни на ламивудин пациенти (например с данни за вiremия по време на лечението с ламивудин или наличието на мутации, обуславящи ламивудиновата резистентност [LVDr]) (вж. точки 4.4 и 5.1): препоръчаната доза е 1 mg веднъж дневно, който трябва да се приема на празен стомах (повече от 2 часа преди или повече от 2 часа след хранене) (вж. точки 5.2).

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

- При HBeAg положителни пациенти, лечението трябва да бъде прилагано най-малко до появата на HBe сероконверсия (липса на HBeAg и липса на HBV ДНК при наличието на анти-HBe в две последователни серумни проби с интервал между тях най-малко 3-6 месеца) или до появата на HBs сероконверсия или при загуба на ефективността (вж. точка 4.4).
- При HBeAg отрицателни пациенти, лечението трябва да бъде прилагано най-малко до появата на HBs сероконверсия или при появата на данни за загуба на ефективността. При

продължително лечение повече от 2 години, се препоръчва редовна преоценка на лечението, с оглед потвърждаване на неговата целесъобразност при пациента.

Деца и юноши: Не се препоръчва употребата на Baraclude при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефективността.

Пациенти в напреднала възраст над 65 години: не е необходима промяна на дозата във връзка с възрастта. Дозата трябва да бъде коригирана според бъбречната функция на пациента (виж препоръчвана доза при бъбречни нарушения и точка 5.2).

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

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

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

* за дози < 0,5 mg Baraclude се препоръчва перорален разтвор

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

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

Пациенти с декомпенсирана цироза: при пациентите с декомпенсирана цироза е наблюдавана по-висока честота на нежеланите събития, в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Тези данни са базирани на ограниченият опит при 45 пациента с Child-Pugh скор ≥ 7 в началото на лечението с ентекавир. На тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани клиничните, вирусологичните и серологичните параметри свързани с хепатит В, чернодробната и бъбречна функция и антивирусния отговор по време на лечението, а в случай че лечението е прекратено, най-малко 6 месеца след това.. Пациенти, при които е наблюдавана чернодробна недостатъчност по време или след прекратяване на лечението, трябва да бъдат проследявани по-често.

Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза: появата на лактатна ацидоза (без хипоксемия), понякога фатална, обикновено придружена с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза, е наблюдавана при употребата на нуклеозидни аналози. Тъй като ентекавир е нуклеозиден аналог, този риск не може да бъде изключен. Лечението с нуклеозидни аналози трябва да бъде преустановено при появата на бързо покачване нивата на аминотрансферазите, прогресивна хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Доброкачествени симптоми от страна на храносмилането, като гадене, повръщане и коремни болки, може да са показателни за развитието на лактатна ацидоза. Тежките случаи, понякога с фатален изход, са свързани с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза, бъбречна недостатъчност и повишени серумни нива на лактат. Необходимо е повишено внимание при предписването на нуклеозидни аналози при всеки пациент (особено жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други рискови фактори за чернодробно заболяване. Тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани.

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

Резистентност и специални предупреждения за ламивудин-рефрактерни пациенти: мутациите в HBV полимеразата, които кодират замени,определящи ламивудинова резистентност, могат да доведат до последващо възникване на вторични замени, включително такива свързани с резистентност към ентекавир (ETVr). При малък процент от ламивудин-рефрактерните

пациенти е установена резистентност към ентекавир (ETVr), свързана със заместване при остатъците rtT184, rtS202 или rtM250. Пациенти с ламивудин-резистентен HBV са с по-висок риск от развитие на последваща резистентност към ентекавир, отколкото пациенти без резистентност към ламивудин. Кумулативната вероятност от поява на генотипна резистентност към ентекавир след 1, 2, 3, 4 и 5 години лечение при ламивудин-рефрактерните проучвания е съответно 6%, 15%, 36%, 47% и 51%. Вирусологичният отговор трябва често да се проследява при ламивудин-рефрактерните популации и да се правят съответните изследвания за резистентност. При пациенти със субоптимален вирусологичен отговор след 24-седмично лечение с ентекавир трябва да се обсъди промяна на лечението (вж. точки 4.5 и 5.1).

Пациенти с чернодробна трансплантация: съществуват ограничени данни върху ефективността и безопасността на ентекавир при пациенти с чернодробна трансплантация. Необходима е внимателна оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с ентекавир при пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи циклоспорин или такролимус (вж. точка 5.2).

Пациенти, едновременно инфектирани с хепатит С или D: няма данни относно ефективността на ентекавир при пациенти, едновременно инфектирани с вируса на хепатит С или D.

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

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

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

Лактоза: този лекарствен продукт съдържа 241 mg лактоза във всеки 1 mg от дневната доза. Пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Пероралният разтвор Vagaclude не съдържа лактоза и може да се приема от такива пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на ензимите от групата на цитохром P450 (CYP450) (вж. точка 5.2). Ето защо, не се очакват метаболити от CYP450 лекарствени взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на ентекавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. *Vagaclude* не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Въз основа на потенциалните рискове за развитието на плода, жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

Няма данни относно ефекта на ентекавир върху предаването на HBV от майката на новороденото. Ето защо, е необходимо предприемането на съответни мерки за предотвратяване на придобиване на HBV от страна на новороденото.

Не е известно дали ентекавир се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват отделянето на ентекавир в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с *Vagaclude*.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства на ентекавир, не се очаква ефект върху тези дейности. Замаяност, умора и сънливост са чести странични лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е направена въз основа на четири клинични проучвания, при 1 720 пациента с хронична инфекция на хепатит В, участвали в двойно-сляпо лечение с ентекавир 0,5 mg/дневно (n = 679), ентекавир 1 mg/дневно (n = 183) или ламивудин (n = 858) до 107 седмици. Профилът на безопасност на ентекавир и ламивудин, включително отклоненията в лабораторните изследвания, при тези проучвания е бил сравним.

Най-честите нежелани реакции независимо от тяхната тежест, при най-малката възможна връзка с ентекавир са главоболие (9%), умора (6%), замаяност (4%) и гадене (3%).

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

Опит при нелекувани с нуклеозиди пациенти (HBeAg положителни или отрицателни):

Профилът на безопасност се базира на лечението с ентекавир в доза 0,5 mg веднъж дневно, средно 53 седмици.

Нарушения на нервната система: чести: главоболие, замаяност, сомнолентност

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

чести: умора

Психични нарушения:

чести: безсъние

Отклонения при лабораторните изследвания: 2% от пациентите имат повишаване на ALT > 10 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 5% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на албумин < 2,5 g/dl са наблюдавани при < 1% от пациентите, нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 2%, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 11% и тромбоцити < 50000/mm³ при < 1%.

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

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти:

Профилът на безопасност се базира на лечението с ентекавир в доза 1 mg веднъж дневно, средно 69 седмици.

Нарушения на нервната система:

много чести: главоболие
чести: замаяност, сомнолентност

Стомашно-чревни нарушения:

чести: повръщане, диария, гадене, диспепсия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

чести: умора

Психични нарушения:

чести: безсъние

Отклонения при лабораторните изследвания: 2% от пациентите имат повишаване на ALT > 10 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 4% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности са наблюдавани при 2% от пациентите, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 18% и тромбоцити < 50 000/mm³ при < 1%.

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

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

Екзацербации след преустановяване на лечението: силни екзацербации на хепатит са съобщавани при пациенти прекратили анти-хепатит В вирусното лечение, включително

лечението с ентекавир (вж. точка 4.4). В проучванията с пациенти нелекувани преди това с нуклеозиди, 6% от лекуваните с ентекавир пациенти и 10% от лекуваните с ламивудин пациенти са имали повишаване на ALT (> 10 пъти спрямо горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности [минималната изходна или последна стойност измерена след края на лечението]) по време на проследяването след спиране на лечението. Сред лекуваните с ентекавир пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди, повишаването на ALT настъпва средно за 23-24 седмици, като 86% (24/28) от случаите с повишаване на ALT се наблюдават при HBeAg отрицателни пациенти. В проучванията с ламивудин-рефрактерни пациенти, сред ограничен брой проследени пациенти, при 11% от пациентите лекувани с ентекавир и при нито един от пациентите лекувани с ламивудин не е наблюдавано повишаване на ALT в периода на проследяване след спиране на лечението.

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

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

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

Декомпенсирана цироза: по-висока честота на сериозни нежелани чернодробни събития, е наблюдавана при пациентите с декомпенсирана цироза в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Тези данни са базирани на ограничения опит при 45 пациента с Child-Pugh скор \geq 7 в началото на лечението с ентекавир.

