

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

09.02.2026 № 161

Реєстраційне посвідчення

UA/21148/01/01

UA/21148/01/02

Зразки інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу, викладені мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

Заявник, країна:

Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія
Aurobindo Pharma Limited, India

Виробник, країна:

Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія
Aurobindo Pharma Limited, India

ЕНТЕКАВІР ТАБЛЕТКИ Ф.США 0,5 МГ (ENTECAVIR TABLETS USP 0,5 MG)

ЕНТЕКАВІР ТАБЛЕТКИ Ф.США 1 МГ (ENTECAVIR TABLETS USP 1 MG)

таблетки, вкриті оболонкою, 0,5 мг; 1 мг

По 30 таблеток у пластиковому контейнері. По 1 пластиковому контейнеру у картонній коробці.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Entecavir Tablets USP 0.5 mg and 1 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entecavir Tablets USP 0.5 mg and 1 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains: Entecavir USP 0.5 mg and 1 mg.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

0.5 mg: White, triangular shaped, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'K' on one side and '40' on the other side.

1 mg: White, round shaped, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'K' on one side and '41' on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Entecavir tablets are indicated for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in adults and pediatric patients 2 years of age and older with evidence of active viral replication and either evidence of persistent elevations in serum aminotransferases (ALT or AST) or histologically active disease.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Timing of Administration

Entecavir tablets should be administered on an empty stomach (at least 2 hours after a meal and 2 hours before the next meal).

Recommended Dosage in Adults

Compensated Liver Disease

The recommended dose of entecavir tablets for chronic hepatitis B virus infection in nucleoside-inhibitor-treatment-naïve adults and adolescents 16 years of age and older is 0.5 mg once daily.

The recommended dose of entecavir tablets in adults and adolescents (at least 16 years of age) with a history of hepatitis B viremia while receiving lamivudine or known lamivudine or telbivudine resistance substitutions rtM204I/V with or without rtL180M, rtL80I/V, or rtV173L is 1 mg once daily.



КАРАБАНОВ



Decompensated Liver Disease

The recommended dose of entecavir tablets for chronic hepatitis B virus infection in adults with decompensated liver disease is 1 mg once daily.

Recommended Dosage in Pediatric Patients

Table 1 describes the recommended dose of entecavir tablets for pediatric patients 2 years of age or older and weighing at least 10 kg. The oral solution should be used for patients with body weight up to 30 kg.

Body Weight (kg)	Recommended Once-Daily Dose of Oral Solution (mL)	
	Treatment-Naïve Patients ^a	Lamivudine-Experienced Patients ^b
10 to 11	3	6
greater than 11 to 14	4	8
greater than 14 to 17	5	10
greater than 17 to 20	6	12
greater than 20 to 23	7	14
greater than 23 to 26	8	16
greater than 26 to 30	9	18
greater than 30	10	20

^a Children with body weight greater than 30 kg should receive 10 mL (0.5 mg) of oral solution or one 0.5 mg tablet once daily.

^b Children with body weight greater than 30 kg should receive 20 mL (1 mg) of oral solution or one 1 mg tablet once daily.

In adult subjects with renal impairment, the apparent oral clearance of entecavir decreased as creatinine clearance decreased [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Dosage adjustment is recommended for patients with creatinine clearance less than 50 mL/min, including patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), as shown in Table 2. The once-daily dosing regimens are preferred.

Creatinine Clearance (mL/min)	Usual Dose (0.5 mg)	Lamivudine-Refractory or Decompensated Liver Disease (1 mg)
50 or greater	0.5 mg once daily	1 mg once daily
30 to less than 50	0.5 mg every 48 hours	0.5 mg once daily OR 1 mg every 48 hours
10 to less than 30	0.5 mg every 72 hours	1 mg every 72 hours
Less than 10 Hemodialysis ^b or CAPD	0.5 mg every 7 days	1 mg every 7 days

КАРАБАНОВ О.В.



^b If administered on a hemodialysis day, administer entecavir tablets after the hemodialysis session.

Although there are insufficient data to recommend a specific dose adjustment of entecavir tablets in pediatric patients with renal impairment, a reduction in the dose or an increase in the dosing interval similar to adjustments for adults should be considered.

Hepatic Impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with hepatic impairment.

Duration of Therapy

The optimal duration of treatment with entecavir tablets for patients with chronic hepatitis B virus infection and the relationship between treatment and long-term outcomes such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma are unknown.

Method of administration

Entecavir Tablets should be taken orally.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B

Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who have discontinued anti-hepatitis B therapy, including entecavir. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who discontinue anti-hepatitis B therapy. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted.

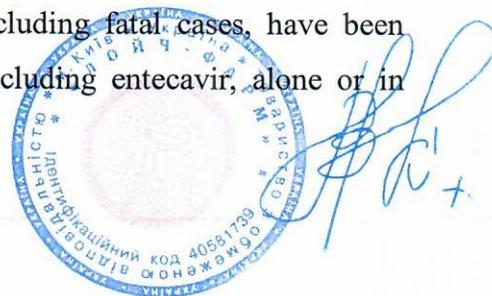
Patients Co-infected with HIV and HBV

Entecavir has not been evaluated in HIV/HBV co-infected patients who were not simultaneously receiving effective HIV treatment. Limited clinical experience suggests there is a potential for the development of resistance to HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors if entecavir is used to treat chronic hepatitis B virus infection in patients with HIV infection that is not being treated. Therefore, therapy with entecavir is not recommended for HIV/HBV co-infected patients who are not also receiving HAART. Before initiating entecavir therapy, HIV antibody testing should be offered to all patients. Entecavir has not been studied as a treatment for HIV infection and is not recommended for this use.

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogue inhibitors, including entecavir, alone or in

КАРАБАНОВ О.В.



combination with antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside inhibitor exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering nucleoside analogue inhibitors to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors.

Lactic acidosis with entecavir use has been reported, often in association with hepatic decompensation, other serious medical conditions, or drug exposures. Patients with decompensated liver disease may be at higher risk for lactic acidosis. Treatment with entecavir should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

Pediatric Use

Entecavir was evaluated in two clinical trials of pediatric subjects 2 years of age and older with HBeAg-positive chronic HBV infection and compensated liver disease. The exposure of entecavir in nucleoside-inhibitor-treatment-naïve and lamivudine-experienced pediatric subjects 2 years of age and older with HBeAg-positive chronic HBV infection and compensated liver disease receiving 0.015 mg/kg (up to 0.5 mg once daily) or 0.03 mg/kg (up to 1 mg once daily), respectively, was evaluated in Study AI463028. Safety and efficacy of the selected dose in treatment-naïve pediatric subjects were confirmed in Study AI463189, a randomized, placebo-controlled treatment trial.

There are limited data available on the use of entecavir in lamivudine-experienced pediatric patients; entecavir should be used in these patients only if the potential benefit justifies the potential risk to the child. Since some pediatric patients may require long-term or even lifetime management of chronic active hepatitis B, consideration should be given to the impact of entecavir on future treatment options.

The efficacy and safety of entecavir have not been established in patients less than 2 years of age. Use of entecavir in this age group has not been evaluated because treatment of HBV in this age group is rarely required.

Geriatric Use

Clinical studies of entecavir did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Entecavir is substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to

КАРАБАНОВ О.В.



have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

Racial/Ethnic Groups

There are no significant racial differences in entecavir pharmacokinetics. The safety and efficacy of entecavir 0.5 mg once daily were assessed in a single-arm, open-label trial of HBeAg-positive or -negative, nucleoside-inhibitor-naïve, Black/African American (n=40) and Hispanic (n=6) subjects with chronic HBV infection. In this trial, 76% of subjects were male, the mean age was 42 years, 57% were HBeAg-positive, the mean baseline HBV DNA was 7 log₁₀ IU/mL, and the mean baseline ALT was 162 U/L. At Week 48 of treatment, 32 of 46 (70%) subjects had HBV DNA <50 IU/mL (approximately 300 copies/mL), 31 of 46 (67%) subjects had ALT normalization ($\leq 1 \times \text{ULN}$), and 12 of 26 (46%) HBeAg-positive subjects had HBe seroconversion. Safety data were similar to those observed in the larger controlled clinical trials.

Because of low enrollment, safety and efficacy have not been established in the US Hispanic population.

Renal Impairment

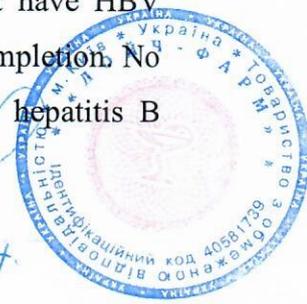
Dosage adjustment of entecavir is recommended for patients with creatinine clearance less than 50 mL/min, including patients on hemodialysis or CAPD.

Liver Transplant Recipients

The safety and efficacy of entecavir were assessed in a single-arm, open-label trial in 65 subjects who received a liver transplant for complications of chronic HBV infection. Eligible subjects who had HBV DNA less than 172 IU/mL (approximately 1000 copies/mL) at the time of transplant were treated with entecavir 1 mg once daily in addition to usual post-transplantation management, including hepatitis B immune globulin. The trial population was 82% male, 39% Caucasian, and 37% Asian, with a mean age of 49 years; 89% of subjects had HBeAg-negative disease at the time of transplant.

Four of the 65 subjects received 4 weeks or less of entecavir (2 deaths, 1 re-transplantation, and 1 protocol violation) and were not considered evaluable. Of the 61 subjects who received more than 4 weeks of entecavir, 60 received hepatitis B immune globulin post-transplant. Fifty-three subjects (82% of all 65 subjects treated) completed the trial and had HBV DNA measurements at or after 72 weeks treatment post-transplant. All 53 subjects had HBV DNA <50 IU/mL (approximately 300 copies/mL). Eight evaluable subjects did not have HBV DNA data available at 72 weeks, including 3 subjects who died prior to study completion. No subjects had HBV DNA values ≥ 50 IU/mL while receiving entecavir (plus hepatitis B

КАРАБАНОВ О.В.



immune globulin). All 61 evaluable subjects lost HBsAg post-transplant; 2 of these subjects experienced recurrence of measurable HBsAg without recurrence of HBV viremia. This trial was not designed to determine whether addition of entecavir to hepatitis B immune globulin decreased the proportion of subjects with measurable HBV DNA post-transplant compared to hepatitis B immune globulin alone.

If entecavir treatment is determined to be necessary for a liver transplant recipient who has received or is receiving an immunosuppressant that may affect renal function, such as cyclosporine or tacrolimus, renal function must be carefully monitored both before and during treatment with entecavir.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Since entecavir is primarily eliminated by the kidneys, coadministration of entecavir with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase serum concentrations of either entecavir or the coadministered drug. Coadministration of entecavir with lamivudine, adefovir dipivoxil, or tenofovir disoproxil fumarate did not result in significant drug interactions. The effects of coadministration of entecavir with other drugs that are renally eliminated or are known to affect renal function have not been evaluated, and patients should be monitored closely for adverse events when entecavir is coadministered with such drugs.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to entecavir during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

Prospective pregnancy data from the APR are not sufficient to adequately assess the risk of birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Entecavir use during pregnancy has been evaluated in a limited number of individuals reported to the APR and the number of exposures to entecavir is insufficient to make a risk assessment compared to a reference population. The estimated background rate for major birth defects is 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage is not reported in the APR. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15 to 20%.

КАРАБАНОВ О.В.



In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed with entecavir at clinically relevant exposures. No developmental toxicities were observed at systemic exposures (AUC) approximately 25 (rats) and 200 (rabbits) times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1 mg/day (see section 5.3).

Lactation

It is not known whether entecavir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, entecavir was present in milk (see section 5.3). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for entecavir and any potential adverse effects on the breastfed infant from entecavir or from the underlying maternal condition.

Fertility

Toxicology studies in animals administered entecavir have shown no evidence of impaired fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Dizziness, fatigue and somnolence are common side effects which may impair the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The following adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Exacerbations of hepatitis after discontinuation of treatment [*see Warnings and Precautions (4.4)*].
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis [*see Warnings and Precautions (4.4)*].

Clinical Trial Experience

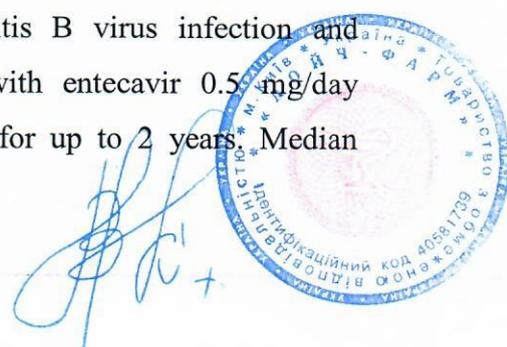
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Clinical Trial Experience in Adults

Compensated Liver Disease

Assessment of adverse reactions is based on four studies (AI463014, AI463022, AI463026, and AI463027) in which 1720 subjects with chronic hepatitis B virus infection and compensated liver disease received double-blind treatment with entecavir 0.5 mg/day (n=679), entecavir 1 mg/day (n=183), or lamivudine (n=858) for up to 2 years. Median

КАРАБАНОВ О.В.



duration of therapy was 69 weeks for entecavir-treated subjects and 63 weeks for lamivudine-treated subjects in Studies AI463022 and AI463027 and 73 weeks for entecavir-treated subjects and 51 weeks for lamivudine-treated subjects in Studies AI463026 and AI463014. The safety profiles of entecavir and lamivudine were comparable in these studies.

The most common adverse reactions of any severity ($\geq 3\%$) with at least a possible relation to study drug for entecavir-treated subjects were headache, fatigue, dizziness, and nausea. The most common adverse reactions among lamivudine-treated subjects were headache, fatigue, and dizziness. One percent of entecavir-treated subjects in these four studies compared with 4% of lamivudine-treated subjects discontinued for adverse events or abnormal laboratory test results.

Clinical adverse reactions of moderate-severe intensity and considered at least possibly related to treatment occurring during therapy in four clinical studies in which entecavir was compared with lamivudine are presented in Table 3.

Table 3: Clinical Adverse Reactions^a of Moderate-Severe Intensity (Grades 2 to 4) Reported in Four Entecavir Clinical Trials Through 2 Years

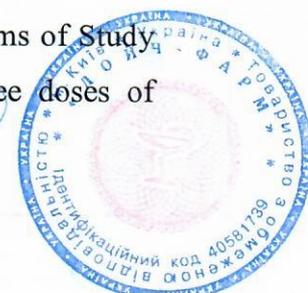
Body System/ Adverse Reaction	Nucleoside-Inhibitor- Naïve ^b		Lamivudine-Refractory ^c	
	Entecavir 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=668	Entecavir 1 mg n=183	Lamivudine 100 mg n=190
Any Grade 2 to 4 adverse reaction ^a	15%	18%	22%	23%
Gastrointestinal				
Diarrhea	<1%	0	1%	0
Dyspepsia	<1%	<1%	1%	0
Nausea	<1%	<1%	<1%	2%
Vomiting	<1%	<1%	<1%	0
General				
Fatigue	1%	1%	3%	3%
Nervous System				
Headache	2%	2%	4%	1%
Dizziness	<1%	<1%	0	1%
Somnolence	<1%	<1%	0	0
Psychiatric				
Insomnia	<1%	<1%	0	<1%

^a Includes events of possible, probable, certain, or unknown relationship to treatment regimen.

^b Studies AI463022 and AI463027.