Постмаркетингов опит: в допълнение към нежеланите лекарствени реакции, установени при клинични изпитвания, следната нежелана реакция е установена по време на употребата на ентекавир след разрешаване за употреба.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: С неизвестна честота: обрив

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. При здрави индивиди, приемали до 20 mg/дневно до 14 дни и до 40 mg като единична доза, не са наблюдавани неочаквани нежелани реакции. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследяван за наличието на токсичност и при необходимост, подложен на стандартно поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза
АТС код: J05AF10

Механизъм на действие: ентекавир, гуанозинов нуклеозиден аналог с активност срещу HBV полимеразата, ефективно се фосфорилира до активната трифосфатна (TP) форма, която има вътреклетъчен полуживот от 15 часа. Конкурирайки се с естествения субстрат деоксигуанозин трифосфат, ентекавир трифосфат инхибира трите действия на вирусната полимераза: (1)

нарастване на HBV полимеразата, (2) обратна транскрипция на отрицателната ДНК верига от прегеномната РНК и (3) синтез на положителната верига на HBV ДНК. K_i на ентекавир-трифосфат върху HBV ДНК полимераза е 0,0012 μM . Ентекавир трифосфат е слаб инхибитор на клетъчната ДНК полимераза α , β и δ със стойности на K_i от 18 до 40 μM . Освен това, високата експозиция на ентекавир няма значими нежелани ефекти върху γ полимеразата или митохондриалната ДНК синтеза в HepG2 клетките ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Антивирусна активност: ентекавир инхибира ДНК-синтезата на HBV (50% редукция, EC_{50}) при концентрация 0,004 μM в човешки HepG2 клетки, трансфектирани с дивия тип на HBV. Средната стойност на EC_{50} на ентекавир срещу LVDt HBV (rtL180M и rtM204V) е 0,026 μM (варираша от 0,010 до 0,059 μM). Рекомбинантните вируси, кодиращи адефовир-резистентните замествания при rtN236T или rtA181V, могат да бъдат податливи на ентекавир.

Анализ на инхибиторната активност на ентекавир срещу панел от лабораторни и клинични HIV-1 изолати, при използване на различни разновидности от клетки и условия на анализ, дава стойности за EC_{50} в диапазона от 0,026 до $> 10 \mu\text{M}$; по-ниските EC_{50} стойности са наблюдавани, когато в изследването са използвани по-ниски нива на вируса. В клетъчна култура, ентекавир е действал селективно при M184I субституция при микромолярни концентрации, което потвърждава инхибиторния ефект при високи концентрации на ентекавир. HIV варианти, съдържащи M184V субституция, показват загуба на чувствителност към ентекавир (вж. точка 4.4).

При оценка на комбинациите при HBV в клетъчна култура, абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин не са показали антагонизъм по отношение на анти-HBV активност на ентекавир при широк спектър концентрации. При HIV антивирусната оценка, ентекавир в микромолярни концентрации не е показал антагонизъм по отношение на анти-HIV активността в клетъчна култура на тези шест NRTIs или емтрицитабин.

Резистентност в клетъчна култура: по отношение на дивия тип HBV, LVDt вируси, съдържащи rtM204V и rtL180M замени в обратната транскриптаза, имат 8-пъти намалена чувствителност към ентекавир. Включването на допълнителни ETVt аминокиселинни замени rtT184, rtS202 или rtM250 намалява чувствителността към ентекавир в клетъчна култура. Замени наблюдавани в клинични изолати (rtT184A, C, F, G, I, L, M или S; rtS202 C, G или I; и/или rtM250I, L или V) допълнително намаляват чувствителността към ентекавир от 16- до 741 пъти по отношение на дивия тип вирус. ETVt заместванията единствено при остатъците rtT184, rtS202 и rtM250 имат само умерен ефект върху чувствителността към ентекавир и не са наблюдавани при отсъствие на LVDt замени при повече от 1 000 секвенирани проби от пациентни. Резистентността е осъществена чрез намалено свързване на инхибитора към променената HBV обратна транскриптаза и резистентният HBV показва намалена способност за репликация в клетъчна култура.

Клиничен опит: демонстрирането на ползата се основава на хистологичния, вирусологичния, биохимичния и серологичен отговор след 48 седмици лечение в активно-контролирани клинични проучвания при 1 633 възрастни с хронична инфекция на хепатит В и данни за вирусна репликация.

При всички проучвания, хистологичното подобрение е определено като ≥ 2 -точки понижение в некро-възпалителния скор на Кнодел спрямо изходните стойности, без влошаване на скор на Кнодел по отношение на фиброзата. Отговорът при пациентите с изходни стойности на скор на Кнодел по отношение на фиброзата от порядъка на 4 (цироза) е сравним с цялостния отговор по отношение на всички резултати, свързани с определяне на ефективността (всички пациенти са били с компенсирано чернодробно заболяване). Високите стойности на Кнодел по отношение на некро-възпалителния скор (> 10) са свързани с по-голямо хистологично подобрение при нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти. Изходните ALT нива $\geq 2 \times \text{ULN}$ и изходните HBV ДНК $\leq 9.0 \log_{10}$ копия/ml при нелекуваните преди това с нуклеозиди HBeAg - положителни пациенти са свързани с по-висока степен на вирусологичен отговор (48 седмица HBV ДНК < 400 копия/ml). Независимо от изходните характеристики, по-голямата част от пациентите са показали хистологичен и вирусологичен отговор на лечението.

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

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

	Нелекувани с нуклеозиди пациенти			
	HBeAg - положителни (проучване 022)		HBeAg - отрицателни (проучване 027)	
	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Хистологично подобрене ^b	72%*	62%	70%*	61%
Подобрение на скората на Ishak за фиброза	39%	35%	36%	38%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Намаляване на вирусния товар (log ₁₀ копия/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия /ml чрез PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Нормализиране на ALT (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg сероконверсия	21%	18%		

*p спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен резултат на Кнодел ≥ 2)

^b първична крайна цел

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

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти:

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

	Рефрактерни на ламивудин	
	HBeAg положителни (проучване 026)	
	ETV 1,0 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	124 ^a	116 ^a
Хистологично подобрене ^b	55%*	28%
Подобрене на скората на Ishak за фиброза	34%*	16%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	11%	26%
n	141	145
Намаляване на вирусния товар (log ₁₀ копия/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия/ml чрез PCR) ^c	19%*	1%
Нормализиране на ALT (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	61%*	15%
HBeAg сероконверсия	8%	3%

*р спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен скор на Кнодел ≥ 2)

^b първична крайна цел

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

Резултати при лечение повече от 48 седмици:

Лечението е прекратявано, когато предварително поставените критерии за отговор са постигнати или за 48 седмици или през втората година на лечението. Критерии за отговор са HBV вирусната супресия (HBV ДНК < 0,7 МЕq/ml чрез вДНК) или загубата на HBeAg (при HBeAg положителни пациенти) или ALT < 1,25 пъти спрямо горната граница на нормата (при HBeAg отрицателни пациенти). Пациентите, при които е постигнат отговор от лечението, са проследявани допълнително за 24-седмичен период без лечение. Пациентите, при които е постигнат вирусологичен, но не и серологичен или биохимичен отговор, са продължили сляпото лечение. На пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор, е предложено алтернативно лечение.

Пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди:

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

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

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

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

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

Ламивудинова рефрактерност:

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

Възраст / пол:

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

Специални популации

HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават съпътстваща HAART: проучване 038 включва 67 HBeAg - положителни пациенти и 1 HBeAg - отрицателен пациент, едновременно инфектирани с HIV. Пациентите са били със стабилен контрол по отношение на HIV (HIV РНК < 400 копия/ml) с повтаряща се HBV вiremия при ламивудин-съдържаща HAART схема. Схемите на HAART не са включвали емтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. При включване в проучването, лекуваните с ентекавир пациенти са били със средна продължителност на лечението с ламивудин 4,8 години и среден брой на CD4-494 клетки/mm³ (със само 5 субекта имащи брой на CD4 < 200 клетки/mm³). Пациентите са продължили техния режим на лечение с ламивудин, като заедно с това са определени да приемат или ентекавир 1 mg веднъж дневно (n = 51) или плацебо (n = 17) за 24 седмици, последвани от една допълнителна 24-седмична отворена фаза на проследяване, през която всички са приемали ентекавир. На 24-та седмица намаляването на HBV вирусния товар е значително по-голямо при лечението с ентекавир (-3,65 спрямо нарастване с 0,11 log₁₀ копия/ml). При пациентите, първоначално определени да приемат ентекавир, редуцията на HBV ДНК на 48 седмица е -4,20 log₁₀ копия/ml, нормализиране на ALT настъпва при 37% от пациентите с изходни аномални стойности на ALT и при нито един не е постигната HBeAg сероконверсия.

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

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: в момента се провежда рандомизирано, отворено проучване (048), сравняващо ентекавир 1,0 mg веднъж дневно с адефовир 10 mg веднъж дневно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

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

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

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

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

^b Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (Година 1), след седмица 58 до седмица 102 (Година 2), след седмица 102 до седмица 156 (Година 3), след седмица 156 до седмица 204 (Година 4) или след седмица 204 до седмица 252 (Година 5).

^c Пациентите също имат LVD_r замени.

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

ETV_r замени (в допълнение на LVD_r замествания rtM204V/I \pm rtL180M) са били наблюдавани на изходно ниво при изолати от 10/187 (5%) ламивудин-рефрактерни пациенти лекувани с ентекавир и проследявани за резистентност, което показва че преди лечение с ламивудин тези резистентни замени могат да се селектират и че те може да имат ниска честота преди лечение с ентекавир. До седмица 240, 3 от 10 пациенти са получили вирусологичен пробив ($\geq 1 \log_{10}$ нарастване над надир). Появявата на резистентност към ентекавир при проучванията за рефрактерност към ламивудин до седмица 240 е обобщена в таблица.

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

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

^b Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (година 1), след седмица 58 до седмица 102 (година 2), след седмица 102 до седмица 156 (година 3), след седмица 156 до седмица 204 (година 4), или след седмица 204 до седмица 252 (година 5).

^c Пациентите също имат LVDг замени.

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

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

Сред ламивудин-рефрактерни пациенти с изходна HBV ДНК $<10^7 \log_{10}$ копия/ml, 64% (9/14) постигат HBV ДНК <300 копия/ml през Седмица 48. Тези 14 пациенти имат по-ниска честота на генотипна резистентност към ентекавир (кумулятивна вероятност 18,8% през 5 години на проследяване), отколкото цялата популация в проучването (вж. таблицата). Също така, ламивудин-рефрактерни пациенти, които постигат HBV ДНК $<10^4 \log_{10}$ копия/ml по PCR през седмица 24, имат по-ниска честота на резистентност, отколкото онези, които не постигат този резултат (5-годишна кумулативна вероятност 17,6% [n=50] срещу 60,5% [n=135], съответно).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: ентекавир се резорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5-1,5 часа. Абсолютната бионаличност не е определена. Въз основа на отделеното с урината непроменено лекарство, бионаличността е определена като най-малко 70%.

Съществува пропорционално на дозата повишаване на стойностите на C_{max} и AUC след многократно приложение на дози от 0,1 до 1 mg. Равновесно състояние се достига в рамките на 6-10 дни след приложението веднъж дневно, при ≈ 2 пъти акумулиране. Стойностите на C_{max} и C_{min} при равновесно състояние са съответно 4,2 и 0,3 ng/ml, при доза от 0,5 mg, и съответно 8,2 и 0,5 ng/ml, при доза от 1 mg. Таблетките и пероралния разтвор са били биоеквивалентни при здрави индивиди, поради което двете форми могат да се използват като взаимнозаменяеми.

Приложението на 0,5 mg ентекавир със стандартна, с високо съдържание на мазнини храна (945 kcal, 54,6 g мазнини) или лека храна (379 kcal, 8,2 g мазнини) води до минимално забавяне

на резорбцията (1-1,5 часа при богатата на мазнини храна спрямо 0,75 при постната), понижението на C_{\max} с 44-46% и намалението на AUC с 18-20%. Понижението на стойностите на C_{\max} и AUC при прием с храна, не се счита за клинично значимо при пациентите, нелекувани преди това с нуклеозиди, но може да повлияе ефективността при ламивудин-рефрактерните пациенти (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

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

	Изходен креатининов клирънс (ml/min)					
	Без нарушение > 80 (n= 6)	Леко наруше ние > 50; ≤ 80 (n= 6)	Умерено нарушен ие 30-50 (n= 6)	Тежко наруш ение 20- < 30 (n= 6)	Тежко нарушение, лекувано с хемодиализа (n= 6)	Тежко нарушен ие, лекувано с CAPD (n= 4)
C_{\max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Пациенти след чернодробна трансплантация: експозицията на ентекавир при HBV-инфектирани пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи установени дози циклоsporин А или такролимус (n = 9) е ≈ 2 пъти по-висока спрямо експозицията при здрави индивиди с нормална бъбречна функция. Изменението на бъбречната функция допринася за повишаването на експозицията на ентекавир при тези пациенти (вж. точка 4.4).

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с многократно приложение при кучета, е наблюдавано обратимо периваскуларно възпаление на централната нервна система, при установени не-ефективни дози 19 и 10 пъти по високи от тези при хора (при съответно 0,5 и 1 mg). Тези резултати не са наблюдавани при проучвания с многократни дози при други видове, включително маймуни, приемали ентекавир ежедневно за 1 година при дози ≥ 100 пъти спрямо тези при хора.

При репродуктивни токсикологични проучвания, в които животни са приемали ентекавир до 4 седмици, няма данни за нарушение на фертилността при мъжки или женски плъхове при висока експозиция. Промени в тестисите (дегенерация на семенните каналчета) са установени при токсикологични проучвания с многократни дози при гризачи и кучета при експозиция ≥ 26 пъти спрямо тази при хора. При едногодишно проучване при маймуни не са установени промени в тестисите.

При бременни плъхове и зайци, приемали ентекавир не е установено значително ниво на ембриотоксичност и токсичност за майката кореспондираща на експозиция ≥ 21 пъти спрямо тази при хора. При плъхове, при високи дози, е наблюдавана токсичност за майката, ембрио-фетална токсичност (резорбция), по-ниско телесно тегло на плода, опасни и вертебрални малформации, намалена осификация (вертебрална, стернална и в областта на фалангите), допълнителен лумбален прешлен и ребра. При зайци, при високи дози, е наблюдавана ембрио-фетална токсичност (резорбция), намалена осификация (хиоидна) и повишена честота на поява на 13-то ребро. При пери-постнатални проучвания при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху потомството. В отделно проучване, където ентекавир е прилаган при бременни плъхове с лактация в доза 10 mg/kg, е установено, както преминаването на ентекавир в плода, така и отделянето му в кърмата.

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

Двугодишни карциногенни проучвания: при мъжки мишки е наблюдавано повишаване честотата на белодробни тумори, при експозиции ≥ 4 и ≥ 2 пъти спрямо тези при хора, при съответно 0,5 mg и 1 mg. Развитието на тумори е било предшествано от появата на пневмоцитна пролиферация в белите дробове, което не е наблюдавано при плъхове, кучета или маймуни, показващо видовата специфичност при развитието на белодробен тумор при мишки. Повишена честота на други тумори, включително мозъчни глиоми при мъжки и женски плъхове, чернодробни карциноми при мъжки мишки, доброкачествени васкуларни тумори при мъжки мишки, чернодробни аденоми и карциноми при женски плъхове, са наблюдавани само при висока доза, приемана през целия живот. Освен това, не биха могли да се определят точни нива, при които няма ефект. Прогностичното значение на тези данни при човека не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетка:

Кросповидон

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Повидон

Покритие на таблетката:

Титанов диоксид

Хипромелоза

Макрогол 400

Червен железен оксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери:

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилки:

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Всяка кутия съдържа или:

- 30 x 1 филмирани таблетки; 3 блистера от 10 x 1 филмирани таблетки всяка в перфорирани единични дози в Alu/Alu блистери, или
- 90 x 1 филмирани таблетки; 9 блистера от 10 x 1 филмирани таблетки всяка в перфорирани единични дози в Alu/Alu блистери.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Опаковки с блистери: EU/1/06/343/004
EU/1/06/343/007
Опаковки с бутилки: EU/1/06/343/002

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

26 юни 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 0,05mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 0,05 mg ентекавир (*entecavir*) (като монохидрат).

Помощни вещества: 650 mg течен малтитол/ml
2 mg метилхидроксибензоат/ml
0,28 mg пропилхидроксибензоат/ml

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Бистър, безцветен до бледо-жълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Baraclude е показан за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни с компенсирано чернодробно заболяване и данни за активна вирусна репликация, персистиращо повишение на нивата на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) и хистологични данни за активно възпаление и/или фиброза. Това показание се базира на данните от клинично проучване при пациенти, които досега не са лекувани с нуклеозиди, с HBeAg положителна и HBeAg отрицателна HBV инфекция. За пациенти с рефрактерен на ламивудин хепатит В, вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Baraclude трябва да се приема перорално, веднъж дневно. Препоръчва се след приема на всяка дневна доза, мерителната лъжичка да се изплаква с вода.

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

Рефрактерни на ламивудин пациенти (например с данни за вiremия по време на лечението с ламивудин или наличието на мутации, обуславящи ламивудиновата резистентност [LVDr]) (вж. точки 4.4 и 5.1): препоръчаната доза е 1 mg веднъж дневно, който трябва да се приема на празен стомах (повече от 2 часа преди или повече от 2 часа след хранене) (вж. точки 5.2).

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

- При HBeAg положителни пациенти, лечението трябва да бъде прилагано най-малко до появата на HBe сероконверсия (липса на HBeAg и липса на HBV ДНК при наличието на анти-HBe в две последователни серумни проби с интервал между тях най-малко 3-6 месеца) или до появата на HBs сероконверсия или при загуба на ефективността (вж. точка 4.4).

- При HBeAg отрицателни пациенти, лечението трябва да бъде прилагано най-малко до появата на HBs сероконверсия или при появата на данни за загуба на ефективността. При продължително лечение повече от 2 години, се препоръчва редовна преоценка на лечението, с оглед потвърждаване на неговата целесъобразност при пациента.

Деца и юноши: Не се препоръчва употребата на Baraclude при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефективността.

Пациенти в напреднала възраст над 65 години: не е необходима промяна на дозата във връзка с възрастта. Дозата трябва да бъде коригирана според бъбречната функция на пациента (виж препоръчвана доза при бъбречни нарушения и точка 5.2).

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

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

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

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

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

Пациенти с декомпенсирана цироза: при пациентите с декомпенсирана цироза е наблюдавана по-висока честота на нежеланите събития, в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Тези данни са базирани на ограниченият опит при 45 пациента с Child-Pugh скор ≥ 7 в началото на лечението с ентекавир. На тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани клиничните, вирусологичните и серологичните параметри свързани с хепатит В, чернодробната и бъбречна функция и антивирусния отговор по време на лечението, а в случай че лечението е прекратено, най-малко 6 месеца след това. Пациенти, при които е наблюдавана чернодробна недостатъчност по време или след прекратяване на лечението, трябва да бъдат проследявани по-често.

Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза: появата на лактатна ацидоза (без хипоксемия), понякога фатална, обикновено придружена с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза, е наблюдавана при употребата на нуклеозидни аналози. Тъй като ентекавир е нуклеозиден аналог, този риск не може да бъде изключен. Лечението с нуклеозидни аналози трябва да бъде преустановено при появата на бързо покачване нивата на аминотрансферазите, прогресивна хепатомегалия или метаболитна/лактатна ацидоза с неизвестна етиология. Доброкачествени симптоми от страна на храносмилането, като гадене, повръщане и коремни болки, може да са показателни за развитието на лактатна ацидоза. Тежките случаи, понякога с фатален изход, са свързани с панкреатит, чернодробна недостатъчност/чернодробна стеатоза, бъбречна недостатъчност и повишени серумни нива на лактат. Необходимо е повишено внимание при предписването на нуклеозидни аналози при всеки пациент (особено жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други рискови фактори за чернодробно заболяване. Тези пациенти трябва да бъдат редовно проследявани.

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

Резистентност и специални предупреждения при ламивудин-рефрактерни пациенти: мутациите в HBV полимеразата, които кодират замени, определящи ламивудинова резистентност могат да доведат до последващо възникване на вторични замени, включително такива свързани с резистентност към ентекавир (ETVr). При малък процент от ламивудин-

рефрактерните пациенти е установена резистентност към ентекавир (ETVr), свързана със заместване при остатъците rtT184, rtS202 или rtM250. Пациенти с ламивудин-резистентен HBV са с по-висок риск от развитие на последваща резистентност към ентекавир, отколкото пациенти без резистентност към ламивудин. Кумулативната вероятност от поява на генотипна резистентност към ентекавир след 1, 2, 3, 4 и 5 години лечение при ламивудин-рефрактерните проучвания е съответно 6%, 15%, 36%, 47% и 51%. Вирусологичният отговор трябва често да се проследява при ламивудин-рефрактерните популации и да се правят съответните изследвания за резистентност. При пациенти със субоптимален вирусологичен отговор след 24-седмично лечение с ентекавир трябва да се обсъди промяна на лечението (вж. точки 4.5 и 5.1).

Пациенти с чернодробна трансплантация: съществуват ограничени данни върху ефективността и безопасността на ентекавир при пациенти с чернодробна трансплантация. Необходима е внимателна оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението с ентекавир при пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи циклоспорин или такролимус (вж. точка 5.2).

Пациенти, едновременно инфектирани с хепатит С или D: няма данни относно ефективността на ентекавир при пациенти, едновременно инфектирани с вируса на хепатит С или D.

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

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

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

Малтитол: Vagaclude перорален разтвор съдържа малтитол (13 g течен малтитол на доза от 20 ml). Vagaclude може да има лек лаксативен ефект. Калоричността на малтитола е 2,3 kcal/g. Пациентите с редки вродени проблеми на фруктозна непоносимост не трябва да приемат този лекарствен продукт. Таблетките Vagaclude не съдържат малтитол и може да се приемат от пациентите с фруктозна непоносимост.

Парахидроксибензоати: Vagaclude перорален разтвор, съдържа консервантите метилхидроксибензоат и пропилхидроксибензоат, които може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като ентекавир се елиминира предимно чрез бъбреците (вж. точка 5.2), едновременното приложение с лекарствени продукти, които понижават бъбречната функция или се конкурират за отделяне чрез активна тубулна секреция, може да повиши серумните концентрации и на единия и на другия лекарствен продукт. С изключение на ламивудин, адефовир дипивоксил и тенофовир дизопроксил фумарат, ефектите от едновременното приложение на ентекавир с

лекарствени продукти екскретирани през бъбреците или повлияващи бъбречната функция, не са проучени. Пациентите трябва да бъдат редовно проследявани за появата на нежелани реакции, при едновременното приложение на ентекавир с такива лекарствени продукти.

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

Ентекавир не е субстрат, индуктор или инхибитор на ензимите от групата на цитохром P450 (CYP450) (вж. точка 5.2). Ето защо, не се очакват медирирани от CYP450 лекарствени взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на ентекавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. *Varaclude* не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Въз основа на потенциалните рискове за развитието на плода, жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

Няма данни относно ефекта на ентекавир върху предаването на HBV от майката на новороденото. Ето защо, е необходимо предприемането на съответни мерки за предотвратяване на придобиване на HBV от страна на новороденото.

Не е известно дали ентекавир се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват отделянето на ентекавир в кърмата. Кърменето не се препоръчва по време на лечение с *Varaclude*.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства на ентекавир, не се очаква ефект върху тези дейности. Замаяност, умора и сънливост са чести странични лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е направена въз основа на четири клинични проучвания, при 1720 пациента с хронична инфекция на хепатит В, участвали в двойно-сляпо лечение с ентекавир 0,5 mg/дневно (n = 679), ентекавир 1 mg/дневно (n = 183) или ламивудин (n = 858) до 107 седмици. Профилът на безопасност на ентекавир и ламивудин, включително отклоненията в лабораторните изследвания, при тези проучвания е бил сравним.

Най-честите нежелани реакции независимо от тяхната тежест, при най-малката възможна връзка с ентекавир са главоболие (9%), умора (6%), замаяност (4%) и гадене (3%).

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

Опит при нелекувани с нуклеозиди пациенти (HBeAg положителни или отрицателни):
Профилът на безопасност се базира на лечението с ентекавир в доза 0,5 mg веднъж дневно, средно 53 седмици.

Нарушения на нервната система: чести: главоболие, замаяност, сомнолентност

Стомашино-чревни нарушения: чести: повръщане, диария, гадене, диспепсия

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

Психични нарушения: чести: безсъние

Отклонения при лабораторните изследвания: 2% от пациентите имат повишаване на ALT > 10 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 5% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на албумин < 2,5 g/dl са наблюдавани при < 1% от пациентите, нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 2%, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 11% и тромбоцити < 50 000/mm³ при < 1%.

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

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти:

Профилът на безопасност се базира на лечението с ентекавир в доза 1 mg веднъж дневно, средно 69 седмици.

Нарушения на нервната система: много чести: главоболие
чести: замаяност, сомнолентност

Стомашино-чревни нарушения: чести: повръщане, диария, гадене, диспепсия

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

Психични нарушения: чести: безсъние

Отклонения при лабораторните изследвания: 2% от пациентите имат повишаване на ALT > 10 пъти над горната граница на нормата (ULN) и > 2 пъти спрямо изходните стойности, 4% имат повишаване на ALT > 3 пъти спрямо изходните стойности и < 1% имат повишаване на ALT > 2 пъти спрямо изходните стойности с общ билирубин > 2 пъти над горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности. Нива на амилазата > 3 пъти спрямо изходните стойности са наблюдавани при 2% от пациентите, нива на липазата > 3 пъти спрямо изходните стойности при 18% и тромбоцити < 50 000/mm³ при < 1%.

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

Екзацербации по време на лечението: в проучвания при нелекувани преди това с нуклеозиди пациенти, по време на лечението, повишаване на ALT > 10 пъти спрямо горната граница на нормата и > 2 спрямо изходните стойности, е наблюдавано при 2% от пациентите лекувани с ентекавир, спрямо 4% от пациентите лекувани с ламивудин. В проучвания при ламивудин-рефрактерни пациенти, по време на лечението, повишаване на ALT > 10 пъти спрямо горната граница на нормата и > 2 пъти спрямо изходните стойности, е наблюдавано при 2% от пациентите лекувани с ентекавир, спрямо 11% от пациентите лекувани с ламивудин. Сред лекуваните с ентекавир пациенти, по време на лечението, повишаването на ALT настъпва средно за 4-5 седмици, обикновено преминава в хода на продължителното лечение и в по-голяма част от случаите е свързано с $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ редукция на вирусния товар, предшестваща

или съпътстваща повишението на ALT. По време на лечението се препоръчва периодично проследяване на чернодробната функция.

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

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

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

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

Декомпенсирана цироза: по-висока честота на сериозни нежелани чернодробни събития, е наблюдавана при пациентите с декомпенсирана цироза в сравнение с честотата при пациентите с компенсирана чернодробна функция. Тези данни са базирани на ограничения опит при 45 пациента с Child-Pugh скор ≥ 7 в началото на лечението с ентекавир.

Постмаркетингов опит: в допълнение към нежеланите лекарствени реакции, установени при клинични изпитвания, следната нежелана реакция е установена по време на употребата на ентекавир след разрешаване за употреба.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: С неизвестна честота: обрив

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. При здрави индивиди, приемали до 20 mg/дневно до 14 дни и до 40 mg като единична доза, не са наблюдавани неочаквани нежелани реакции. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде проследяван за наличието на токсичност и при необходимост, подложен на стандартно поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза
АТС код: J05AF10

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

Антивирусна активност: ентекавир инхибира ДНК-синтезата на HBV (50% редуция, EC_{50}) при концентрация 0,004 μM в човешките HepG2 клетки, трансфектирани с дивия тип на HBV. Средната стойност на EC_{50} на ентекавир срещу LVDg HBV (rtL180M и rtM204V) е 0,026 μM (варираща от 0,010 до 0,059 μM). Рекомбинантните вируси кодиращи адефовир-резистентните замествания при rtN236T или rtA181V, могат да бъдат податливи на ентекавир.