^c Includes Study AI463026 and the entecavir 1 mg and lamivudine treatment arms of Study AI463014, a Phase 2 multinational, randomized, double-blind study of three doses of

КАРАБАНОВ О.В.



entecavir (0.1, 0.5, and 1 mg) once daily versus continued lamivudine 100 mg once daily for up to 52 weeks in subjects who experienced recurrent viremia on lamivudine therapy.

Laboratory Abnormalities

Frequencies of selected treatment-emergent laboratory abnormalities reported during therapy in four clinical trials of entecavir compared with lamivudine are listed in Table 4.

Table 4: Selected Treatment-Emergent^a Laboratory Abnormalities Reported in Four Entecavir Clinical Trials Through 2 Years

Test	Nucleoside-Inhibitor-Naïve ^b		Lamivudine-Refractory ^c	
	Entecavir 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=668	Entecavir 1 mg n=183	Lamivudine 100 mg n=190
Any Grade 3 to 4 laboratory abnormality ^d	35%	36%	37%	45%
ALT >10 x ULN and >2 x baseline	2%	4%	2%	11%
ALT >5 x ULN	11%	16%	12%	24%
Albumin <2.5 g/dL	<1%	<1%	0	2%
Total bilirubin >2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
Lipase ≥2.1 x ULN	7%	6%	7%	7%
Creatinine >3 x ULN	0	0	0	0
Confirmed creatinine increase ≥0.5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
Hyperglycemia, fasting >250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
Glycosuria ^e	4%	3%	4%	6%
Hematuria ^f	9%	10%	9%	6%
Platelets <50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

^a On-treatment value worsened from baseline to Grade 3 or Grade 4 for all parameters except albumin (any on-treatment value <2.5 g/dL), confirmed creatinine increase ≥0.5 mg/dL, and ALT >10 x ULN and >2 x baseline.

^b Studies AI463022 and AI463027.

^c Includes Study AI463026 and the entecavir 1 mg and lamivudine treatment arms of Study AI463014, a Phase 2 multinational, randomized, double-blind study of three doses of entecavir (0.1, 0.5, and 1 mg) once daily versus continued lamivudine 100 mg once daily for up to 52 weeks in subjects who experienced recurrent viremia on lamivudine therapy.

^d Includes hematology, routine chemistries, renal and liver function tests, pancreatic enzymes, and urinalysis.

^e Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL; Grade 4 = 4+, marked, severe.

^f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥4+, marked, severe, many.

ULN=upper limit of normal.

КАРАБАНОВ О.В.



Among entecavir-treated subjects in these studies, on-treatment ALT elevations greater than 10 times the upper limit of normal (ULN) and greater than 2 times baseline generally resolved with continued treatment. A majority of these exacerbations were associated with a $\geq 2 \log_{10}/\text{mL}$ reduction in viral load that preceded or coincided with the ALT elevation. Periodic monitoring of hepatic function is recommended during treatment.

Exacerbations of Hepatitis After Discontinuation of Treatment

An exacerbation of hepatitis or ALT flare was defined as ALT greater than 10 times ULN and greater than 2 times the subject's reference level (minimum of the baseline or last measurement at end of dosing). For all subjects who discontinued treatment (regardless of reason), Table 5 presents the proportion of subjects in each study who experienced post-treatment ALT flares. In these studies, a subset of subjects was allowed to discontinue treatment at or after 52 weeks if they achieved a protocol-defined response to therapy. If entecavir is discontinued without regard to treatment response, the rate of post-treatment flares could be higher. [See *Warnings and Precautions (4.4).*]

Table 5: Exacerbations of Hepatitis During Off-Treatment Follow-up, Subjects in Studies AI463022, AI463027, and AI463026

	Subjects with ALT Elevations $>10 \times$ ULN and $>2 \times$ Reference ^a	
	Entecavir	Lamivudine
Nucleoside-inhibitor-naïve		
HBeAg-positive	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg-negative	24/302 (8%)	30/270 (11%)
Lamivudine-refractory	6/52 (12%)	0/16

^a Reference is the minimum of the baseline or last measurement at end of dosing. Median time to off-treatment exacerbation was 23 weeks for entecavir-treated subjects and 10 weeks for lamivudine-treated subjects.

Decompensated Liver Disease

Study AI463048 was a randomized, open-label study of entecavir 1 mg once daily versus adefovir dipivoxil 10 mg once daily given for up to 48 weeks in adult subjects with chronic HBV infection and evidence of hepatic decompensation, defined as a Child-Turcotte-Pugh (CTP) score of 7 or higher. Among the 102 subjects receiving entecavir, the most common treatment-emergent adverse events of any severity, regardless of causality, occurring through Week 48 were peripheral edema (16%), ascites (15%), pyrexia (14%), hepatic encephalopathy (10%), and upper respiratory infection (10%). Clinical adverse reactions not listed in Table 3 that were observed through Week 48 include blood bicarbonate decreased (2%) and renal failure (<1%).

КАРАБАНОВ О.



Eighteen of 102 (18%) subjects treated with entecavir and 18/89 (20%) subjects treated with adefovir dipivoxil died during the first 48 weeks of therapy. The majority of deaths (11 in the entecavir group and 16 in the adefovir dipivoxil group) were due to liver-related causes such as hepatic failure, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, and upper gastrointestinal hemorrhage. The rate of hepatocellular carcinoma (HCC) through Week 48 was 6% (6/102) for subjects treated with entecavir and 8% (7/89) for subjects treated with adefovir dipivoxil. Five percent of subjects in either treatment arm discontinued therapy due to an adverse event through Week 48.

No subject in either treatment arm experienced an on-treatment hepatic flare (ALT >2 x baseline and >10 x ULN) through Week 48. Eleven of 102 (11%) subjects treated with entecavir and 11/89 (13%) subjects treated with adefovir dipivoxil had a confirmed increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL through Week 48.

HIV/HBV Co-infected

The safety profile of entecavir 1 mg (n=51) in HIV/HBV co-infected subjects enrolled in Study AI463038 was similar to that of placebo (n=17) through 24 weeks of blinded treatment and similar to that seen in non-HIV infected subjects [see *Warnings and Precautions (4.4)*].

Liver Transplant Recipients

Among 65 subjects receiving entecavir in an open-label, post-liver transplant trial, the frequency and nature of adverse events were consistent with those expected in patients who have received a liver transplant and the known safety profile of entecavir.

Clinical Trial Experience in Pediatric Subjects

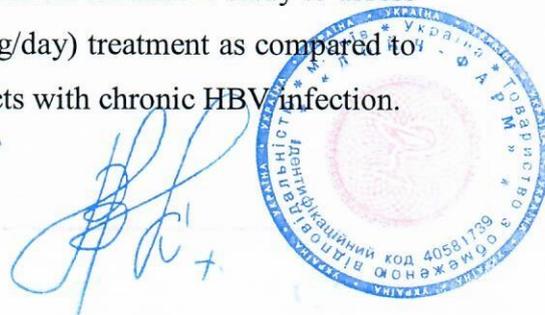
The safety of entecavir in pediatric subjects 2 to less than 18 years of age is based on two clinical trials in subjects with chronic HBV infection (one Phase 2 pharmacokinetic trial [AI463028] and one Phase 3 trial [AI463189]). These trials provided experience in 168 HBeAg-positive subjects treated with entecavir for a median duration of 72 weeks. The adverse reactions observed in pediatric subjects who received treatment with entecavir were consistent with those observed in clinical trials of entecavir in adults. Adverse drug reactions reported in greater than 1% of pediatric subjects included abdominal pain, rash events, poor palatability (“product taste abnormal”), nausea, diarrhea, and vomiting.

Postmarketing Experience

Data from Long-Term Observational Study

Study AI463080 was a randomized, global, observational, open-label Phase 4 study to assess long-term risks and benefits of entecavir (0.5 mg/day or 1 mg/day) treatment as compared to other standard-of-care HBV nucleos(t)ide analogues in subjects with chronic HBV infection.

КАРАБАНОВ О.В.



A total of 12,378 patients were treated with entecavir (n=6,216) or other HBV nucleos(t)ide treatment [non-entecavir (ETV)] (n=6,162). Patients were evaluated at baseline and subsequently every 6 months for up to 10 years. The principal clinical outcome events assessed during the study were overall malignant neoplasms, liver-related HBV disease progression, HCC, non-HCC malignant neoplasms, and death. The study showed that entecavir was not significantly associated with an increased risk of malignant neoplasms compared to other standard-of-care HBV nucleos(t)ides, as assessed by either the composite endpoint of overall malignant neoplasms or the individual endpoint of non-HCC malignant neoplasms. The most commonly reported malignancy in both the entecavir and non-ETV groups was HCC followed by gastrointestinal malignancies. The data also showed that long-term entecavir use was not associated with a lower occurrence of HBV disease progression or a lower rate of death overall compared to other HBV nucleos(t)ides. The principal clinical outcome event assessments are shown in Table 6.

Table 6: Principal Analyses of Time to Adjudicated Events - Randomized Treated Subjects

Endpoint ^c	Number of Subjects with Events		Hazard Ratio [Entecavir:Non-ETV] (CI ^a)
	Entecavir N=6,216	Non-ETV N=6,162	
Primary Endpoints			
Overall malignant neoplasm	331	337	0.93 (0.800, 1.084)
Liver-related HBV disease progression	350	375	0.89 (0.769, 1.030)
Death	238	264	0.85 (0.713, 1.012)
Secondary Endpoints			
Non-HCC malignant neoplasm	95	81	1.10 (0.817, 1.478)
HCC	240 ^b	263	0.87 (0.727, 1.032)

Analyses were stratified by geographic region and prior HBV nucleos(t)ide experience.

^a 95.03% CI for overall malignant neoplasm, death, and liver-related HBV disease progression; 95% CI for non-HCC malignant neoplasm and HCC.

^b One subject had a pre-treatment HCC event and was excluded from the analysis.

^c Overall malignant neoplasm is a composite event of HCC or non-HCC malignant neoplasm. Liver-related HBV disease progression is a composite event of liver-related death, HCC, or non-HCC HBV disease progression.

CI = confidence interval; N = total number of subjects.

Limitations of the study included population changes over the long-term follow-up period and more frequent post-randomization treatment changes in the non-ETV group. In addition,

КАРАБАНОВ О.В.



the study was underpowered to demonstrate a difference in the non-HCC malignancy rate because of the lower than expected background rate.

Adverse Reactions from Postmarketing Spontaneous Reports

The following adverse reactions have been reported during postmarketing use of entecavir. Because these reactions were reported voluntarily from a population of unknown size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to entecavir exposure.

Immune system disorders: Anaphylactoid reaction.

Metabolism and nutrition disorders: Lactic acidosis.

Hepatobiliary disorders: Increased transaminases.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Alopecia, rash.

4.9 Overdose

There is limited experience of entecavir overdosage reported in patients. Healthy subjects who received single entecavir doses up to 40 mg or multiple doses up to 20 mg/day for up to 14 days had no increase in or unexpected adverse events. If overdose occurs, the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary.

Following a single 1 mg dose of entecavir, a 4-hour hemodialysis session removed approximately 13% of the entecavir dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antivirals for systemic use, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors

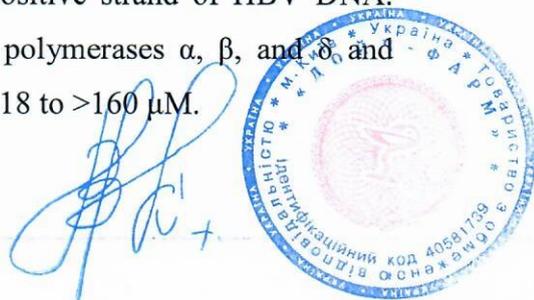
ATC code: J05AF10

Entecavir is an antiviral drug against hepatitis B virus.

Mechanism of Action

Entecavir, a deoxyguanosine nucleoside analogue with activity against HBV reverse transcriptase (rt), is efficiently phosphorylated to the active triphosphate form, which has an intracellular half-life of 15 hours. By competing with the natural substrate deoxyguanosine triphosphate, entecavir triphosphate functionally inhibits all three activities of the HBV reverse transcriptase: (1) base priming, (2) reverse transcription of the negative strand from the pregenomic messenger RNA, and (3) synthesis of the positive strand of HBV DNA. Entecavir triphosphate is a weak inhibitor of cellular DNA polymerases α , β , and δ , and mitochondrial DNA polymerase γ with K_i values ranging from 18 to $>160 \mu\text{M}$.

КАРАБАНОВ О.В.



Antiviral Activity

Entecavir inhibited HBV DNA synthesis (50% reduction, EC_{50}) at a concentration of 0.004 μM in human HepG2 cells transfected with wild-type HBV. The median EC_{50} value for entecavir against lamivudine-resistant HBV (rtL180M, rtM204V) was 0.026 μM (range 0.01 to 0.059 μM).

The coadministration of HIV nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) with entecavir is unlikely to reduce the antiviral efficacy of entecavir against HBV or of any of these agents against HIV. In HBV combination assays in cell culture, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir, or zidovudine were not antagonistic to the anti-HBV activity of entecavir over a wide range of concentrations. In HIV antiviral assays, entecavir was not antagonistic to the cell culture anti-HIV activity of these six NRTIs or emtricitabine at concentrations greater than 100 times the C_{max} of entecavir using the 1 mg dose.

Antiviral Activity Against HIV

A comprehensive analysis of the inhibitory activity of entecavir against a panel of laboratory and clinical HIV type 1 (HIV-1) isolates using a variety of cells and assay conditions yielded EC_{50} values ranging from 0.026 to >10 μM ; the lower EC_{50} values were observed when decreased levels of virus were used in the assay. In cell culture, entecavir selected for an M184I substitution in HIV reverse transcriptase at micromolar concentrations, confirming inhibitory pressure at high entecavir concentrations. HIV variants containing the M184V substitution showed loss of susceptibility to entecavir.

Resistance

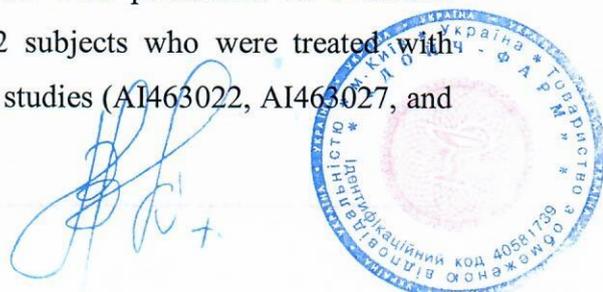
In Cell Culture

In cell-based assays, 8- to 30-fold reductions in entecavir phenotypic susceptibility were observed for lamivudine-resistant strains. Further reductions (>70 -fold) in entecavir phenotypic susceptibility required the presence of amino acid substitutions rtM204I/V with or without rtL180M along with additional substitutions at residues rtT184, rtS202, or rtM250, or a combination of these substitutions with or without an rtI169 substitution in the HBV reverse transcriptase. Lamivudine-resistant strains harboring rtL180M plus rtM204V in combination with the amino acid substitution rtA181C conferred 16- to 122-fold reductions in entecavir phenotypic susceptibility.

Clinical Studies

Nucleoside-inhibitor-naïve subjects: Genotypic evaluations were performed on evaluable samples (>300 copies/mL serum HBV DNA) from 562 subjects who were treated with entecavir for up to 96 weeks in nucleoside-inhibitor-naïve studies (A1463022, A1463027, and

КАРАБАНОВ О.В.