Анализ на инхибиторната активност на ентекавир срещу панел от лабораторни и клинични HIV-1 изолати, при използване на различни разновидности от клетки и условия на анализ, дава стойности за EC_{50} в диапазона от 0,026 до $> 10 \mu\text{M}$; по-ниските EC_{50} стойности са наблюдавани, когато в изследването са използвани по-ниски нива на вируса. В клетъчна култура, ентекавир е действал селективно при M184I субституция при микромолярни концентрации, което потвърждава инхибиторния ефект при високи концентрации на ентекавир. HIV варианти, съдържащи M184V субституция, показват загуба на чувствителност към ентекавир (вж. точка 4.4).

При оценка на комбинациите при HBV в клетъчна култура, абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин не са показали антагонизъм по отношение на анти-HBV активност на ентекавир при широк спектър концентрации. При HIV антивирусната оценка, ентекавир в микромолярни концентрации не е показал антагонизъм по отношение на анти-HIV активността в клетъчна култура на тези шест NRTIs или емтрицитабин.

Резистентност в клетъчна култура: по отношение на дивия тип HBV, LVDg вируси, съдържащи rtM204V и rtL180M замени в рамките на обратната транскриптаза, имат 8-пъти намалена чувствителност към ентекавир. Включването на допълнителни ETVg аминокиселинни замени rtT184, rtS202 или rtM250 намалява чувствителността към ентекавир в клетъчна култура. Замени наблюдавани в клинични изолати (rtT184A, C, F, G, I, L, M или S; rtS202 C, G или I; и/или rtM250I, L или V) допълнително намаляват чувствителността към ентекавир от 16-до 741 пъти по отношение на дивия тип вирус. ETVg заместванията единствено при остатъците rtT184, rtS202 и rtM250 имат само умерен ефект върху чувствителността към ентекавир и не са наблюдавани при отсъствие на LVDg замени при повече от 1 000 секвенирани проби от пациентни. Резистентността е осъществена чрез намалено свързване на инхибитора към променената HBV обратна транскриптаза и резистентният HBV показва намалена способност за репликация в клетъчна култура.

Клиничен опит: демонстрирането на ползата се основава на хистологичния, вирусологичния, биохимичния и серологичен отговор след 48 седмици лечение в активно-контролирани клинични проучвания при 1 633 възрастни с хронична инфекция на хепатит В и данни за вирусна репликация.

При всички проучвания, хистологичното подобрене е определено като ≥ 2 -точки понижение в некро-възпалителния скор на Кнодел спрямо изходните стойности, без влошаване на скор на Кнодел по отношение на фиброзата. Отговорът при пациентите с изходни стойности на скор на Кнодел по отношение на фиброзата от порядъка на 4 (цироза) е сравним с цялостния отговор по отношение на всички резултати, свързани с определяне на ефективността (всички пациенти са били с компенсирано чернодробно заболяване). Високите изходни стойности на Кнодел по

отношение на некро-възпалителния скор (> 10) са свързани с по-голямо хистологично подобрене при нелекуваните преди това с нуклеозиди пациенти. Изходните ALT нива $\geq 2 \times \text{ULN}$ и изходните HBV ДНК $\leq 9.0 \log_{10}$ копия/ml при нелекуваните преди това с нуклеозиди HBeAg - положителни пациенти са свързани с по-висока степен на вирусологичен отговор (48 седмица HBV ДНК < 400 копия/ml). Независимо от изходните характеристики, по-голямата част от пациентите са показали хистологичен и вирусологичен отговор на лечението.

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

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

	Нелекувани с нуклеозиди пациенти			
	HBeAg - положителни (проучване 022)		HBeAg - отрицателни (проучване 027)	
	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно	ETV 0,5 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Хистологично подобрене ^b	72%*	62%	70%*	61%
Подобрене на скор на Ishak за фиброза	39%	35%	36%	38%
Влошаване на скор на Ishak за фиброза	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Намаляване на вирусния товар (\log_{10} копия/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия /ml чрез PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Нормализиране на ALT (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg сероконверсия	21%	18%		

*p спрямо ламивудин $< 0,05$

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен скор на Кнодел ≥ 2)

^b първична крайна цел

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

Опит при ламивудин-рефрактерни пациенти:

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

	Рефрактерни на ламивудин	
	HBeAg положителни (проучване 026)	
	ETV 1,0 mg веднъж дневно	LVD 100 mg веднъж дневно
n	124 ^a	116 ^a
Хистологично подобрене ^b	55%*	28%
Подобрене на скората на Ishak за фиброза	34%*	16%
Влошаване на скората на Ishak за фиброза	11%	26%
n	141	145
Намаляване на вирусния товар (log ₁₀ копия/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Неустановима HBV ДНК (< 300 копия/ml чрез PCR) ^c	19%*	1%
Нормализиране на ALT (≤ 1 пъти спрямо горната граница на нормата)	61%*	15%
HBeAg сероконверсия	8%	3%

*p спрямо ламивудин < 0,05

^a пациенти, при които е направена изходна хистологична оценка (изходен некро-възпалителен скор на Кнодел ≥ 2)

^b първична крайна цел

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

Резултати при лечение повече от 48 седмици:

Лечението е прекратявано, когато предварително поставените критерии за отговор са постигнати или за 48 седмици или през втората година на лечението. Критерии за отговор са HBV вирусната супресия (HBV ДНК < 0,7 МЕq/ml чрез вДНК) или загубата на HBeAg (при HBeAg положителни пациенти) или ALT < 1,25 пъти спрямо горната граница на нормата (при HBeAg отрицателни пациенти). Пациентите, при които е постигнат отговор от лечението са проследявани допълнително за 24-седмичен период без лечение. Пациентите, при които е постигнат вирусологичен, но не и серологичен или биохимичен отговор, са продължили сляпото лечение. На пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор, е предложено алтернативно лечение.

Пациенти, нелекувани преди това с нуклеозиди:

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

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

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

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

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

Ламивудинова рефрактерност:

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

Възраст / пол:

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

Специални популации

HIV/HBV коинфектирани пациенти, които получават съпътстваща HAART: проучване 038 включва 67 HBeAg - положителни пациенти и 1 HBeAg - отрицателен пациент, едновременно инфектирани с HIV. Пациентите са били със стабилен контрол по отношение на HIV (HIV РНК < 400 копия/ml) с повтаряща се HBV виремия при ламивудин-съдържаща HAART схема. Схемите на HAART не са включвали емтрицитабин или тенофовир дизопроксил фумарат. При включване в проучването, лекуваните с ентекавир пациенти са били със средна продължителност на лечението с ламивудин 4,8 години и среден брой на CD4-494 клетки/mm³ (със само 5 субекта имащи брой на CD4 < 200 клетки/mm³). Пациентите са продължили техния режим на лечение с ламивудин, като заедно с това са определени да приемат или ентекавир 1 mg веднъж дневно (n = 51) или плацебо (n = 17) за 24 седмици, последвани от една допълнителна 24-седмична отворена фаза на проследяване, през която всички са приемали ентекавир. На 24-та седмица намаляването на HBV вирусния товар е значително по-голямо при лечението с ентекавир (-3,65 спрямо нарастване с 0,11 log₁₀ копия/ml). При пациентите, първоначално определени да приемат ентекавир, редуцията на HBV ДНК на 48 седмица е -4,20 log₁₀ копия/ml, нормализиране на ALT настъпва при 37% от пациентите с изходни аномални стойности на ALT и при нито един не е постигната HBeAg сероконверсия.

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

Пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване: в момента се провежда рандомизирано, отворено проучване (048), сравняващо ентекавир 1,0 mg веднъж дневно с адефовир 10 mg веднъж дневно при пациенти с чернодробна декомпенсация.

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

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

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

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

^b Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (Година 1), след седмица 58 до седмица 102 (Година 2), след седмица 102 до седмица 156 (Година 3), след седмица 156 до седмица 204 (Година 4) или след седмица 204 до седмица 252 (Година 5).

^c Пациентите също имат LVD_r замени.

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

ETV_r замени (в допълнение на LVD_r замествания rtM204V/I ± rtL180M) са били наблюдавани на изходно ниво при изолати от 10/187 (5%) ламивудин-рефрактерни пациенти лекувани с ентекавир и проследявани за резистентност, което показва че преди лечение с ламивудин тези резистентни замени могат да се селектират и че те може да имат ниска честота преди лечение с ентекавир. До седмица 240, 3 от 10 пациенти са получили вирусологичен пробив ($\geq 1 \log_{10}$ нарастване над надир). Появявата на резистентност към ентекавир при проучванията за рефрактерност към ламивудин до седмица 240 е обобщена в таблица.

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

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

^b Включва пациенти с поне едно HBV ДНК измерване по време на лечението чрез PCR на или след седмица 24 до седмица 58 (година 1), след седмица 58 до седмица 102 (година 2), след седмица 102 до седмица 156 (година 3), след седмица 156 до седмица 204 (година 4), или след седмица 204 до седмица 252 (година 5)..

^c Пациентите също имат LVDг замени.

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

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

Сред ламивудин-рефрактерни пациенти с изходна HBV ДНК $<10^7 \log_{10}$ копия/ml, 64% (9/14) постигат HBV ДНК <300 копия/ml през Седмица 48. Тези 14 пациенти имат по-ниска честота на генотипна резистентност към ентекавир (кумулятивна вероятност 18,8% през 5 години на проследяване), отколкото цялата популация в проучването (вж. таблицата). Също така, ламивудин-рефрактерни пациенти, които постигат HBV ДНК $<10^4 \log_{10}$ копия/ml по PCR през седмица 24, имат по-ниска честота на резистентност, отколкото онези, които не постигат този резултат (5-годишна кумулативна вероятност 17,6% [n=50] срещу 60,5% [n=135], съответно).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: ентекавир се резорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5-1,5 часа. Абсолютната бионаличност не е определена. Въз основа на отделеното с урината непроменено лекарство, бионаличността е определена като най-малко 70%.

Съществува пропорционално на дозата повишаване на стойностите на C_{max} и AUC след многократно приложение на дози от 0,1 до 1 mg. Равновесно състояние се достига в рамките на 6-10 дни след приложението веднъж дневно, при ≈ 2 пъти акумулиране. Стойностите на C_{max} и C_{min} при равновесно състояние са съответно 4,2 и 0,3 ng/ml, при доза от 0,5 mg, и съответно 8,2 и 0,5 ng/ml, при доза от 1 mg. Таблетките и пероралния разтвор са били биоеквивалентни при здрави индивиди, поради което двете форми могат да се използват като взаимозаменяеми.

Приложението на 0,5 mg ентекавир със стандартна, с високо съдържание на мазнини храна (945 kcal, 54,6 g мазнини) или лека храна (379 kcal, 8,2 g мазнини) води до минимално забавяне на резорбцията (1-1,5 часа при богатата на мазнини храна спрямо 0,75 при постната), понижение на C_{max} с 44-46% и намаление на AUC с 18-20%. Понижението на стойностите на

C_{max} и AUC при прием с храна, не счита за клинично значимо при пациентите, нелекувани преди това с нуклеозиди, но може да повлияе ефективността при ламивудин-рефрактерните пациенти (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

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

	Изходен креатининов клирънс (ml/min)					
	Без нарушение > 80 (n= 6)	Леко наруше ние > 50; ≤ 80 (n= 6)	Умерено нарушен ие 30-50 (n= 6)	Тежко наруш ение 20- < 30 (n= 6)	Тежко нарушение, лекувано с хемодиализа (n= 6)	Тежко нарушен ие, лекувано с CAPD (n= 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Пациенти след чернодробна трансплантация: експозицията на ентекавир при HBV-инфектирани пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи установени дози циклоспорин А или такролимус (n = 9) е ≈ 2 пъти по-висока спрямо експозицията при здрави индивиди с нормална бъбречна функция. Изменението на бъбречната функция допринася за повишаването на експозицията на ентекавир при тези пациенти (вж. точка 4.4).

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания с многократно приложение при кучета, е наблюдавано обратимо периваскуларно възпаление на централната нервна система, при установени не-ефективни дози 19 и 10 пъти по високи от тези при хора (при съответно 0,5 и 1 mg). Тези резултати не са наблюдавани при проучвания с многократни дози при други видове, включително маймуни, приемали ентекавир ежедневно за 1 година при дози ≥ 100 пъти спрямо тези при хора.

При репродуктивни токсикологични проучвания, в които животни са приемали ентекавир до 4 седмици, няма данни за нарушение на фертилността при мъжки или женски плъхове при висока експозиция. Промени в тестисите (дегенерация на семенните каналчета) са установени при токсикологични проучвания с многократни дози при гризачи и кучета при експозиция ≥ 26 пъти спрямо тази при хора. При едногодишно проучване при маймуни не са установени промени в тестисите.

При бременни плъхове и зайци, приемали ентекавир не е установено значително ниво на ембриотоксичност и токсичност за майката кореспондираща на експозиция ≥ 21 пъти спрямо тази при хора. При плъхове, при високи дози, е наблюдавана токсичност за майката, ембрио-фетална токсичност (резорбция), по-ниско телесно тегло на плода, опасни и вертебрални малформации, намалена осификация (вертебрална, стернална и в областта на фалангите), допълнителен лумбален прешлен и ребра. При зайци, при високи дози, е наблюдавана ембрио-фетална токсичност (резорбция), намалена осификация (хиоидна) и повишена честота на поява на 13-то ребро. При пери-постнатални проучвания при плъхове, не са наблюдавани нежелани ефекти върху потомството. В отделно проучване, където ентекавир е прилаган при бременни плъхове с лактация в доза 10 mg/kg, е установено, както преминаването на ентекавир в плода, така и отделянето му в кърмата.

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

Двугодишни карциногенни проучвания: при мъжки мишки е наблюдавано повишаване честотата на белодробни тумори, при експозиции ≥ 4 и ≥ 2 пъти спрямо тези при хора, при съответно 0,5 mg и 1 mg. Развитието на тумори е било предшествано от появата на пневмоцитна пролиферация в белите дробове, което не е наблюдавано при плъхове, кучета или маймуни, показващо видовата специфичност при развитието на белодробен тумор при мишки. Повишена честота на други тумори, включително мозъчни глиоми при мъжки и женски плъхове, чернодробни карциноми при мъжки мишки, доброкачествени васкуларни тумори при мъжки мишки, чернодробни аденоми и карциноми при женски плъхове, са наблюдавани само при висока доза, приемана през целия живот. Освен това, не биха могли да се определят точни нива, при които няма ефект. Прогностичното значение на тези данни при човека не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Течен малтитол (E965)
Натриев цитрат
Лимонена киселина, безводна
Метилхидроксibenзоат (E216)
Пропилхидроксibenзоат (E216)
Портокалова есенция (акациев и естествени аромати)
Натриев хидроксид за коригиране на рН до около 6
Хлороводородна киселина за коригиране на рН до около 6
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с вода, други разтворители или други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.
След отваряне, разтворът може да се използва до срока на годност, посочен върху бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката в картонената опаковка за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

210 ml перорален разтвор в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени със защитена от деца капачка (полипропилен). Всяка картонена кутия съдържа мерителна лъжичка (полипропилен), с означени милилитри от 1 до 10 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/343/005

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

26 юни 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА
ПАРТИДИ**

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

А ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

Bristol-Myers Squibb, Rue du Docteur André Gilles, 28230 Epernon, Франция

Bristol-Myers Squibb, La Goualle B.P.6, 19250 Меумас, Франция

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Италия

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

Б УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система по лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва осигури функционираща система по лекарствена безопасност, както е описано във версия 3.0, представена в Модул 1.8.1. от Заявлението за разрешаване за употреба, преди пускането на лекарствения продукт на пазара и докато този лекарствен продукт е на пазара.

План за управление на риска

Притежателят на разрешението за употреба поема задължението да извърши изследвания и допълнителни дейности по отношение на лекарствената безопасност, подробно описани в плана по лекарствена безопасност, съгласно версия 2.0 от Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. от Заявлението за разрешаване за употреба, и всички последващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР относно системите за управление на риска за лекарствени продукти в хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да бъде подаван по същото време като следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да бъде подаван

- Когато е получена нова информация, която може да повлияе на настоящата Спецификация за безопасност, на Плана за лекарствена безопасност или на дейностите по минимизиране на риска
- В рамките на 60 дни от постигането на важно събитие (по отношение на лекарствената безопасност или минимизирането на риска),
- При поискване от ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА И БЛИСТЕР) И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 0,5 mg филмирани таблетки
entecavir

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg ентекавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери: 30 x 1 филмирани таблетки

90 x 1 филмирани таблетки

Бутилка: 30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Блистери:

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилка:

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Блистер:	EU/1/06/343/003	30 x 1 филмирани таблетки
	EU/1/06/343/006	90 x 1 филмирани таблетки
Бутилка:	EU/1/06/343/001	30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна картонена кутия: Vapaclude 0,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 0,5 mg таблетки
entecavir

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ (БУТИЛКА И БЛИСТЕР) И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 1 mg филмирани таблетки
entecavir

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg ентекавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Блистери: 30 x 1 филмирани таблетки

90 x 1 филмирани таблетки

Бутилка: 30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Блистери:

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Бутилка:

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Блистер:	EU/1/06/343/004	30 x 1 филмирани таблетки
	EU/1/06/343/007	90 x 1 филмирани таблетки
Бутилка:	EU/1/06/343/002	30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна картонена кутия: Vapaclude 1 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 1 mg таблетки
entecavir

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

5. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ И ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Baraclude 0,05 mg/ml перорален разтвор
entecavir

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml съдържа 0,05 mg ентекавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: малтитол, консерванти E216, E218.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

210 ml перорален разтвор с мерителна лъжичка.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Съхранявайте бутилката в картонената опаковка за да се предпази от светлина.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/343/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Външна картонена кутия: Baraclude 0,05 mg/ml

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Baraclude 0,5 mg филмирани таблетки Entecavir (Ентекавир)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Baraclude и за какво се използва
2. Преди да приемете Baraclude
3. Как да приемате Baraclude
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Baraclude
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VARACLUDGE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Таблетките Baraclude представляват антивирусно лекарство, използвано за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни.