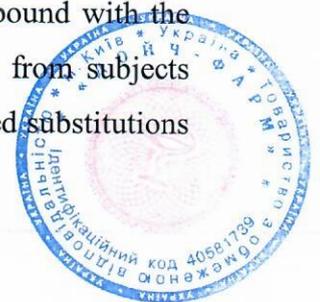


rollover study AI463901). By Week 96, evidence of emerging amino acid substitution rtS202G with rtL180M and rtM204V substitutions was detected in the HBV of 2 subjects (2/562=<1%), and 1 of them experienced virologic rebound ($\geq 1 \log_{10}$ increase above nadir). In addition, emerging amino acid substitutions at rtM204I/V and rtL80I, rtV173L, or rtL180M, which conferred decreased phenotypic susceptibility to entecavir in the absence of rtT184, rtS202, or rtM250 changes, were detected in the HBV of 3 subjects (3/562=<1%) who experienced virologic rebound. For subjects who continued treatment beyond 48 weeks, 75% (202/269) had HBV DNA <300 copies/mL at end of dosing (up to 96 weeks).

HBeAg-positive (n=243) and -negative (n=39) treatment-naïve subjects who failed to achieve the study-defined complete response by 96 weeks were offered continued entecavir treatment in a rollover study. Complete response for HBeAg-positive was <0.7 MEq/mL (approximately 7×10^5 copies/mL) serum HBV DNA and HBeAg loss and, for HBeAg-negative was <0.7 MEq/mL HBV DNA and ALT normalization. Subjects received 1 mg entecavir once daily for up to an additional 144 weeks. Of these 282 subjects, 141 HBeAg-positive and 8 HBeAg-negative subjects entered the long-term follow-up rollover study and were evaluated for entecavir resistance. Of the 149 subjects entering the rollover study, 88% (131/149), 92% (137/149), and 92% (137/149) attained serum HBV DNA <300 copies/mL by Weeks 144, 192, and 240 (including end of dosing), respectively. No novel entecavir resistance-associated substitutions were identified in a comparison of the genotypes of evaluable isolates with their respective baseline isolates. The cumulative probability of developing rtT184, rtS202, or rtM250 entecavir resistance-associated substitutions (in the presence of rtL180M and rtM204V substitutions) at Weeks 48, 96, 144, 192, and 240 was 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, and 1.2%, respectively.

Lamivudine-refractory subjects: Genotypic evaluations were performed on evaluable samples from 190 subjects treated with entecavir for up to 96 weeks in studies of lamivudine-refractory HBV (AI463026, AI463014, AI463015, and rollover study AI463901). By Week 96, resistance-associated amino acid substitutions at rtT184, rtS202, or rtM250, with or without rtI169 changes, in the presence of amino acid substitutions rtM204I/V with or without rtL80V, rtV173L/M, or rtL180M emerged in the HBV from 22 subjects (22/190=12%), 16 of whom experienced virologic rebound ($\geq 1 \log_{10}$ increase above nadir) and 4 of whom were never suppressed <300 copies/mL. The HBV from 4 of these subjects had entecavir resistance substitutions at baseline and acquired further changes on entecavir treatment. In addition to the 22 subjects, 3 subjects experienced virologic rebound with the emergence of rtM204I/V and rtL80V, rtV173L/M, or rtL180M. For isolates from subjects who experienced virologic rebound with the emergence of resistance-associated substitutions

КАРАБАНОВ О.В.



(n=19), the median fold-change in entecavir EC_{50} values from reference was 19-fold at baseline and 106-fold at the time of virologic rebound. For subjects who continued treatment beyond 48 weeks, 40% (31/77) had HBV DNA <300 copies/mL at end of dosing (up to 96 weeks).

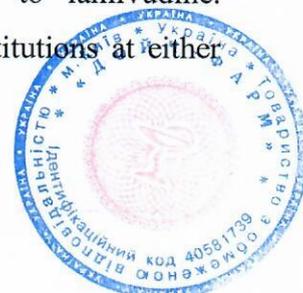
Lamivudine-refractory subjects (n=157) who failed to achieve the study-defined complete response by Week 96 were offered continued entecavir treatment. Subjects received 1 mg entecavir once daily for up to an additional 144 weeks. Of these subjects, 80 subjects entered the long-term follow-up study and were evaluated for entecavir resistance. By Weeks 144, 192, and 240 (including end of dosing), 34% (27/80), 35% (28/80), and 36% (29/80), respectively, attained HBV DNA <300 copies/mL. The cumulative probability of developing rtT184, rtS202, or rtM250 entecavir resistance-associated substitutions (in the presence of rtM204I/V with or without rtL180M substitutions) at Weeks 48, 96, 144, 192, and 240 was 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, and 51.5%, respectively. The HBV of 6 subjects developed rtA181C/G/S/T amino acid substitutions while receiving entecavir, and of these, 4 developed entecavir resistance-associated substitutions at rtT184, rtS202, or rtM250 and 1 had an rtT184S substitution at baseline. Of 7 subjects whose HBV had an rtA181 substitution at baseline, 2 also had substitutions at rtT184, rtS202, or rtM250 at baseline and another 2 developed them while on treatment with entecavir.

In a post-approval integrated analysis of entecavir resistance data from 17 Phase 2 and 3 clinical trials, an emergent entecavir resistance-associated substitution rtA181C was detected in 5 out of 1461 (0.3%) subjects during treatment with entecavir. This substitution was detected only in the presence of lamivudine resistance-associated substitutions rtL180M plus rtM204V.

Cross-resistance

Cross-resistance has been observed among HBV nucleoside analogue inhibitors. In cell-based assays, entecavir had 8- to 30-fold less inhibition of HBV DNA synthesis for HBV containing lamivudine and telbivudine resistance-associated substitutions rtM204I/V with or without rtL180M than for wild-type HBV. Substitutions rtM204I/V with or without rtL80I/V, rtV173L, or rtL180M, which are associated with lamivudine and telbivudine resistance, also confer decreased phenotypic susceptibility to entecavir. The efficacy of entecavir against HBV harboring adefovir resistance-associated substitutions has not been established in clinical trials. HBV isolates from lamivudine-refractory subjects failing entecavir therapy were susceptible in cell culture to adefovir but remained resistant to lamivudine. Recombinant HBV genomes encoding adefovir resistance-associated substitutions at either

КАРАБАНОВ О.В.



rtA181V or rtN236T had 1.1- or 0.3-fold shifts in susceptibility to entecavir in cell culture, respectively.

Outcomes in Adults

At 48 Weeks

The safety and efficacy of entecavir in adults were evaluated in three Phase 3 active-controlled trials. These studies included 1633 subjects 16 years of age or older with chronic hepatitis B virus infection (serum HBsAg-positive for at least 6 months) accompanied by evidence of viral replication (detectable serum HBV DNA, as measured by the bDNA hybridization or PCR assay). Subjects had persistently elevated ALT levels at least 1.3 times ULN and chronic inflammation on liver biopsy compatible with a diagnosis of chronic viral hepatitis. The safety and efficacy of entecavir were also evaluated in a study of 191 HBV-infected subjects with decompensated liver disease and in a study of 68 subjects co-infected with HBV and HIV.

Nucleoside-inhibitor-naïve Subjects with Compensated Liver Disease

HBeAg-positive: Study AI463022 was a multinational, randomized, double-blind study of entecavir 0.5 mg once daily versus lamivudine 100 mg once daily for a minimum of 52 weeks in 709 (of 715 randomized) nucleoside-inhibitor-naïve subjects with chronic hepatitis B virus infection, compensated liver disease, and detectable HBeAg. The mean age of subjects was 35 years, 75% were male, 57% were Asian, 40% were Caucasian, and 13% had previously received interferon- α . At baseline, subjects had a mean Knodell Necroinflammatory Score of 7.8, mean serum HBV DNA as measured by Roche COBAS Amplicor[®] PCR assay was 9.66 log₁₀ copies/mL, and mean serum ALT level was 143 U/L. Paired, adequate liver biopsy samples were available for 89% of subjects.

HBeAg-negative (anti-HBe-positive/HBV DNA-positive): Study AI463027 was a multinational, randomized, double-blind study of entecavir 0.5 mg once daily versus lamivudine 100 mg once daily for a minimum of 52 weeks in 638 (of 648 randomized) nucleoside-inhibitor-naïve subjects with HBeAg-negative (HBeAb-positive) chronic hepatitis B virus infection and compensated liver disease. The mean age of subjects was 44 years, 76% were male, 39% were Asian, 58% were Caucasian, and 13% had previously received interferon- α . At baseline, subjects had a mean Knodell Necroinflammatory Score of 7.8, mean serum HBV DNA as measured by Roche COBAS Amplicor PCR assay was 7.58 log₁₀

КАРАБАНОВ О.В.



copies/mL, and mean serum ALT level was 142 U/L. Paired, adequate liver biopsy samples were available for 88% of subjects.

In Studies AI463022 and AI463027, entecavir was superior to lamivudine on the primary efficacy endpoint of Histologic Improvement, defined as a 2-point or greater reduction in Knodell Necroinflammatory Score with no worsening in Knodell Fibrosis Score at Week 48, and on the secondary efficacy measures of reduction in viral load and ALT normalization. Histologic Improvement and change in Ishak Fibrosis Score are shown in Table 9. Selected virologic, biochemical, and serologic outcome measures are shown in Table 10.

Table 9: Histologic Improvement and Change in Ishak Fibrosis Score at Week 48, Nucleoside-Inhibitor-Naïve Subjects in Studies AI463022 and AI463027

	Study AI463022 (HBeAg-Positive)		Study AI463027 (HBeAg-Negative)	
	Entecavir 0.5 mg n=314 ^a	Lamivudine 100 mg n=314 ^a	Entecavir 0.5 mg n=296 ^a	Lamivudine 100 mg n=287 ^a
Histologic Improvement (Knodell Scores)				
Improvement ^b	72%	62%	70%	61%
No improvement	21%	24%	19%	26%
Ishak Fibrosis Score				
Improvement ^c	39%	35%	36%	38%
No change	46%	40%	41%	34%
Worsening ^c	8%	10%	12%	15%
Missing Week 48 biopsy	7%	14%	10%	13%

^a Subjects with evaluable baseline histology (baseline Knodell Necroinflammatory Score ≥ 2).

^b ≥ 2 -point decrease in Knodell Necroinflammatory Score from baseline with no worsening of the Knodell Fibrosis Score.

^c For Ishak Fibrosis Score, improvement = ≥ 1 -point decrease from baseline and worsening = ≥ 1 -point increase from baseline.

Table 10: Selected Virologic, Biochemical, and Serologic Endpoints at Week 48, Nucleoside-Inhibitor-Naïve Subjects in Studies AI463022 and AI463027

	Study AI463022 (HBeAg-Positive)		Study AI463027 (HBeAg-Negative)	
	Entecavir 0.5 mg n=354	Lamivudin e 100 mg n=355	Entecavir 0.5 mg n=325	Lamivudine 100 mg n=313
HBV DNA^a				
Proportion undetectable (<300 copies/mL)	67%	36%	90%	72%
Mean change from baseline (log ₁₀ copies/mL)	-6.86	-5.39	-5.04	-4.53
ALT normalization (≤ 1 x ULN)	68%	60%	78%	71%
HBeAg seroconversion	21%	18%	NA	NA

КАРАБАНОВ О.В.



^a Roche COBAS Amplicor PCR assay [lower limit of quantification (LLOQ) = 300 copies/mL].

Histologic Improvement was independent of baseline levels of HBV DNA or ALT.

Lamivudine-refractory Subjects with Compensated Liver Disease

Study AI463026 was a multinational, randomized, double-blind study of entecavir in 286 (of 293 randomized) subjects with lamivudine-refractory chronic hepatitis B virus infection and compensated liver disease. Subjects receiving lamivudine at study entry either switched to entecavir 1 mg once daily (with neither a washout nor an overlap period) or continued on lamivudine 100 mg for a minimum of 52 weeks. The mean age of subjects was 39 years, 76% were male, 37% were Asian, 62% were Caucasian, and 52% had previously received interferon- α . The mean duration of prior lamivudine therapy was 2.7 years, and 85% had lamivudine resistance substitutions at baseline by an investigational line probe assay. At baseline, subjects had a mean Knodell Necroinflammatory Score of 6.5, mean serum HBV DNA as measured by Roche COBAS Amplicor PCR assay was 9.36 log₁₀ copies/mL, and mean serum ALT level was 128 U/L. Paired, adequate liver biopsy samples were available for 87% of subjects.

Entecavir was superior to lamivudine on a primary endpoint of Histologic Improvement (using the Knodell Score at Week 48). These results and change in Ishak Fibrosis Score are shown in Table 11. Table 12 shows selected virologic, biochemical, and serologic endpoints.

Table 11: Histologic Improvement and Change in Ishak Fibrosis Score at Week 48, Lamivudine-Refractory Subjects in Study AI463026

	Entecavir 1 mg n=124 ^a	Lamivudine 100 mg n=116 ^a
Histologic Improvement (Knodell Scores)		
Improvement ^b	55%	28%
No improvement	34%	57%
Ishak Fibrosis Score		
Improvement ^c	34%	16%
No change	44%	42%
Worsening ^c	11%	26%
Missing Week 48 biopsy	11%	16%

^a Subjects with evaluable baseline histology (baseline Knodell Necroinflammatory Score ≥ 2).

^b ≥ 2 -point decrease in Knodell Necroinflammatory Score from baseline with no worsening of the Knodell Fibrosis Score.

^c For Ishak Fibrosis Score, improvement = ≥ 1 -point decrease from baseline and worsening = ≥ 1 -point increase from baseline.

Table 12: Selected Virologic, Biochemical, and Serologic Endpoints at Week 48,

КАРАБАНОВ О.В.



Lamivudine-Refractory Subjects in Study AI463026		
	Entecavir 1 mg n=141	Lamivudine 100 mg n=145
HBV DNA ^a		
Proportion undetectable (<300 copies/mL)	19%	1%
Mean change from baseline (log ₁₀ copies/mL)	-5.11	-0.48
ALT normalization (≤1 x ULN)	61%	15%
HBeAg seroconversion	8%	3%

^a Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL).

Histologic Improvement was independent of baseline levels of HBV DNA or ALT.

Subjects with Decompensated Liver Disease

Study AI463048 was a randomized, open-label study of entecavir 1 mg once daily versus adefovir dipivoxil 10 mg once daily in 191 (of 195 randomized) adult subjects with HBeAg-positive or -negative chronic HBV infection and evidence of hepatic decompensation, defined as a Child-Turcotte-Pugh (CTP) score of 7 or higher. Subjects were either HBV-treatment-naïve or previously treated, predominantly with lamivudine or interferon-α.

In Study AI463048, 100 subjects were randomized to treatment with entecavir and 91 subjects to treatment with adefovir dipivoxil. Two subjects randomized to treatment with adefovir dipivoxil actually received treatment with entecavir for the duration of the study. The mean age of subjects was 52 years, 74% were male, 54% were Asian, 33% were Caucasian, and 5% were Black/African American. At baseline, subjects had a mean serum HBV DNA by PCR of 7.83 log₁₀ copies/mL and mean ALT level of 100 U/L; 54% of subjects were HBeAg-positive; 35% had genotypic evidence of lamivudine resistance. The baseline mean CTP score was 8.6. Results for selected study endpoints at Week 48 are shown in Table 13.

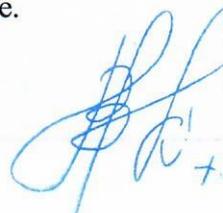
Table 13: Selected Endpoints at Week 48, Subjects with Decompensated Liver Disease, Study AI463048

Disease,	Entecavir 1 mg n=100 ^a	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91 ^a
HBV DNA ^b		
Proportion undetectable (<300 copies/mL)	57%	20%
Stable or improved CTP score ^c	61%	67%
HBsAg loss	5%	0
Normalization of ALT (≤1 x ULN) ^d	49/78 (63%)	33/71 (46%)

^a Endpoints were analyzed using intention-to-treat (ITT) method, treated subjects as randomized.

^b Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL).

^c Defined as decrease or no change from baseline in CTP score.

КАРАБАНОВ О.В. 



^d Denominator is subjects with abnormal values at baseline.

ULN=upper limit of normal.

Subjects Co-infected with HIV and HBV

Study AI463038 was a randomized, double-blind, placebo-controlled study of entecavir versus placebo in 68 subjects co-infected with HIV and HBV who experienced recurrence of HBV viremia while receiving a lamivudine-containing highly active antiretroviral (HAART) regimen. Subjects continued their lamivudine-containing HAART regimen (lamivudine dose 300 mg/day) and were assigned to add either entecavir 1 mg once daily (51 subjects) or placebo (17 subjects) for 24 weeks followed by an open-label phase for an additional 24 weeks where all subjects received entecavir. At baseline, subjects had a mean serum HBV DNA level by PCR of 9.13 log₁₀ copies/mL. Ninety-nine percent of subjects were HBeAg-positive at baseline, with a mean baseline ALT level of 71.5 U/L. Median HIV RNA level remained stable at approximately 2 log₁₀ copies/mL through 24 weeks of blinded therapy. Virologic and biochemical endpoints at Week 24 are shown in Table 14. There are no data in patients with HIV/HBV co-infection who have not received prior lamivudine therapy. Entecavir has not been evaluated in HIV/HBV co-infected patients who were not simultaneously receiving effective HIV treatment.

Table 14: Virologic and Biochemical Endpoints at Week 24, Study AI463038

	Entecavir 1 mg ^a n=51		Placebo ^a n=17
HBV DNA ^b			
Proportion undetectable (<300 copies/mL)	6%	0	
Mean change from baseline (log ₁₀ copies/mL)	-3.65	+0.11	
ALT normalization (≤1 x ULN)	34% ^c	8% ^c	

^a All subjects also received a lamivudine-containing HAART regimen.

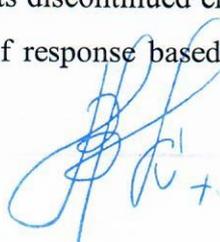
^b Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL).

^c Percentage of subjects with abnormal ALT (>1 x ULN) at baseline who achieved ALT normalization (n=35 for entecavir and n=12 for placebo).

For subjects originally assigned to entecavir, at the end of the open-label phase (Week 48), 8% of subjects had HBV DNA <300 copies/mL by PCR, the mean change from baseline HBV DNA by PCR was -4.2 log₁₀ copies/mL, and 37% of subjects with abnormal ALT at baseline had ALT normalization (≤1 x ULN).

Beyond 48 Weeks

The optimal duration of therapy with entecavir is unknown. According to protocol-mandated criteria in the Phase 3 clinical trials, subjects discontinued entecavir or lamivudine treatment after 52 weeks according to a definition of response based on HBV virologic suppression



 КАРАБАНОВ О.В.



(<0.7 MEq/mL by bDNA assay) and loss of HBeAg (in HBeAg-positive subjects) or ALT <1.25 x ULN (in HBeAg-negative subjects) at Week 48. Subjects who achieved virologic suppression but did not have serologic response (HBeAg-positive) or did not achieve ALT <1.25 x ULN (HBeAg-negative) continued blinded dosing through 96 weeks or until the response criteria were met. These protocol-specified subject management guidelines are not intended as guidance for clinical practice.

Nucleoside-inhibitor-naïve Subjects

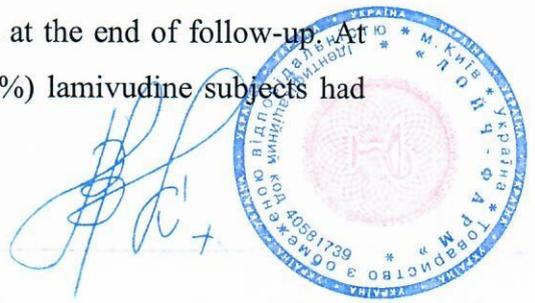
Among nucleoside-inhibitor-naïve, HBeAg-positive subjects (Study AI463022), 243 (69%) entecavir-treated subjects and 164 (46%) lamivudine-treated subjects continued blinded treatment for up to 96 weeks. Of those continuing blinded treatment in Year 2, 180 (74%) entecavir subjects and 60 (37%) lamivudine subjects achieved HBV DNA <300 copies/mL by PCR at the end of dosing (up to 96 weeks). 193 (79%) entecavir subjects achieved ALT ≤1 x ULN compared to 112 (68%) lamivudine subjects, and HBeAg seroconversion occurred in 26 (11%) entecavir subjects and 20 (12%) lamivudine subjects.

Among nucleoside-inhibitor-naïve, HBeAg-positive subjects, 74 (21%) entecavir subjects and 67 (19%) lamivudine subjects met the definition of response at Week 48, discontinued study drugs, and were followed off treatment for 24 weeks. Among entecavir responders, 26 (35%) subjects had HBV DNA <300 copies/mL, 55 (74%) subjects had ALT ≤1 x ULN, and 56 (76%) subjects sustained HBeAg seroconversion at the end of follow-up. Among lamivudine responders, 20 (30%) subjects had HBV DNA <300 copies/mL, 41 (61%) subjects had ALT ≤1 x ULN, and 47 (70%) subjects sustained HBeAg seroconversion at the end of follow-up.

Among nucleoside-inhibitor-naïve, HBeAg-negative subjects (Study AI463027), 26 (8%) entecavir-treated subjects and 28 (9%) lamivudine-treated subjects continued blinded treatment for up to 96 weeks. In this small cohort continuing treatment in Year 2, 22 entecavir and 16 lamivudine subjects had HBV DNA <300 copies/mL by PCR, and 7 and 6 subjects, respectively, had ALT ≤1 x ULN at the end of dosing (up to 96 weeks).

Among nucleoside-inhibitor-naïve, HBeAg-negative subjects, 275 (85%) entecavir subjects and 245 (78%) lamivudine subjects met the definition of response at Week 48, discontinued study drugs, and were followed off treatment for 24 weeks. In this cohort, very few subjects in each treatment arm had HBV DNA <300 copies/mL by PCR at the end of follow-up. At the end of follow-up, 126 (46%) entecavir subjects and 84 (34%) lamivudine subjects had ALT ≤1 x ULN.

КАРАБАНОВ О.В.



Lamivudine-refractory Subjects

Among lamivudine-refractory subjects (Study AI463026), 77 (55%) entecavir-treated subjects and 3 (2%) lamivudine subjects continued blinded treatment for up to 96 weeks. In this cohort of entecavir subjects, 31 (40%) subjects achieved HBV DNA <300 copies/mL, 62 (81%) subjects had ALT ≤1 x ULN, and 8 (10%) subjects demonstrated HBeAg seroconversion at the end of dosing.

Outcomes in Pediatric Subjects

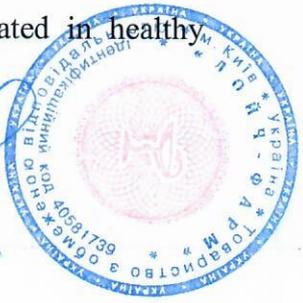
The pharmacokinetics, safety and antiviral activity of entecavir in pediatric subjects were initially assessed in Study AI463028. Twenty-four treatment-naïve and 19 lamivudine-experienced HBeAg-positive pediatric subjects 2 to less than 18 years of age with compensated chronic hepatitis B virus infection and elevated ALT were treated with entecavir 0.015 mg/kg (up to 0.5 mg) or 0.03 mg/kg (up to 1 mg) once daily. Fifty-eight percent (14/24) of treatment-naïve subjects and 47% (9/19) of lamivudine-experienced subjects achieved HBV DNA <50 IU/mL at Week 48 and ALT normalized in 83% (20/24) of treatment-naïve and 95% (18/19) of lamivudine-experienced subjects.

Safety and antiviral efficacy were confirmed in Study AI463189, a study of entecavir among 180 nucleoside-inhibitor-treatment-naïve pediatric subjects 2 to less than 18 years of age with HBeAg-positive chronic hepatitis B infection, compensated liver disease, and elevated ALT. Subjects were randomized 2:1 to receive blinded treatment with entecavir 0.015 mg/kg up to 0.5 mg/day (N=120) or placebo (N=60). The randomization was stratified by age group (2 to 6 years; >6 to 12 years; and >12 to <18 years). Baseline demographics and HBV disease characteristics were comparable between the 2 treatment arms and across age cohorts. At study entry, the mean HBV DNA was 8.1 log₁₀ IU/mL and mean ALT was 103 U/L. The primary efficacy endpoint was a composite of HBeAg seroconversion and serum HBV DNA <50 IU/mL at Week 48 assessed in the first 123 subjects reaching 48 weeks of blinded treatment. Twenty-four percent (20/82) of subjects in the entecavir-treated group and 2% (1/41) of subjects in the placebo-treated group met the primary endpoint. Forty-six percent (38/82) of entecavir-treated subjects and 2% (1/41) of placebo-treated subjects achieved HBV DNA <50 IU/mL at Week 48. ALT normalization occurred in 67% (55/82) of entecavir-treated subjects and 22% (9/41) of placebo-treated subjects; 24% (20/82) of entecavir-treated subjects and 12% (5/41) of placebo-treated subjects had HBeAg seroconversion.

5.2 Pharmacokinetic properties

The single- and multiple-dose pharmacokinetics of entecavir were evaluated in healthy subjects and subjects with chronic hepatitis B virus infection.

Absorption

КАРАБАНОВ О.В.  

Following oral administration in healthy subjects, entecavir peak plasma concentrations occurred between 0.5 and 1.5 hours. Following multiple daily doses ranging from 0.1 to 1 mg, C_{max} and area under the concentration-time curve (AUC) at steady state increased in proportion to dose. Steady state was achieved after 6 to 10 days of once-daily administration with approximately 2-fold accumulation. For a 0.5 mg oral dose, C_{max} at steady state was 4.2 ng/mL and trough plasma concentration (C_{trough}) was 0.3 ng/mL. For a 1 mg oral dose, C_{max} was 8.2 ng/mL and C_{trough} was 0.5 ng/mL.

Effects of food on oral absorption: Oral administration of 0.5 mg of entecavir with a standard high-fat meal (945 kcal, 54.6 g fat) or a light meal (379 kcal, 8.2 g fat) resulted in a delay in absorption (1 to 1.5 hours fed vs. 0.75 hours fasted), a decrease in C_{max} of 44% to 46%, and a decrease in AUC of 18% to 20%.

Distribution

Based on the pharmacokinetic profile of entecavir after oral dosing, the estimated apparent volume of distribution is in excess of total body water, suggesting that entecavir is extensively distributed into tissues.

Binding of entecavir to human serum proteins *in vitro* was approximately 13%.

Metabolism and Elimination

Following administration of ^{14}C -entecavir in humans and rats, no oxidative or acetylated metabolites were observed. Minor amounts of phase II metabolites (glucuronide and sulfate conjugates) were observed. Entecavir is not a substrate, inhibitor, or inducer of the cytochrome P450 (CYP450) enzyme system.

After reaching peak concentration, entecavir plasma concentrations decreased in a bi-exponential manner with a terminal elimination half-life of approximately 128 to 149 hours. The observed drug accumulation index is approximately 2-fold with once-daily dosing, suggesting an effective accumulation half-life of approximately 24 hours.

Entecavir is predominantly eliminated by the kidney with urinary recovery of unchanged drug at steady state ranging from 62% to 73% of the administered dose. Renal clearance is independent of dose and ranges from 360 to 471 mL/min suggesting that entecavir undergoes both glomerular filtration and net tubular secretion.

Special Populations

Gender: There are no significant gender differences in entecavir pharmacokinetics.

Race: There are no significant racial differences in entecavir pharmacokinetics.

Elderly: The effect of age on the pharmacokinetics of entecavir was evaluated following administration of a single 1 mg oral dose in healthy young and elderly volunteers. Entecavir AUC was 29.3% greater in elderly subjects compared to young subjects. The disparity in

КАРАБАНОВ О.В.



exposure between elderly and young subjects was most likely attributable to differences in renal function. Dosage adjustment of entecavir should be based on the renal function of the patient, rather than age.

Pediatrics: The steady-state pharmacokinetics of entecavir were evaluated in nucleoside-inhibitor-naïve and lamivudine-experienced HBeAg-positive pediatric subjects 2 to less than 18 years of age with compensated liver disease. Results are shown in Table 7. Entecavir exposure among nucleoside-inhibitor-naïve subjects was similar to the exposure achieved in adults receiving once-daily doses of 0.5 mg. Entecavir exposure among lamivudine-experienced subjects was similar to the exposure achieved in adults receiving once-daily doses of 1 mg.

Table 7: Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Subjects

	Nucleoside-Inhibitor-Naïve^a n=24	Lamivudine-Experienced^b n=19
C _{max} (ng/mL) (CV%)	6.31 (30)	14.48 (31)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng•h/mL) (CV%)	18.33 (27)	38.58 (26)
C _{min} (ng/mL) (CV%)	0.28 (22)	0.47 (23)

^a Subjects received once-daily doses of 0.015 mg/kg up to a maximum of 0.5 mg.

^b Subjects received once-daily doses of 0.030 mg/kg up to a maximum of 1 mg.

Renal impairment: The pharmacokinetics of entecavir following a single 1 mg dose were studied in subjects (without chronic hepatitis B virus infection) with selected degrees of renal impairment, including subjects whose renal impairment was managed by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Results are shown in Table 8.

Table 8: Pharmacokinetic Parameters in Subjects with Selected Degrees of Renal Function

	Renal Function Group					
	Baseline Creatinine Clearance (mL/min)				Severe Managed with Hemodialysis^a n=6	Severe Managed with CAPD n=4
	Unimpaired >80 n=6	Mild >50 to ≤80 n=6	Modera te 30 to 50 n=6	Severe <30 n=6		
C _{max} (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
AUC _(0-T) (ng•h/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)

КАРАБАНОВ О.В.



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)

^a Dosed immediately following hemodialysis.

CLR = renal clearance; CLT/F = apparent oral clearance.

Following a single 1 mg dose of entecavir administered 2 hours before the hemodialysis session, hemodialysis removed approximately 13% of the entecavir dose over 4 hours. CAPD removed approximately 0.3% of the dose over 7 days.

Hepatic impairment: The pharmacokinetics of entecavir following a single 1 mg dose were studied in adult subjects (without chronic hepatitis B virus infection) with moderate or severe hepatic impairment (Child-Turcotte-Pugh Class B or C). The pharmacokinetics of entecavir were similar between hepatically impaired and healthy control subjects; therefore, no dosage adjustment of entecavir is recommended for patients with hepatic impairment. The pharmacokinetics of entecavir have not been studied in pediatric subjects with hepatic impairment.