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

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ VARACLUDGE

Не приемайте Baraclude

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към ентекавир или към някоя от другите съставки на Baraclude.

Обърнете специално внимание при употребата на Baraclude

- ако някога сте имали проблеми с бъбреците, уведомете Вашия лекар. Това е важно, тъй като Baraclude се отделя от Вашия организъм през бъбреците и Вие може да се нуждаете от коригиране на Вашата доза или дозова схема.
- не спирайте приема на Baraclude без препоръка от Вашия лекар, тъй като Вашият хепатит може да се влоши след спиране на лечението. След преустановяване на лечението с Baraclude, Вашият лекар ще продължи да наблюдава Вашето състояние и ще провежда кръвни изследвания в продължение на няколко месеца.
- обсъдете с Вашия лекар дали имате цироза на черния дроб и какви са възможните ефекти върху лечението Ви с Baraclude.
- Ако сте инфектиран също и с HIV (човешки имунодефицитен вирус), непременно съобщете на Вашия лекар. Не трябва да приемате Baraclude за лечение на хепатит В инфекция, освен ако в същото време приемате лекарства за HIV, тъй като ефективността на бъдещо HIV лечение може да бъде намалена. Baraclude няма да овладее HIV инфекцията Ви.

- **приемът на Baraclude няма да предотврати предаването на инфекцията с вируса на хепатит В (HBV) на други хора** чрез полов контакт или с помощта на телесните течности (включително заразена кръв). Ето защо, е важно да предприемете подходящи предпазни мерки, защитаващи останалите от инфектиране с вируса на хепатит В. Съществува ваксина за предпазване на хората, изложени на риск от инфектиране с вируса на хепатит В.
- **Baraclude принадлежи към групата лекарствени продукти, които може да причинят лактатна ацидоза** (повишено количество на млечна киселина във Вашия организъм) и уголемяване на черния дроб. Симптоми, като гадене, повръщане и стомашна болка, може да бъдат показателни за развитието на лактатна ацидоза. Този рядък, но сериозен нежелан ефект в отделни случаи може да бъде фатален. Лактатната ацидоза се появява по-често при жените, особено тези с много високо наднормено тегло. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви по време на лечението с Baraclude.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Не е установено, че Baraclude е безопасен за употреба по време на бременност при хора. Baraclude не трябва да бъде използван по време на бременност, освен след изрично назначение от Вашия лекар. За жените в детеродна възраст, които се лекуват с Baraclude, е важно да използват ефективни методи за предпазване от бременност.

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

Шофиране и работа с машини

Baraclude не се очаква да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Световъртеж, отпадналост и сънливост са чести нежелани лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността Ви за шофиране и работа с машини. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви опасения.

Важна информация относно някои от съставките на Baraclude таблетки

Лекарственият продукт съдържа лактоза.. Ако лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, моля уведомете Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ BARACLUDE

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

Винаги приемайте Baraclude точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е или 0,5 mg или 1 mg веднъж дневно перорално (през устата).

Вашата доза ще зависи от това:

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

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза. Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза, за да осигурите пълната ефективност на Вашето лекарство и да редуцирате

развитието на резистентност към лечението. Приемайте Baraclude толкова време, колкото е указано от Вашия лекар. Той ще Ви каже ако е необходимо кога да прекратите лечението.

Прим на Baraclude с храна и напитки

В повечето случаи можете да приемате Baraclude с или без храна. Ако обаче преди това сте лекувани с лекарство, съдържащо активната съставка ламивудин, трябва да имате предвид следното. Ако сте преминали на лечение с Baraclude, поради неуспех от терапията с ламивудин, то Вие трябва да приемате Baraclude на празен стомах веднъж дневно. Празен стомах означава най-малко 2 часа след хранене или най-малко 2 часа преди следващия прием на храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Baraclude

Веднага потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Baraclude

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

Не спирайте приема на Baraclude без лекарска консултация

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

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

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

При пациентите лекувани с Baraclude при клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции:

много чести (най-малко 1 на 10 пациента): главоболие
чести (най-малко 1 на 100 пациента): инсомния (безсъние), изтощение (крайна умора), замаяност, сомнолентност (сънливост), повръщане, диария, гадене и диспепсия (нарушено храносмилане).

Някои пациенти може също да получат обрив.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ BARACLUDE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Baraclude след срока на годност, отбелязан върху бутилката, блистера или картонената опаковка (Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистери: да не се съхранява над 30°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка.

Бутилки: да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Varaclude

- Активното вещество е ентекавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg ентекавир.
- Другите съставки са:
Съцевина на таблетката: кросповидон, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и повидон.
Покритие на таблетката: хипромелоза, макрогол 400, титанов диоксид (E171) и полисорбат 80 (E433).

Как изглежда Varaclude и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са с бял до светлокремав цвят и с триъгълна форма. Върху едната страна на таблетките има надпис "BMS", а на другата "1611". Varaclude 0,5 mg филмирани таблетки се предлагат в картонена опаковка, съдържаща 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки (в блистери с единични дози) и в бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

Производител:
Bristol-Myers Squibb
Rue du Docteur André Gilles
28230 Epernon
Франция

Bristol-Myers Squibb
La Goualle B.P.6
19250 Meymac
Франция

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

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

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Baraclude 1 mg филмирани таблетки Entecavir (Ентекавир)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Baraclude и за какво се използва
2. Преди да приемете Baraclude
3. Как да приемате Baraclude
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Baraclude
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VARACLUDGE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Таблетките Baraclude представляват антивирусно лекарство, използвано за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни.

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

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ VARACLUDGE

Не приемайте Baraclude

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към ентекавир или към някоя от другите съставки на Baraclude.

Обърнете специално внимание при употребата на Baraclude

- ако някога сте имали проблеми с бъбреците, уведомете Вашия лекар. Това е важно, тъй като Baraclude се отделя от Вашия организъм през бъбреците и Вие може да се нуждаете от коригиране на Вашата доза или дозова схема.
- не спирайте приема на Baraclude без препоръка от Вашия лекар, тъй като Вашият хепатит може да се влоши след спиране на лечението. След преустановяване на лечението с Baraclude, Вашият лекар ще продължи да наблюдава Вашето състояние и ще провежда кръвни изследвания в продължение на няколко месеца.
- обсъдете с Вашия лекар дали имате цироза на черния дроб и какви са възможните ефекти върху лечението Ви с Baraclude.
- Ако сте инфектиран също и с HIV (човешки имунодефицитен вирус), непременно съобщете на Вашия лекар. Не трябва да приемате Baraclude за лечение на хепатит В инфекция, освен ако в същото време приемате лекарства за HIV, тъй като ефективността на бъдещо HIV лечение може да бъде намалена. Baraclude няма да овладее HIV инфекцията Ви.

- **приемът на Baraclude няма да предотврати предаването на инфекцията с вируса на хепатит В (HBV) на други хора** чрез полов контакт или с помощта на телесните течности (включително заразена кръв). Ето защо, е важно да предприемете подходящи предпазни мерки, защитаващи останалите от инфектиране с вируса на хепатит В. Съществува ваксина за предпазване на хората, изложени на риск от инфектиране с вируса на хепатит В.
- **Baraclude принадлежи към групата лекарствени продукти, които може да причинят лактатна ацидоза** (повишено количество на млечна киселина във Вашия организъм) и уголемяване на черния дроб. Симптоми, като гадене, повръщане и стомашна болка, може да бъдат показателни за развитието на лактатна ацидоза. Този рядък, но сериозен нежелан ефект в отделни случаи може да бъде фатален. Лактатната ацидоза се появява по-често при жените, особено тези с много високо наднормено тегло. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви по време на лечението с Baraclude.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Не е установено, че Baraclude е безопасен за употреба по време на бременност при хора. Baraclude не трябва да бъде използван по време на бременност, освен след изрично назначение от Вашия лекар. За жените в детородна възраст, които се лекуват с Baraclude, е важно да използват ефективни методи за предпазване от бременност.

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

Шофиране и работа с машини

Baraclude не се очаква да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Световъртеж, отпадналост и сънливост са чести нежелани лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността Ви за шофиране и работа с машини. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви опасения.

Важна информация относно някои от съставките на Baraclude таблетки

Лекарственият продукт съдържа лактоза.. Ако лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, моля уведомете Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ BARACLUDGE

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

Винаги приемайте Baraclude точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е или 0,5 mg или 1 mg веднъж дневно перорално (през устата).

Вашата доза ще зависи от това:

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

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза. Винаги приемайте препоръчаната от Вашия лекар доза, за да осигурите пълната ефективност на Вашето лекарство и да редуцирате

развитието на резистентност към лечението. Приемайте Baraclude толкова време, колкото е указано от Вашия лекар. Той ще Ви каже ако е необходимо кога да прекратите лечението.