Post-liver transplant: Limited data are available on the safety and efficacy of entecavir in liver transplant recipients. In a small pilot study of entecavir use in HBV-infected liver transplant recipients on a stable dose of cyclosporine A (n=5) or tacrolimus (n=4), entecavir exposure was approximately 2-fold the exposure in healthy subjects with normal renal function. Altered renal function contributed to the increase in entecavir exposure in these subjects. The potential for pharmacokinetic interactions between entecavir and cyclosporine A or tacrolimus was not formally evaluated.

5.3 Preclinical safety data

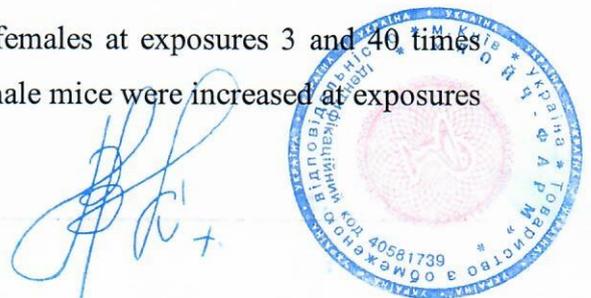
Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long-term oral carcinogenicity studies of entecavir in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 42 times (mice) and 35 times (rats) those observed in humans at the highest recommended dose of 1 mg/day. In mouse and rat studies, entecavir was positive for carcinogenic findings. It is not known how predictive the results of rodent carcinogenicity studies may be for humans.

In mice, lung adenomas were increased in males and females at exposures 3 and 40 times those in humans. Lung carcinomas in both male and female mice were increased at exposures

КАРАБАНОВ О.В.



systemic exposures (AUC) 883 times those in humans at the MRHD. There were no signs of embryofetal toxicity when pregnant animals received oral entecavir at 28 (rat) and 212 (rabbit) times the human exposure (AUC) at the MRHD. In a pre/postnatal development study, entecavir was administered orally to pregnant rats at 0.3, 3, and 30 mg per kg per day from gestation day 6 to lactation/post-partum day 20. No adverse effects on the offspring occurred at up to the highest dose evaluated, resulting in exposures (AUC) greater than 94 times those in humans at the MRHD.

Entecavir was excreted into the milk of lactating rats following a single oral dose of 10 mg per kg on lactation day 7. Entecavir in milk was approximately 25% that in maternal plasma (based on AUC).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Magnesium stearate.

Film-coating:

Hypromellose, Titanium dioxide and Polyethylene Glycol.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

6.5 Nature and contents of container

HDPE container of 30's

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MANUFACTURER

Aurobindo Pharma Limited,
Unit –VII, SEZ, TSIIC, Plot No. S1,
Survey No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P,
Green Industrial Park, Polepalle Village,
Jadcherla Mandal, Mahabubnagar District,
Telangana State, INDIA.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: September 2025

КАРАБАНОВ О.В.



PATIENT INFORMATION LEAFLET
Entecavir Tablets USP 0.5 mg and 1 mg

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Entecavir Tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you take Entecavir Tablets
3. How to take Entecavir Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Entecavir Tablets
6. Contents of the pack and other information

1. What Entecavir Tablets is and what it is used for

Entecavir tablets are a prescription medicine used to treat chronic hepatitis B virus (HBV) in adults and children 2 years of age and older who have active liver disease.

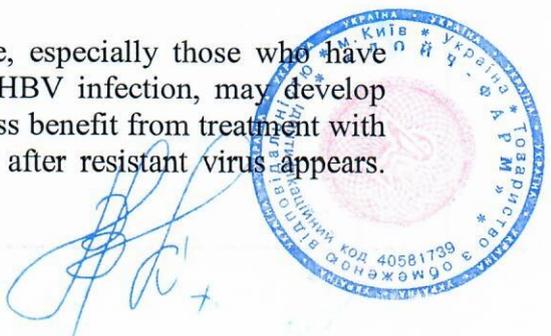
- Entecavir tablets will not cure HBV.
- Entecavir tablets may lower the amount of HBV in the body.
- Entecavir tablets may lower the ability of HBV to multiply and infect new liver cells.
- Entecavir tablets may improve the condition of your liver.
- It is not known whether entecavir tablets will reduce your chances of getting liver cancer or liver damage (cirrhosis), which may be caused by chronic HBV infection.
- It is not known if entecavir tablets are safe and effective for use in children less than 2 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking Entecavir Tablets?

Before you take entecavir tablets, tell your healthcare provider if you:

- have kidney problems. Your entecavir tablets dose or schedule may need to be changed.
- have received medicine for HBV before. Some people, especially those who have already been treated with certain other medicines for HBV infection, may develop resistance to entecavir tablets. These people may have less benefit from treatment with entecavir tablets and may have worsening of hepatitis after resistant virus appears.

КАРАБАНОВ О.В.



Tablet film-coating contains: Hypromellose, Titanium dioxide and Polyethylene Glycol.

What Entecavir Tablets looks like and contents of the pack

0.5 mg:

Entecavir Tablets are White, triangular shaped, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'K' on one side and '40' on the other side.

1 mg:

Entecavir Tablets are White, round shaped, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'K' on one side and '41' on the other side.

A bottle containing 30 Entecavir tablets

Reporting of side effects

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

"If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com".

Marketing Authorization Holder

Aurobindo Pharma Limited,

Hyderabad, Telangana State, India.

Manufactured By

Aurobindo Pharma Limited,

Unit –VII, SEZ, TSIC, Plot No. S1,

Survey No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P,

Green Industrial Park, Polepalle Village,

Jadcherla Mandal, Mahabubnagar District,

Telangana State, INDIA.

КАРАБАНОВ О.В.



ЗАТВЕРДЖЕНО
 Наказ Міністерства охорони
 здоров'я України
 09.02.2026 № 16±
 Реєстраційне посвідчення
UA/21148/01/01
UA/21148/02/02

Переклади текстів інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, засвідчені підписом Заявника або уповноваженого ним представника

Заявник, країна: Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія
 Aurobindo Pharma Limited, India

Виробник, країна: Ауробіндо Фарма Лімітед, Індія
 Aurobindo Pharma Limited, India

ЕНТЕКАВІР ТАБЛЕТКИ Ф.США 0,5 МГ (ENTECAVIR TABLETS USP 0,5 MG)
ЕНТЕКАВІР ТАБЛЕТКИ Ф.США 1 МГ (ENTECAVIR TABLETS USP 1 MG)
 таблетки, вкриті оболонкою, 0,5 мг; 1 мг

По 30 таблеток у пластиковому контейнері. По 1 пластиковому контейнеру у картонній коробці.

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ентекавір Таблетки Ф.США 0,5 мг та 1 мг

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ентекавір Таблетки Ф.США 0,5 мг та 1 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: ентекавір Ф.США 0,5 мг та 1 мг. Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

0,5 мг: Білі, трикутної форми, двоопуклі, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «К» з одного боку та «40» з іншого.

1 мг: Білі, круглі, двоопуклі, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «К» з одного боку та «41» з іншого.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Терапевтичні показання

Таблетки ентекавіру показані для лікування хронічної інфекції вірусу гепатиту В у дорослих та дітей віком 2 роки та старше з ознаками активної реплікації вірусу та або ознаками стійкого підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові (АЛТ або АСТ), або гістологічно активного захворювання.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Дозування

Час застосування

Ентекавір таблетки слід приймати натщесерце (принаймні через 2 години після їжі та за 2 години до наступного прийому їжі).

Рекомендоване дозування для дорослих

Компенсована хвороба печінки

Рекомендована доза таблеток ентекавіру для лікування хронічної інфекції вірусу гепатиту В у дорослих та підлітків віком від 16 років, які раніше не отримували лікування інгібіторами нуклеозидів, становить 0,5 мг один раз на добу.

Рекомендована доза таблеток ентекавіру для дорослих та підлітків (віком від 16 років) з анамнезом віремії гепатиту В під час прийому ламівудину або відомих замін резистентності до ламівудину чи телбівудину rtM204I/V з rtL180M, rtL80I/V або rtV173L або без них становить 1 мг один раз на добу.

Декомпенсована хвороба печінки

Рекомендована доза таблеток ентекавіру для лікування хронічної інфекції вірусу гепатиту В у дорослих з декомпенсованою хворобою печінки становить 1 мг один раз на добу.

Рекомендоване дозування для дітей

У таблиці 1 описано рекомендовану дозу таблеток ентекавіру для дітей віком 2 роки та старше та вагою щонайменше 10 кг. Розчин для перорального застосування слід використовувати для пацієнтів з масою тіла до 30 кг.

КАРАБАНОВ О.В.



Таблиця 1. Схема дозування у дітей.

Маса тіла (кг)	Рекомендована одноразова добова доза розчину для перорального застосування (мл)	
	Пацієнти, які раніше не отримували лікування ^a	Пацієнти, які вже приймали ламівудин ^b
10 - 11	3	6
більше ніж 11 до 14	4	8
більше ніж 14 до 17	5	10
більше ніж 17 до 20	6	12
більше ніж 20 до 23	7	14
більше ніж 23 до 26	8	16
більше ніж 26 до 30	9	18
більше ніж 30	10	20

^a Діти з масою тіла понад 30 кг повинні отримувати 10 мл (0,5 мг) перорального розчину або одну таблетку 0,5 мг один раз на добу.

^b Діти з масою тіла понад 30 кг повинні отримувати 20 мл (1 мг) перорального розчину або одну таблетку 1 мг один раз на добу.

У дорослих пацієнтів з порушенням функції нирок видимий пероральний кліренс ентекавіру зменшувався зі зниженням кліренсу креатиніну [див. Клінічна фармакологія (12.3)]. Коригування дози рекомендується для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв, включаючи пацієнтів на гемодіалізі або безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі (БАПД), як показано в таблиці 2. Перевага надається режимам дозування один раз на добу.

Таблиця 2: Рекомендоване дозування Ентекавір Таблетки для дорослих пацієнтів з нирковою недостатністю

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Звичайна доза (0,5 мг)	Ламівудин-резистентна або декомпенсована хвороба печінки (1 мг)
50 або більше	0,5 мг один раз на добу	1 мг один раз на добу
від 30 до менше ніж 50	0,5 мг кожні 48 годин	0,5 мг один раз на день або 1 мг кожні 48 годин
від 10 до менше ніж 30	0,5 мг кожні 72 години	1 мг кожні 72 години
Менше 10 Гемодіаліз та БАПД	0,5 мг кожні 7 днів	1 мг кожні 7 днів

^b Якщо препарат приймають у день гемодіалізу, таблетки ентекавіру слід приймати після сеансу гемодіалізу.

Хоча даних для рекомендації щодо специфічної корекції дози ентекавіру таблеток у дітей з порушенням функції нирок недостатньо, слід розглянути питання про зменшення дози або збільшення інтервалу між дозуваннями, подібно до корекції для дорослих.

Порушення функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки корекція дози не потрібна.

Тривалість терапії

КАРАБАНОВ О.В.



Оптимальна тривалість лікування ентекавіром таблетками для пацієнтів з хронічною інфекцією вірусу гепатиту В та зв'язок між лікуванням та довгостроковими результатами, такими як цироз та гепатоцелюлярна карцинома, невідомі.

Спосіб застосування

Ентекавір Таблетки слід приймати перорально.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

4.4 Спеціальні попередження та запобіжні заходи щодо застосування

Тяжкі загострення гепатиту В

У пацієнтів, які припинили терапію проти гепатиту В, включаючи ентекавір, повідомлялося про тяжкі загострення гепатиту В. У пацієнтів, які припинили терапію проти гепатиту В, слід ретельно контролювати функцію печінки, проводячи як клінічні, так і лабораторні спостереження протягом щонайменше кількох місяців. За потреби може бути виправданим початок терапії проти гепатиту В.

Пацієнти, коінфіковані ВІЛ та ВГВ

Ентекавір не оцінювався у пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ВГВ, які одночасно не отримували ефективного лікування ВІЛ. Обмежений клінічний досвід свідчить про можливість розвитку резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, якщо ентекавір використовується для лікування хронічної інфекції вірусу гепатиту В у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, яка не лікується. Таким чином, терапія ентекавіром не рекомендується пацієнтам з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які також не отримують ВААРТ (високоактивна антиретровірусна терапія). Перед початком терапії ентекавіром усім пацієнтам слід запропонувати тестування на антитіла до ВІЛ. Ентекавір не вивчався як засіб лікування ВІЛ-інфекції та не рекомендується для цього застосування.

Лактацидоз та тяжка гепатомегалія зі стеатозом

Повідомлялося про лактацидоз та тяжку гепатомегалію зі стеатозом, включаючи летальні випадки, при застосуванні інгібіторів нуклеозидних аналогів, включаючи ентекавір, окремо або в комбінації з антиретровірусними препаратами. Більшість цих випадків спостерігалися у жінок. Ожиріння та тривалий вплив нуклеозидних інгібіторів можуть бути факторами ризику. Особливу обережність слід проявляти при призначенні інгібіторів нуклеозидних аналогів будь-якому пацієнту з відомими факторами ризику захворювань печінки; однак, випадки також повідомлялися у пацієнтів без відомих факторів ризику.

Повідомлялося про лактацидоз при застосуванні ентекавіру, часто у поєднанні з декомпенсацією печінки, іншими серйозними захворюваннями або впливом ліків. Пацієнти з декомпенсованим захворюванням печінки можуть мати підвищений ризик розвитку лактатного ацидозу. Лікування ентекавіром слід призупинити у будь-якого пацієнта, у якого розвиваються клінічні або лабораторні ознаки, що свідчать про лактатний ацидоз або виражену гепатотоксичність (що може включати гепатомегалію та стеатоз навіть за відсутності вираженого підвищення рівня трансаміназ).

Застосування у дітей

Ентекавір оцінювали у двох клінічних дослідженнях у дітей віком від 2 років з HBeAg-позитивною хронічною ВГВ-інфекцією та компенсованим захворюванням печінки. Вплив ентекавіру на дітей віком від 2 років з HBeAg-позитивною хронічною ВГВ-інфекцією та компенсованим захворюванням печінки, які раніше не отримували лікування інгібіторами нуклеозидів, та дітей віком від 2 років з HBeAg-позитивною хронічною ВГВ-інфекцією та

КАРАБАНОВ О.В.



компенсованим захворюванням печінки, які отримували 0,015 мг/кг (до 0,5 мг один раз на день) або 0,03 мг/кг (до 1 мг один раз на день) відповідно, оцінювали у дослідженні AI463028. Безпека та ефективність обраної дози у дітей, які раніше не отримували лікування, були підтвержені в дослідженні AI463189, рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні лікування.

Дані щодо застосування ентекавіру у дітей, які раніше отримували ламівудин, обмежені; ентекавір слід застосовувати цим пацієнтам лише тоді, коли потенційна користь виправдовує потенційний ризик для дитини. Оскільки деяким дітям може знадобитися тривале або навіть довічне лікування хронічного активного гепатиту В, слід враховувати вплив ентекавіру на майбутні варіанти лікування.

Ефективність та безпека ентекавіру не встановлені у пацієнтів віком до 2 років. Застосування ентекавіру в цій віковій групі не оцінювалося, оскільки лікування ВГВ у цій віковій групі рідко потрібне.

Геріатричне застосування

Клінічні дослідження ентекавіру не включали достатню кількість пацієнтів віком 65 років і старше, щоб визначити, чи реагують вони інакше, ніж молодші пацієнти. Ентекавір значною мірою виводиться нирками, і ризик токсичних реакцій на цей препарат може бути більшим у пацієнтів з порушенням функції нирок. Оскільки у пацієнтів літнього віку більша ймовірність зниження функції нирок, слід обережно підходити до вибору дози, і може бути корисним контролювати функцію нирок.

Расові/етнічні групи

Немає суттєвих расових відмінностей у фармакокінетиці ентекавіру. Безпека та ефективність ентекавіру 0,5 мг один раз на день оцінювалися в одногруповому відкритому дослідженні з HBeAg-позитивними або -негативними, чорношкірими/афроамериканцями (n=40) та латиноамериканцями (n=6) з хронічною ВГВ-інфекцією, які раніше не отримували нуклеозидні інгібітори. У цьому дослідженні 76% учасників були чоловіками, середній вік становив 42 роки, 57% були HBeAg-позитивними, середній вихідний рівень ДНК ВГВ становив 7 log10 МО/мл, а середній вихідний рівень АЛТ становив 162 Од/л. На 48-му тижні лікування у 32 з 46 (70%) учасників спостерігався рівень ДНК ВГВ <50 МО/мл (приблизно 300 копій/мл), у 31 з 46 (67%) учасників спостерігалася нормалізація АЛТ (≤1 × VMN), а у 12 з 26 (46%) HBeAg-позитивних учасників спостерігалася сероконверсія HBe. Дані з безпеки були подібними до тих, що спостерігалися у більших контрольованих клінічних дослідженнях.

Через низький рівень участі безпека та ефективність не були встановлені у латиноамериканській популяції США.

Порушення функції нирок

Корекція дози ентекавіру рекомендується для пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв, включаючи пацієнтів на гемодіалізі або ПАПД.

Реципієнти трансплантата печінки

Безпека та ефективність ентекавіру оцінювалися у відкритому дослідженні з однією групою за участю 65 учасників, яким було проведено трансплантацію печінки з приводу ускладнень хронічної інфекції ВГВ. Учасники дослідження, у яких рівень ДНК ВГВ був менше 172 МО/мл (приблизно 1000 копій/мл) на момент трансплантації, отримували ентекавір у дозі 1 мг один раз на день на додаток до звичайного післятрансплантаційного лікування, включаючи імуноглобулін проти гепатиту В. Учасники дослідження склалися з 82% чоловіків, 39% європеоїдів та 37% азіатів, із середнім віком 49 років; 89% учасників мали HBeAg-негативне захворювання на момент трансплантації.

КАРАБАНОВ О.В.



Четверо з 65 учасників отримували ентекавір протягом 4 тижнів або менше (2 смерті, 1 повторна трансплантація та 1 порушення протоколу) і не вважалися такими, що підлягають оцінці. З 61 учасника, який отримував ентекавір більше 4 тижнів, 60 отримували імуноглобулін проти гепатиту В після трансплантації. П'ятдесят три учасники (82% від усіх 65 учасників, які отримували лікування) завершили дослідження та мали вимірювання ДНК ВГВ на 72 тижні або після 72 тижня лікування після трансплантації. У всіх 53 учасників рівень ДНК ВГВ був <50 МО/мл (приблизно 300 копій/мл). У восьми учасників, що підлягали оцінці, не було даних щодо ДНК ВГВ через 72 тижні, включаючи 3 учасників, які померли до завершення дослідження. У жодного з учасників не було значень ДНК ВГВ ≥ 50 МО/мл під час прийому ентекавіру (плюс імуноглобулін проти гепатиту В). У всіх 61 учасників, що підлягали оцінці, зник HBsAg після трансплантації; у 2 з цих учасників спостерігався рецидив вимірюваного HBsAg без рецидиву віремії ВГВ. Це дослідження не було розроблено для визначення того, чи додавання ентекавіру до імуноглобуліну гепатиту В зменшує частку суб'єктів з вимірною ДНК ВГВ після трансплантації порівняно з лише імуноглобуліном гепатиту В.

Якщо лікування ентекавіром визнано необхідним для реципієнта трансплантата печінки, який отримував або отримує імуносупресант, що може впливати на функцію нирок, такий як циклоспорин або такролімус, функцію нирок необхідно ретельно контролювати як до, так і під час лікування ентекавіром.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Оскільки ентекавір переважно виводиться нирками, одночасне застосування ентекавіру з препаратами, що знижують функцію нирок або конкурують за активну канальцеву секрецію, може підвищити концентрацію ентекавіру або препарату, що застосовується одночасно, у сироватці крові. Одночасне застосування ентекавіру з ламівудином, адефовіру дипівоксилом або тенофовіру дизопроксилу фумаратом не призвело до значної лікарської взаємодії. Вплив одночасного застосування ентекавіру з іншими препаратами, що виводяться нирками або впливають на функцію нирок, не оцінювався, тому пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом щодо побічних реакцій при одночасному застосуванні ентекавіру з такими препаратами.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

Реєстр випадків впливу ентекавіру під час вагітності

Існує реєстр випадків впливу ентекавіру під час вагітності, який відстежує результати вагітності у жінок, які зазнали впливу ентекавіру під час вагітності. Медичним працівникам рекомендується реєструвати пацієнтів, зателефонувавши до Реєстру вагітності з антиретровірусними препаратами (APR) за номером 1-800-258-4263.

Даних про перспективну вагітність від APR недостатньо для адекватної оцінки ризику вроджених вад, викиднів або несприятливих наслідків для матері чи плода. Застосування ентекавіру під час вагітності було оцінено у обмеженій кількості осіб, про які повідомлялося в APR, і кількість випадків впливу ентекавіру недостатня для оцінки ризику порівняно з референтною популяцією. Орієнтовний фоновий рівень основних вроджених вад становить 2,7% у референтній популяції США за Програмою вроджених вад розвитку столичної Атланти (MACDP). Рівень викиднів не повідомляється в APR. Усі вагітності мають фоновий ризик вроджених вад, втрати дитини або інших несприятливих наслідків. У загальній популяції США оцінюється фоновий ризик викидня при клінічно підтверджених вагітностях від 15 до 20%.

КАРАБАНОВ О.В.



У дослідженнях репродуктивної функції тварин не спостерігалось жодних побічних ефектів на розвиток при застосуванні ентекавіру при клінічно значущих дозах. Не спостерігалось жодної токсичності для розвитку при системній експозиції (AUC), що приблизно в 25 (щури) та 200 (кролики) разів перевищує експозицію при максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD) 1 мг/добу (див. розділ 5.3).

Лактація

Невідомо, чи присутній ентекавір у грудному молоці людини, чи впливає на вироблення молока у людини або чи впливає на немовля, яке годується груддю. При введенні шурам, що годують груддю, ентекавір виявлявся у молоці (див. розділ 5.3). Користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я слід враховувати разом з клінічною потребою матері в ентекавірі та будь-якими потенційними побічними ефектами ентекавіру або основного захворювання матері на немовля, яке годується груддю.

Фертильність

Токсикологічні дослідження на тваринах, яким вводили ентекавір, не виявили ознак порушення фертильності (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Дослідження щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилися. Запаморочення, втома та сонливість є поширеними побічними реакціями, які можуть погіршити здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Наступні побічні реакції обговорюються в інших розділах інструкції:

- Загострення гепатиту після припинення лікування [див. Попередження та запобіжні заходи (4.4)].
- Лактоацидоз та тяжка гепатомегалія зі стеатозом [див. Попередження та запобіжні заходи (4.4)].

Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різних умовах, частоту побічних реакцій, що спостерігалася в клінічних випробуваннях препарату, не можна безпосередньо порівнювати з частотою в клінічних випробуваннях іншого препарату та вона може не відображати частоту, що спостерігається на практиці.

Досвід клінічних випробувань у дорослих

Компенсована хвороба печінки

Оцінка побічних реакцій базується на чотирьох дослідженнях (A1463014, A1463022, A1463026 та A1463027), у яких 1720 осіб з хронічною інфекцією вірусу гепатиту В та компенсованою хворобою печінки отримували подвійне сліпе лікування ентекавіром 0,5 мг/день (n=679), ентекавіром 1 мг/день (n=183) або ламівудином (n=858) протягом періоду до 2 років. Медіана тривалості терапії становила 69 тижнів для осіб, які отримували ентекавір, та 63 тижні для осіб, які отримували ламівудин, у дослідженнях A1463022 та A1463027, та 73 тижні для осіб, які отримували ентекавір, та 51 тиждень для осіб, які отримували ламівудин, у дослідженнях A1463026 та A1463014. Профілі безпеки ентекавіру та ламівудину були порівнянними в цих дослідженнях.

Найпоширенішими побічними реакціями будь-якої тяжкості (≥3%), що принаймні можливе пов'язане з досліджуванним препаратом, у пацієнтів, які отримували ентекавір, були головний біль, втома, запаморочення та нудота. Найпоширенішими побічними реакціями серед

КАРАБАНОВ О.В.:



пацієнтів, які отримували ламівудин, були головний біль, втома та запаморочення. Один відсоток пацієнтів, які отримували ентекавір, у цих чотирьох дослідженнях порівняно з 4% пацієнтів, які отримували ламівудин, припинили участь у дослідженні через побічні ефекти або відхилення від норми в результатах лабораторних аналізів.

Клінічні побічні реакції помірної та тяжкої інтенсивності, які вважалися принаймні можливо пов'язаними з лікуванням, що виникали під час терапії у чотирьох клінічних дослідженнях, в яких ентекавір порівнювали з ламівудином, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3: Клінічні побічні реакції^a середньої та тяжкої інтенсивності (2–4 ступеня), про які повідомлялося у чотирьох клінічних дослідженнях ентекавіру протягом 2 років

Система організму/ Побічна реакція	Неліковані нуклеозидними інгібіторами ^b		Ламівудин-резистентні ^c	
	Ентекавір 0,5 мг n=679	Ламівудин 100 мг n=668	Ентекавір 1 мг n=183	Ламівудин 100 мг n=190
Будь-які побічні реакції 2–4 ступеня ^a	15%	18%	22%	23%
З боку травного тракту				
Діарея	<1%	0	1%	0
Диспепсія	<1%	<1%	1%	0
Нудота	<1%	<1%	<1%	2%
Блювання	<1%	<1%	<1%	0
Загальні розлади				
Втома	1%	1%	3%	3%
З боку нервової системи				
Головний біль	2%	2%	4%	1%
Запаморочення	<1%	<1%	0	1%
Сонливість	<1%	<1%	0	0
Психічні розлади				
Безсоння	<1%	<1%	0	<1%

^a Включає події можливого, ймовірного, певного або невідомого зв'язку з режимом лікування.

^b Дослідження AI463022 та AI463027.

^c Включає дослідження AI463026 та групи лікування ентекавіром 1 мг та ламівудином у дослідженні AI463014, двох-фазному, багатонаціональному, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні трьох доз ентекавіру (0,1, 0,5 та 1 мг) один раз на добу порівняно з продовженням прийому ламівудину 100 мг один раз на добу протягом до 52 тижнів у пацієнтів, у яких спостерігалася рецидивуюча віремія на тлі терапії ламівудином.

КАРАБАНОВ О.В.



Лабораторні відхилення

Частота окремих лабораторних відхилень, що виникли під час лікування, про які повідомлялося під час терапії у чотирьох клінічних дослідженнях ентекавіру порівняно з ламівудином, наведена в таблиці 4.

Таблиця 4: Окремі лабораторні відхилення, що виникли під час невідкладного лікування, про які повідомлялося у чотирьох клінічних дослідженнях ентекавіру протягом 2 років

Тест	Неліковані нуклеозидними інгібіторами ^b		Ламівудин- резистентні ^c	
	Ентекавір 0,5 мг n=679	Ламівудин 100 мг n=668	Ентаквір 1 мг n=183	Ламівудин 100 мг n=190
Будь-які лабораторні відхилення 3–4 ступеня ^d	35 %	36 %	37%	45%
АЛТ >10 x ВМН та >2 x початковий рівень	2%	4%	2%	11%
АЛТ >5 x ВМН	11%	16%	12%	24%
Альбумін <2,5 г/дл	< 1 %	< 1 %	0	2%
Загальний білірубін >2,5 x ВМН	2%	2%	3%	2%
Ліпаза $\geq 2,1$ x ВМН	7 %	6%	7%	7%
Креатинін >3 x ВМН	0	0	0	0
Підтвержене підвищення рівня креатиніну $\geq 0,5$ мг/дл	1%	1%	2%	1%
Гіперглікемія натщесерце >250 мг/дл	2 %	1%	3%	1%
Глюкозурія	4 %	3%	4%	6%
Гематурія	9%	10%	9%	6%
Тромбоцити <50 000/мм ³	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

^a Значення під час лікування погіршилися від початкового рівня до 3-го або 4-го ступеня за всіма параметрами, крім альбуміну (будь-яке значення під час лікування <2,5 г/дл), підтверженого підвищення креатиніну $\geq 0,5$ мг/дл та АЛТ >10 x ВМН та >2 x початковий рівень.

^b Дослідження AI463022 та AI463027.

^c Включає дослідження AI463026 та групи лікування ентекавіром 1 мг та ламівудином у дослідженні AI463014, фази 2 багатонаціонального, рандомізованого, подвійного сліпого дослідження трьох доз ентекавіру (0,1, 0,5 та 1 мг) один раз на добу порівняно з продовженням прийому ламівудину 100 мг один раз на добу протягом терміну до 52 тижнів у пацієнтів, у яких спостерігалася рецидивуюча віремія на тлі терапії ламівудином.

^d Включає гематологічні дослідження, рутинні біохімічні аналізи, проби функції нирок та печінки, панкреатичні ферменти та аналіз сечі.

^e Ступінь 3 = 3+, значний, ≥ 500 мг/дл; 4 ступінь = 4+, виражений, тяжкий.

^f ступінь 3= 3+, значний; 4 ступінь = $\geq 4+$, виражений, тяжкий, багато.

ВМН = верхня межа норми.

Серед учасників цих досліджень, які отримували ентекавір, підвищення рівня АЛТ під час лікування більш ніж у 10 разів перевищувало верхню межу норми (ВМН) та більш ніж у 2 рази перевищувало початковий рівень, зазвичай зникало при продовженні лікування.

КАРАБАНОВ О.В.



Більшість цих загострень були пов'язані зі зниженням вірусного навантаження на $\geq 2 \log_{10}/\text{мл}$, яке передувало або збігалось з підвищенням рівня АЛТ. Під час лікування рекомендується періодичний моніторинг функції печінки.

Загострення гепатиту після припинення лікування

Загострення гепатиту або різке підвищення рівня АЛТ визначалося як підвищення рівня АЛТ більш ніж у 10 разів від ВМН та більш ніж у 2 рази перевищувало контрольний рівень суб'єкта (мінімум початкового рівня або останнього вимірювання в кінці дозування). Для всіх учасників, які припинили лікування (незалежно від причини), у таблиці 5 представлена частка учасників кожного дослідження, у яких спостерігалися різке підвищення рівня АЛТ після лікування. У цих дослідженнях підгрупі учасників було дозволено припинити лікування через 52 тижні або пізніше, якщо вони досягли відповіді на лікування, визначеної протоколом. Якщо прийом ентекавіру припиняється без урахування відповіді на лікування, частота загострень після лікування може бути вищою. [Див. розділ «Попередження та запобіжні заходи» (4.4).]