Прим на Baraclude с храна и напитки

В повечето случаи можете да приемате Baraclude с или без храна. Ако обаче преди това сте лекувани с лекарство, съдържащо активната съставка ламивудин, трябва да имате предвид следното. Ако сте преминали на лечение с Baraclude, поради неуспех от терапията с ламивудин, то Вие трябва да приемате Baraclude на празен стомах веднъж дневно. Празен стомах означава най-малко 2 часа след хранене или най-малко 2 часа преди следващия прием на храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Baraclude

Веднага потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Baraclude

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

Не спирайте приема на Baraclude без лекарска консултация

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

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

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

При пациентите лекувани с Baraclude при клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции:

много чести (най-малко 1 на 10 пациента): главоболие
чести (най-малко 1 на 100 пациента): инсомния (безсъние), изтощение (крайна умора), замаяност, сомнолентност (сънливост), повръщане, диария, гадене и диспепсия (нарушено храносмилане).

Някои пациенти може също да получат обрив.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ BARACLUDE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Baraclude след срока на годност, отбелязан върху бутилката, блистера или картонената опаковка (Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистери: да не се съхранява над 30°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка.

Бутилки: да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Vараclude

- Активното вещество е ентекавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg ентекавир.
- Другите съставки са:
Съцевина на таблетката: кросповидон, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза и повидон.
Покритие на таблетката: хипромелоза, макрогол 400, титанов диоксид (E171) и червен железен оксид.

Как изглежда Vараclude и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са с розови и с триъгълна форма. Върху едната страна на таблетките има надпис "BMS", а на другата "1612". Vараclude 1 mg филмирани таблетки се предлагат в картонена опаковка, съдържаща 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки (в блистери с единични дози) и в бутилки, съдържащи 30 филмирани таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

Производител:
Bristol-Myers Squibb
Rue du Docteur André Gilles
28230 Epernon
Франция

Bristol-Myers Squibb
La Goualle B.P.6
19250 Meymac
Франция

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 370 5 2790 762

Дата на последно одобрение на листовката

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

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Varaclude 0,05 mg/ml перорален разтвор Entecavir (Ентекавир)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Varaclude и за какво се използва
2. Преди да приемете Varaclude
3. Как да приемате Varaclude
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Varaclude
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VARACLUDGE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Varaclude перорален разтвор представлява антивирусно лекарство, използвано за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV) при възрастни.

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

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ VARACLUDGE

Не приемайте Varaclude

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към ентекавир или към някоя от другите съставки на Varaclude.

Обърнете специално внимание при употребата на Varaclude

- ако някога сте имали проблеми с бъбреците, уведомете Вашия лекар. Това е важно, тъй като Varaclude се отделя от Вашия организъм през бъбреците и Вие може да се нуждаете от коригиране на Вашата доза или дозова схема..
- не спирайте приема на Varaclude без препоръка от Вашия лекар, тъй като Вашият хепатит може да се влоши след спиране на лечението. След преустановяване на лечението с Varaclude, Вашият лекар ще продължи да наблюдава Вашето състояние и ще провежда кръвни изследвания в продължение на няколко месеца.
- обсъдете с Вашия лекар дали имате цироза на черния дроб и какви са възможните ефекти върху лечението Ви с Varaclude.
- Ако сте инфектиран също и с HIV (човешки имунодефицитен вирус), непременно съобщете на Вашия лекар. Не трябва да приемате Varaclude за лечение на хепатит В инфекция, освен ако в същото време приемате лекарства за HIV, тъй като ефективността на бъдещо HIV лечение може да бъде намалена. Varaclude няма да овладее HIV инфекцията Ви.

- **приемът на Varaclude няма да предотврати предаването на инфекцията с вируса на хепатит В (HBV) на други хора** чрез полов контакт или с помощта на телесните течности (включително заразена кръв). Ето защо, е важно да предприемете подходящи предпазни мерки, защитаващи останалите от инфектиране с вируса на хепатит В. Съществува ваксина за предпазване на хората, изложени на риск от инфектиране с вируса на хепатит В.
- **Varaclude принадлежи към групата лекарствени продукти, които може да причинят лактатна ацидоза** (повишено количество на млечна киселина във Вашия организъм) и уголемяване на черния дроб. Симптоми, като гадене, повръщане и стомашна болка, може да бъдат показателни за развитието на лактатна ацидоза. Този рядък, но сериозен нежелан ефект в отделни случаи може да бъде фатален. Лактатната ацидоза се появява по-често при жените, особено тези с много високо наднормено тегло. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви по време на лечението с Varaclude.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате бременност. Не е установено, че Varaclude е безопасен за употреба по време на бременност при хора. Varaclude не трябва да бъде използван по време на бременност, освен след изрично назначение от Вашия лекар. За жените в детеродна възраст, които се лекуват с Varaclude, е важно да използват ефективни методи за предпазване от бременност.

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

Шофиране и работа с машини

Varaclude не се очаква да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Световъртеж, отпадналост и сънливост са чести нежелани лекарствени реакции, които биха могли да намалят способността Ви за шофиране и работа с машини. Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някакви опасения.

Важна информация относно някои от съставките на Varaclude перорален разтвор

Този лекарствен продукт съдържа малтитол, който може да има слаб лаксативен ефект (13 g течен малтитол на доза от 20 ml). Калоричността е 2,3 kcal/g малтитол. Ако лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, моля уведомете Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

Този продукт съдържа метилхидроксибензоат (E218) и пропилхидроксибензоат (E216), които може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ VARACLUDGE

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

Винаги приемайте Varaclude точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Обичайната доза е или 0,5 mg (10 ml) или 1 mg (20 ml) веднъж дневно перорално (през устата).

Вашата доза ще зависи от това:

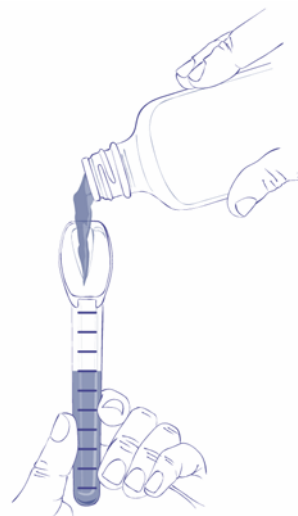
- дали преди това сте лекувани за инфекция с вируса на хепатит В и какво лекарство сте приемали.
- дали имате проблеми с бъбреците. Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза или да Ви даде указания да я приемате по-рядко от веднъж дневно.

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

Пероралният разтвор на ентекавир е готов за употреба. Не разреждайте или смесвайте този разтвор с вода или нещо друго.

Baraclude перорален разтвор се предлага заедно с мерителна лъжичка, с означени от 1 до 10 милилитра. Използвайте лъжичката както следва:

1. Хванете лъжичката във вертикално (изправено) положение и я напълнете постепенно до означението, отговарящо на предписаната Ви доза. Дръжте лъжичката със страната, показваща количеството към Вас и проверете дали сте я напълнили до правилното означение.
2. Изпийте лекарството направо от мерителната лъжичка.
3. След всяка доза, измийте лъжичката с вода и я оставете да се подсуши.

**Прием на Baraclude с храна и напитки**

В повечето случаи можете да приемате Baraclude с или без храна. Ако обаче преди това сте лекувани с лекарство, съдържащо активната съставка ламивудин, трябва да имате предвид следното. Ако сте преминали на лечение с Baraclude, поради неуспех от терапията с ламивудин, то Вие трябва да приемате Baraclude на празен стомах веднъж дневно. Празен стомах, означава най-малко 2 часа след хранене или най-малко 2 часа преди следващия прием на храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Baraclude

Веднага потърсете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Baraclude

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

Не спирайте приема на Baraclude без лекарска консултация

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

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

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

При пациентите лекувани с Viraclude при клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции:

много чести (най-малко 1 на 10 пациента): главоболие

чести (най-малко 1 на 100 пациента): инсомния (безсъние), изтощение (крайна умора), замаяност, сомнолентност (сънливост), повръщане, диария, гадене и диспепсия (нарушено храносмилане).

Някои пациенти може също да получат обрив.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VARACLUDGE

Съхранявайте на мястонедостъпно за деца.

Не използвайте Viraclude след срока на годност, отбелязан върху бутилката или върху картонената опаковка (Годен до:) Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте бутилката в картонената опаковка за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraclude

- Активното вещество е ентекавир. Веки ml от пероралния разтвор съдържа 0,05 mg ентекавир.
- Другите съставки са: безводна лимонена киселина, течен малтилол (E965), метилхидроксибензоат (E218), пропилхидроксибензоат (E216), портокалова есенция (арабска гума и естествени аромати), натриев цитрат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и пречистена вода.

Как изглежда Viraclude и какво съдържа опаковката

Пероралният разтвор представлява бистра, безцветна до бледо-жълта течност. Viraclude 0,05 mg/ml перорален разтвор се предлага в бутилки, съдържащи 210 ml перорален разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Великобритания

Производител:
Bristol-Myers Squibb
Rue du Docteur André Gilles
28230 Epernon
Франция

Bristol-Myers Squibb
La Goualle B.P.6
19250 Меумас
Франция

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Мерителната лъжичка се произвежда от: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, САЩ.

Упълномощен представител на Comar Plastics за Европа е: MDSS, Burckhardstrasse 1, 30163 Hannover, Германия.

Дата на последно одобрение на листовката

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