Таблиця 5: Загострення гепатиту під час спостереження після закінчення лікування, учасники досліджень АІ463022, АІ463027 та АІ463026

	Суб'єкти з підвищенням рівня АЛТ >10 x ВМН та >2 x референтні значення^a	
	Ентекавір	Ламівудин
Особи, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів		
НВеАg-позитивні	4/174 (2%)	13/147 (9%)
НВеАg-негативні	24/302 (8%)	30/270 (11%)
Ламівудин-резистентні	6/52 (12%)	0/16

^a Референтним значенням є мінімальне значення початкового рівня або останнє вимірювання наприкінці дозування. Медіана часу до загострення після закінчення лікування становила 23 тижні для пацієнтів, які отримували ентекавір, та 10 тижнів для пацієнтів, які отримували ламівудин.

Декомпенсована хвороба печінки

Дослідження АІ463048 було рандомізованим відкритим дослідженням ентекавіру 1 мг один раз на добу проти адефовіру дипівоксилу 10 мг один раз на добу, що приймалися протягом 48 тижнів у дорослих пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ (вірус гепатиту В) та ознаками печінкової декомпенсації, що визначалася як бал за шкалою Чайлд-Тюркотт-П'ю (СТР) 7 або вище. Серед 102 пацієнтів, які отримували ентекавір, найпоширенішими побічними ефектами, що виникали під час лікування, будь-якої тяжкості, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, що виникали до 48-го тижня, були периферичні набряки (16%), асцит (15%), пірексія (14%), печінкова енцефалопатія (10%) та інфекція верхніх дихальних шляхів (10%). Клінічні побічні реакції, не зазначені в таблиці 3, які спостерігалися до 48-го тижня, включають зниження рівня бікарбонату крові (2%) та ниркову недостатність (<1%).

Вісімнадцять зі 102 (18%) пацієнтів, які отримували ентекавір, та 18/89 (20%) пацієнтів, які отримували адефовір дипівоксил, померли протягом перших 48 тижнів терапії. Більшість смертей (11 у групі ентекавіру та 16 у групі адефовіру дипівоксилу) були спричинені причинами, пов'язаними з печінкою, такими як печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром та кровотеча у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Частота гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) до 48-го тижня становила 6% (6/102) для пацієнтів, які отримували ентекавір, та 8% (7/89) для пацієнтів, які отримували адефовір дипівоксил. П'ять відсотків учасників в будь-якій з груп лікування припинили терапію через побічну реакцію до 48-го тижня.

КАРАБАНОВ О.В.



Таблиця 6: Основний аналіз часу до настання оцінених подій – рандомізовані суб'єкти, які отримували лікування

Кінцева точка ^c	Кількість суб'єктів з подіями		
	Ентекавір N=6216	Без ентекавіру N=6162	Коефіцієнт ризику [Ентекавір:Без ентекавіру V] (CI ^a)
Первинні кінцеві точки			
Загальне злякисне новоутворення	331	337	0,93 (0.800, 1.084)
Прогресування захворювання печінки на гепатит В	350	375	0,89 (0.769, 1.030)
Смерть	238	264	0,85 (0.713, 1.,012)
Вторинні кінцеві точки			
Злякисне новоутворення, не пов'язане з ГЦК	95	81	1,10 (0.817, 1.478)
Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)	240 ^b	263	0,87 (0.727, 1.032)
Аналізи були стратифіковані за географічним регіоном та попереднім досвідом лікування нуклеозид(т)ідами гепатиту В (ВГВ). ^a 95,03% CI для загального злякисного новоутворення, смерті та прогресування захворювання гепатиту В (ВГВ), пов'язаного з печінкою; 95% ДІ для злякисного новоутворення, не пов'язаного з ГЦК, та ГЦК. ^b Один учасник мав подію ГЦК до лікування та був виключений з аналізу. ^c Загальне злякисне новоутворення є складовою подією ГЦК або злякисного новоутворення, не пов'язаного з ГЦК. Прогресування захворювання гепатиту В (ВГВ), пов'язаного з печінкою, є складовою подією смерті, пов'язаної з печінкою, ГЦК або прогресування захворювання гепатиту В (ВГВ), не пов'язаного з ГЦК. CI = довірчий інтервал; N = загальна кількість учасників.			

Обмеження дослідження включали зміни в популяції протягом тривалого періоду спостереження та частіші зміни лікування після рандомізації в групі, яка не отримувала ентекавір. Крім того, дослідження мало недостатню потужність, щоб продемонструвати різницю в частоті злякисних новоутворень, не пов'язаних з ГЦК, через нижчий, ніж очікувалося, фоновий показник.

Побічні реакції зі спонтанних постмаркетингових повідомлень

Про наступні побічні реакції повідомлялося під час постмаркетингового застосування ентекавіру. Оскільки ці реакції були добровільно зареєстровані з популяції невідомого розміру, неможливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом ентекавіру.

Розлади імунної системи: Анафілактоїдна реакція.

Розлади метаболізму та харчування: Лактацидоз.

Гепатобілярні розлади: Підвищення рівня трансаміназ.

Розлади шкіри та підшкірної тканини: Алопеція, висип.

4.9 Передозування

Існує обмежений досвід передозування ентекавіром у пацієнтів. У здорових осіб, які отримували одноразову дозу ентекавіру до 40 мг або багаторазові дози до 20 мг/добу протягом



КАРАБАНОВ О.В.



до 14 днів, не спостерігалось посилення або неочікуваних побічних ефектів. У разі передозування пацієнт повинен перебувати під наглядом щодо ознак токсичності та за необхідності застосовувати стандартну підтримуючу терапію.

Після одноразової дози ентекавіру 1 мг, 4-годинний сеанс гемодіалізу вивів приблизно 13% дози ентекавіру.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протівірусні засоби для системного застосування, нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази

Код АТС: J05AF10

Ентекавір – протівірусний препарат проти вірусу гепатиту В.

Механізм дії

Ентекавір, аналог дезоксигуанозиннуклеозиду з активністю проти зворотної транскриптази (рт) ВГВ, ефективно фосфорилується до активної трифосфатної форми, яка має внутрішньоклітинний період напіввиведення 15 годин. Конкуруючи з природним субстратом дезоксигуанозинтрифосфатом, ентекавіртрифосфат функціонально пригнічує всі три активності зворотної транскриптази ВГВ: (1) праймування основ, (2) зворотну транскрипцію негативного ланцюга з прегеномної матричної РНК та (3) синтез позитивного ланцюга ДНК ВГВ. Ентекавіру трифосфат є слабким інгібітором клітинних ДНК-полімераз α , β та δ і мітохондріальної ДНК-полімерази γ зі значеннями K_i від 18 до >160 мкМ.

Протівірусна активність

Ентекавір пригнічував синтез ДНК вірусу гепатиту В (ВГВ) (зниження на 50%, EC_{50}) при концентрації 0,004 мкМ у клітинах HepG2 людини, трансфікованих диким типом ВГВ. Медіане значення EC_{50} для ентекавіру проти ламівудин-резистентного ВГВ (rtL180M, rtM204V) становило 0,026 мкМ (діапазон від 0,01 до 0,059 мкМ).

Супутнє застосування нуклеозидних/нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) ВІЛ з ентекавіром навряд чи знизить протівірусну ефективність ентекавіру проти ВГВ або будь-якого з цих агентів проти ВІЛ. У комбінованих аналізах ВГВ у клітинній культурі абакавір, диданозин, ламівудин, ставудин, тенофовір або зидовудин не були антагоністичними до анти-ВГВ-активності ентекавіру в широкому діапазоні концентрацій. У протівірусних аналізах ВІЛ ентекавір не був антагоністичним до анти-ВІЛ-активності цих шести нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) або емтрицитабіну в клітинній культурі в концентраціях, що перевищують $Stax$ ентекавіру при дозі 1 мг, у 100 разів.

Протівірусна активність проти ВІЛ

Комплексний аналіз інгібіторної активності ентекавіру проти групи лабораторних та клінічних ізолятів ВІЛ 1 типу (ВІЛ-1) з використанням різних клітин та умов аналізу показав значення EC_{50} у діапазоні від 0,026 до >10 мкМ; нижчі значення EC_{50} спостерігалися, коли в аналізі використовувалися знижені рівні вірусу. У клітинній культурі ентекавір відбирався для заміщення M184I у зворотній транскриптазі ВІЛ у мікромольних концентраціях, що підтверджує інгібуючий тиск при високих концентраціях ентекавіру. Варіанти ВІЛ, що містять заміщення M184V, показали втрату чутливості до ентекавіру.

Резистентність

У клітинній культурі

КАРАБАНОВ О.В.



У клітинних аналізах спостерігалось 8-30-кратне зниження фенотипової чутливості до ентекавіру для штамів, стійких до ламівудину. Подальше зниження (>70-кратне) фенотипової чутливості до ентекавіру вимагало наявності амінокислотних замін rtM204I/V з rtL180M або без нього разом з додатковими замінами в залишках rtT184, rtS202 або rtM250, або комбінації цих замін із заміною rtI169 або без неї у зворотній транскриптазі ВГВ. Штами, стійкі до ламівудину, що містять rtL180M плюс rtM204V у поєднанні з амінокислотою заміною rtA181C, забезпечували зниження фенотипової чутливості до ентекавіру у 16-122 рази.

Клінічні дослідження

Суб'єкти, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів:

Генотипічні оцінки проводилися на зразках, що підлягали оцінці (>300 копій/мл ДНК ВГВ сироватки) від 562 суб'єктів, які отримували ентекавір протягом до 96 тижнів у дослідженнях, що раніше не отримували інгібітори нуклеозидів (AI463022, AI463027 та дослідження продовження лікування AI463901). До 96-го тижня у 2 суб'єктах ВГВ було виявлено ознаки заміщення амінокислот rtS202G на заміни rtL180M та rtM204V, а в 1 з них спостерігалось вірусологічне відновлення (збільшення $\geq 1 \log_{10}$ вище надира). Крім того, у 3 суб'єктів з вірусним гепатитом В (ВГВ), у яких спостерігався вірусологічний рикошет, були виявлені нові заміни амінокислот у rtM204I/V та rtL80I, rtV173L або rtL180M, що призводило до зниження фенотипічної чутливості до ентекавіру за відсутності змін rtT184, rtS202 або rtM250. Серед суб'єктів, які продовжували лікування понад 48 тижнів, 75% (202/269) мали ДНК ВГВ <300 копій/мл наприкінці дозування (до 96 тижнів).

НВеАg-позитивним (n=243) та НВеАg-негативним (n=39) раніше нелікованим пацієнтам, які не досягли повної відповіді, визначеної дослідженням, до 96 тижнів, було запропоновано продовження лікування ентекавіром у дослідженні з подальшим спостереженням. Повна відповідь для НВеАg-позитивних становила <0,7 МЕq/мл (приблизно 7×10^5 копій/мл) втрата ДНК ВГВ у сироватці крові та НВеАg, а для НВеАg-негативних – <0,7 МЕq/мл нормалізація ДНК ВГВ та АЛТ. Пацієнти отримували 1 мг ентекавіру один раз на день протягом додаткових 144 тижнів. З цих 282 пацієнтів 141 НВеАg-позитивні та 8 НВеАg-негативні взяли участь у довгостроковому дослідженні з подальшим спостереженням та були оцінені на резистентність до ентекавіру. Зі 149 учасників, які взяли участь у дослідженні з перенесенням препарату, 88% (131/149), 92% (137/149) та 92% (137/149) досягли рівня ДНК ВГВ у сироватці крові <300 копій/мл до 144, 192 та 240 тижнів (включаючи кінець дозування) відповідно. При порівнянні генотипів оцінюваних ізолятів з їхніми відповідними вихідними ізолятами не було виявлено нових замін, пов'язаних з резистентністю до ентекавіру. Кумулятивна ймовірність розвитку замін rtT184, rtS202 або rtM250, пов'язаних з резистентністю до ентекавіру (за наявності замін rtL180M та rtM204V) на 48, 96, 144, 192 та 240 тижнях становила 0,2%, 0,5%, 1,2%, 1,2% та 1,2% відповідно.

Суб'єкти, резистентні до ламівудину: Генотипічні оцінки проводилися на оцінюваних зразках від 190 учасників досліджень резистентного до ламівудину ВГВ (AI463026, AI463014, AI463015 та дослідження перенесення препарату AI463901). До 96-го тижня пов'язані з резистентністю заміни амінокислот у rtT184, rtS202 або rtM250, зі змінами rtI169 або без них, за наявності замін амінокислот rtM204I/V з rtL80V, rtV173L/M або rtL180M або без них з'явилися в ВГВ у 22 учасників (22/190=12%), у 16 з яких спостерігався вірусологічний рикошет (збільшення $\geq 1 \log_{10}$ вище надира), а у 4 з яких ніколи не спостерігалось пригнічення <300 копій/мл. У 4 з цих учасників ВГВ спостерігалися заміщення, резистентні до ентекавіру, на початку дослідження та подальші зміни під час лікування ентекавіром. Окрім 22 учасників, у 3 учасників спостерігався вірусологічний рикошет з появою rtM204I/V та rtL80V, rtV173L/M або rtL180M. Для ізолятів від учасників, у яких спостерігався вірусологічний рикошет з



появою заміщень, пов'язаних з резистентністю ($n=19$), медіана зміни значень EC_{50} ентекавіру від референтного рівня становила 19 разів на початку дослідження та 106 разів на момент вірусологічного рикошету. Серед учасників, які продовжували лікування понад 48 тижнів, 40% (31/77) мали ДНК ВГВ <300 копій/мл наприкінці дозування (до 96 тижнів).

Учасникам, резистентним до ламівудину ($n=157$), які не досягли повної відповіді, визначеної дослідженням, до 96 тижня, було запропоновано продовження лікування ентекавіром. Суб'єкти дослідження отримували 1 мг ентекавіру один раз на день протягом додаткових 144 тижнів. З цих учасників 80 учасників взяли участь у довгостроковому дослідженні подальшого спостереження та були оцінені на резистентність до ентекавіру. До 144, 192 та 240 тижнів (включаючи кінець дозування) 34% (27/80), 35% (28/80) та 36% (29/80) відповідно досягли рівня ДНК ВГВ <300 копій/мл. Кумулятивна ймовірність розвитку заміщень $rtT184$, $rtS202$ або $rtM250$, пов'язаних з резистентністю до ентекавіру (за наявності $rtM204I/V$ з замінами $rtL180M$ або без них) на 48, 96, 144, 192 та 240 тижнях становила 6,2%, 15%, 36,3%, 46,6% та 51,5% відповідно. У 6 суб'єктів ВГВ розвинулися заміни амінокислот $rtA181C/G/S/T$ під час прийому ентекавіру, і з них у 4 розвинулися заміни, пов'язані з резистентністю до ентекавіру, в $rtT184$, $rtS202$ або $rtM250$, а 1 мав заміну $rtT184S$ на початку дослідження. З 7 суб'єктів, у яких ВГВ мав заміну $rtA181$ на початку дослідження, 2 також мали заміни в $rtT184$, $rtS202$ або $rtM250$ на початку дослідження, а ще у 2 вони розвинулися під час лікування ентекавіром.

У післяресстраційному інтегрованому аналізі даних про резистентність до ентекавіру з 17 клінічних випробувань фази 2 та 3, заміна $rtA181C$, пов'язана з резистентністю до ентекавіру, була виявлена у 5 з 1461 (0,3%) суб'єкта під час лікування ентекавіром. Цю заміну було виявлено лише за наявності замін $rtL180M$ плюс $rtM204V$, пов'язаних з резистентністю до ламівудину.

Перехресна резистентність

Серед інгібіторів нуклеозидних аналогів ВГВ спостерігалася перехресна резистентність. У клітинних дослідженнях ентекавір мав у 8-30 разів менше пригнічення синтезу ДНК ВГВ для ВГВ, що містить заміни $rtM204I/V$, пов'язані з резистентністю до ламівудину та телбівудину, з $rtL180M$ або без нього, ніж для дикого типу ВГВ. Заміни $rtM204I/V$ з $rtL80I/V$, $rtV173L$ або $rtL180M$ або без них, які пов'язані з резистентністю до ламівудину та телбівудину, також призводять до зниження фенотипічної чутливості до ентекавіру. Ефективність ентекавіру проти ВГВ, що містить заміни, пов'язані з резистентністю до адефовіру, не була встановлена в клінічних дослідженнях. Ізоляти ВГВ від пацієнтів, резистентних до ламівудину, які не пройшли терапію ентекавіром, були чутливими в клітинній культурі до адефовіру, але залишалися резистентними до ламівудину. Рекомбінантні геноми ВГВ, що кодують заміни, пов'язані з резистентністю до адефовіру, в $rtA181V$ або $rtN236T$, мали 1,1- або 0,3-кратні зміни чутливості до ентекавіру в культурі клітин відповідно.

Результати у дорослих

Через 48 тижнів

Безпеку та ефективність ентекавіру у дорослих оцінювали у трьох активно контрольованих дослідженнях фази 3. У цих дослідженнях взяли участь 1633 суб'єкти віком від 16 років із хронічною інфекцією вірусу гепатиту В (HBsAg-позитивний результат у сироватці крові протягом щонайменше 6 місяців), що супроводжувалося ознаками реплікації вірусу (виявлена ДНК ВГВ у сироватці крові, виміряна за допомогою гібридизації $bDNA$ або ПЛР-аналізу). У суб'єктів спостерігалася стійке підвищення рівня АЛТ щонайменше в 1,3 раза від верхньої

КАРАБАНОВ О.В.



межі норми та хронічне запалення при біопсії печінки, сумісне з діагнозом хронічного вірусного гепатиту. Безпеку та ефективність ентекавіру також оцінювали в дослідженні 191 суб'єкта, інфікованого ВГВ, з декомпенсованим захворюванням печінки, та в дослідженні 68 суб'єктів, коінфікованих ВГВ та ВІЛ.

Суб'єкти з компенсованим захворюванням печінки, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів

з HBeAg-позитивним результатом: дослідження AI463022 було багатонаціональним, рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням ентекавіру 0,5 мг один раз на день порівняно з ламівудином 100 мг один раз на день протягом щонайменше 52 тижнів у 709 (з 715 рандомізованих) суб'єктів з хронічною інфекцією вірусу гепатиту В, компенсованим захворюванням печінки та виявленим HBeAg, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів. Середній вік суб'єктів становив 35 років, 75% були чоловіками, 57% були азіатами, 40% були європеїдами, а 13% раніше отримували інтерферон-α. На початку дослідження середній показник некрозапального аналізу за шкалою Кноделла становив 7,8, середній рівень ДНК ВГВ у сироватці крові, виміряний за допомогою аналізу Roche COBAS Amplicor® PCR, становив 9,66 log10 копій/мл, а середній рівень АЛТ у сироватці крові становив 143 U/L. Парні, адекватні зразки біопсії печінки були доступні для 89% учасників.

з HBeAg-негативним результатом (анти-HBe-позитивний/ВГВ ДНК-позитивний): Дослідження AI463027 було багатонаціональним, рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням ентекавіру 0,5 мг один раз на день проти ламівудину 100 мг один раз на день протягом щонайменше 52 тижнів у 638 (з 648 рандомізованих) учасників з HBeAg-негативною (HBeAb-позитивною) хронічною інфекцією вірусу гепатиту В та компенсованим захворюванням печінки, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів. Середній вік учасників становив 44 роки, 76% були чоловіками, 39% були азіатами, 58% були європеїдами, а 13% раніше отримували інтерферон-α. На початку дослідження середній рівень некрозапальної шкали за шкалою Кноделла становив 7,8, середній рівень ДНК ВГВ у сироватці крові, виміряний за допомогою ПЛР-аналізу Roche COBAS Amplicor, становив 7,58 log10 копій/мл, а середній рівень АЛТ у сироватці крові становив 142 одиниці/л. Парні, адекватні зразки біопсії печінки були доступні для 88% учасників дослідження.

У дослідженнях AI463022 та AI463027 ентекавір перевершував ламівудин за первинною кінцевою точкою ефективності – гістологічного покращення, що визначалося як зниження на 2 бали або більше за шкалою Кноделла про некрозапальну діагностику без погіршення шкали фіброзу Кноделла на 48-му тижні, а також за вторинними показниками ефективності – зниженням вірусного навантаження та нормалізацією АЛТ. Гістологічне покращення та зміна шкали фіброзу Ishak наведено в таблиці 9. Вибрані вірусологічні, біохімічні та серологічні показники результатів наведено в таблиці 10.

Таблиця 9: Гістологічне покращення та зміна показника фіброзу за шкалою Ishak на 48-му тижні у пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів, у дослідженнях AI463022 та AI463027

	Дослідження AI463022 (HBeAg-позитивний)		Дослідження AI463027 (HBeAg-негативний)	
	Ентекавір 0,5 мг n=314 ^a	Ламівудин 100 мг n=314 ^a	Ентекавір 0,5 мг n=296 ^a	Ламівудин 100 мг n=287 ^a
Гістологічне покращення (шкала Кноделла)				
Покращення ^b	72%	62%	70%	61%
Без покращення	21%	24%	19%	26%
Шкала фіброзу Ishak				

КАРАБАНОВ О.В.



Покращення ^c	39%	35%	36%	38%
Без змін	46%	40%	41%	34%
Погіршення ^c	8%	10%	12%	15%
Відсутня біопсія на 48-му тижні	7%	14%	10%	13%

^a Суб'єкти з оцінюваною базовою гістологією (базовий показник некрозапального процесу за шкалою Кноделла ≥ 2).

^b Зниження показника некрозапального процесу за шкалою Кноделла на ≥ 2 бали від базового рівня без погіршення показника фіброзу за шкалою Кноделла.

^c Для показника фіброзу за шкалою Ishak покращення = зниження на ≥ 1 бал від базового рівня, а погіршення = збільшення на ≥ 1 бал від базового рівня.

Таблиця 10: Вибрані вірусологічні, біохімічні та серологічні кінцеві точки на 48-му тижні у пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів, у дослідженнях AI463022 та AI463027

	Дослідження AI463022 (HBeAg-позитивний)		Дослідження AI463027 (HBeAg-негативний)	
	Ентекавір 0,5 мг n=354	Ламівудин 100 мг n=355	Ентекавір 0,5 мг n=325	Ламівудин 100 мг n=313
ДНК ВГВ ^a				
Частка, що не виявляється (<300 копій/мл)	67%	36%	90%	72%
Середня зміна від початкового рівня (log10 копій/мл)	-6.86	-5.39	-5.04	-4.53
Нормалізація АЛТ ($\leq 1 \times$ ВМН)	68%	60%	78%	71%
Сероконверсія HBeAg	21%	18%	Не	Не
			застосовно	застосовно

^a ПЛР-аналіз Roche COBAS Amplicor [нижня межа кількісного визначення (LLOQ) = 300 копій/мл].

Гістологічне покращення не залежало від вихідних рівнів ДНК ВГВ або АЛТ.

Суб'єкти, резистентні до ламівудину, з компенсованим захворюванням печінки

Дослідження AI463026 було багатонаціональним, рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням ентекавіру у 286 (з 293 рандомізованих) суб'єктів з хронічною інфекцією вірусу гепатиту В, резистентною до ламівудину, та компенсованим захворюванням печінки. Суб'єкти, які отримували ламівудин на момент початку дослідження, або переходили на ентекавір 1 мг один раз на день (без періоду вимивання чи перекриття), або продовжували прийом ламівудину 100 мг протягом щонайменше 52 тижнів. Середній вік суб'єктів становив 39 років, 76% були чоловіками, 37% були азіатами, 62% були європеїдами, а 52% раніше отримували інтерферон- α . Середня тривалість попередньої терапії ламівудином становила 2,7 року, а у 85% пацієнтів на початку дослідження спостерігалися заміщення резистентності до ламівудину за результатами дослідницького лінійного зондового аналізу. На початку дослідження середній рівень некрозапальної ДНК за шкалою Кноделла становив 6,5, середній рівень ДНК ВГВ у сироватці крові, вимірний за допомогою ПЛР-аналізу Roche COBAS Amplicor, становив 9,36 log10 копій/мл, а середній рівень АЛТ у сироватці крові становив 128 Од/л. Парні, адекватні зразки біопсії печінки були доступні для 87% пацієнтів.

КАРАБАНОВ



Ентекавір перевершував ламівудин за первинною кінцевою точкою гістологічного покращення (використовуючи шкалу Кноделла на 48-му тижні). Ці результати та зміни в шкалі фіброзу наведено в таблиці 11. У таблиці 12 наведено вибрані вірусологічні, біохімічні та серологічні кінцеві точки.

Таблиця 11: Гістологічне покращення та зміна показника фіброзу за шкалою Ішака на 48-му тижні у пацієнтів, резистентних до ламівудину, у дослідженні AI463026

	Ентекавір 1 мг n=124 ^a	Ламівудин 100 мг n=116 ^a
Histologic Improvement (Knodell Scores)		
Improvement ^b	55%	28%
No improvement	34%	57%
Ishak Fibrosis Score		
Improvement ^c	34%	16%
No change	44%	42%
Worsening ^c	11%	26%
Missing Week 48 biopsy	11%	16%

^a Суб'єкти з оцінюваною базовою гістологією (базовий показник некрозапального процесу за шкалою Кноделла ≥ 2).

^b Зниження показника некрозапального процесу за шкалою Кноделла на ≥ 2 бали від базового рівня без погіршення показника фіброзу за шкалою Кноделла.

^c Для показника фіброзу за шкалою Ishak покращення = зниження на ≥ 1 бал від базового рівня, а погіршення = збільшення на ≥ 1 бал від базового рівня.

Таблиця 12: Вибрані вірусологічні, біохімічні та серологічні кінцеві точки на 48-му тижні у пацієнтів, резистентних до ламівудину, у дослідженні AI463026

	Ентекавір 1 мг n=141	Ламівудин 100 мг n=145
ДНК ВГВ^a		
Частка, що не виявляється (<300 копій/мл)	19%	1%
Середня зміна від початкового рівня (log10 копій/мл)	-5.11	-0.48
Нормалізація АЛТ (≤ 1 x ВМН)	61%	15%
Сероконверсія HBeAg	8%	3%

^a ПЛР-аналіз Roche COBAS Amplicor (LLOQ = 300 копій/мл).

Гістологічне покращення не залежало від початкових рівнів ДНК ВГВ або АЛТ.

Суб'єкти з декомпенсованою хворобою печінки

Дослідження AI463048 було рандомізованим відкритим дослідженням ентекавіру 1 мг один раз на день проти адефовіру дипівоксилу 10 мг один раз на день у 191 (зі 195 рандомізованих) дорослих суб'єктів з HBeAg-позитивною або негативною хронічною ВГВ-інфекцією та ознаками печінкової декомпенсації, що визначалася як бал за шкалою Чайлд-Тюркотт-П'ю (СТР) 7 або вище. Суб'єкти або раніше не отримували лікування ВГВ, або отримували лікування раніше, переважно ламівудином або інтерфероном- α .

КАРАБАНОВ О.В.



У дослідженні AI463048 100 суб'єктів були рандомізовані для лікування ентекавіром, а 91 суб'єкт - для лікування адефовіру дипівоксилем. Двоє суб'єктів, рандомізованих для лікування адефовіру дипівоксилем, фактично отримували лікування ентекавіром протягом усього дослідження. Середній вік учасників становив 52 роки, 74% були чоловіками, 54% були азіатами, 33% були європеїдами та 5% були чорношкірими/афроамериканцями. На початку дослідження середній рівень ДНК ВГВ у сироватці крові за даними ПЛР становив 7,83 log₁₀ копій/мл, а середній рівень АЛТ – 100 Од/л; 54% учасників були HBeAg-позитивними; 35% мали генотипові ознаки резистентності до ламівудину. Середній бал за шкалою СТР на початку дослідження становив 8,6. Результати для вибраних кінцевих точок дослідження на 48-му тижні наведено в таблиці 13.

Таблиця 13: Вибрані кінцеві точки на 48-му тижні, пацієнти з декомпенсованою хворобою печінки, дослідження AI463048

	Ентекавір 1 мг n=100 ^a	Адефовіру дипівоксил 10 мг n=91 ^a
ДНК ВГВ ^b		
Частка, що не виявляється (<300 копій/мл)	57%	20%
Стабільний або покращений показник СТР ^c	61%	67%
Втрата HBeAg	5%	0
Нормалізація АЛТ ($\leq 1 \times \text{ВМН}$) ^d	49/78 (63%)	33/71 (46%)

a Кінцеві точки аналізували за методом наміру лікувати (ІТТ), пацієнти отримували лікування як рандомізовані.

b ПЛР-аналіз Roche COBAS Amplicor (LLOQ = 300 копій/мл).

c Визначається як зниження або відсутність змін показника СТР від початкового рівня.

d Знаменник – пацієнти з аномальними значеннями на початку дослідження.

ВМН = верхня межа норми.

Гістологічне покращення не залежало від вихідних рівнів ДНК ВГВ або АЛТ.

Суб'єкти, коінфіковані ВІЛ та ВГВ

Дослідження AI463038 було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням ентекавіру проти плацебо за участю 68 суб'єктів, коінфікованих ВІЛ та ВГВ, у яких спостерігався рецидив віремії ВГВ під час отримання режиму високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), що містить ламівудин. Суб'єкти продовжували свій режим ВААРТ, що містить ламівудин (ламівудин у дозі 300 мг/день), і їм було призначено додавати або ентекавір 1 мг один раз на день (51 суб'єкт), або плацебо (17 суб'єктів) протягом 24 тижнів, після чого тривала відкрита фаза дослідження ще 24 тижні, протягом якої всі суб'єкти отримували ентекавір. На початку дослідження середній рівень ДНК ВГВ у сироватці крові за даними ПЛР становив 9,13 log₁₀ копій/мл. Дев'яносто дев'ять відсотків суб'єктів були HBeAg-позитивними на початку дослідження, із середнім рівнем АЛТ 71,5 U/л. Медіанний рівень РНК ВІЛ залишався стабільним на рівні приблизно 2 log₁₀ копій/мл протягом 24 тижнів сліпої терапії. Вірусологічні та біохімічні кінцеві точки на 24-му тижні наведено в таблиці 14. Дані щодо пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які не отримували попередньої терапії ламівудинем, відсутні. Ентекавір не оцінювався у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які одночасно не отримували ефективного лікування ВІЛ.

КАРАБАНОВ О.В.



Таблиця 14: Вірусологічні та біохімічні кінцеві точки на 24-му тижні, дослідження АІ463038

	Ентекавір 1 мг ^a	Плацебо ^a
	n=51	n=17
ДНК ВГВ ^b		
Частка, що не виявляється (<300 копій/мл)	6%	0
Середня зміна від початкового рівня (log ₁₀ копій/мл)	-3.65	+0.11
Нормалізація АЛТ (≤1 x ВМН)	34% ^c	8% ^c

a Усі учасники також отримували режим ВААРТ, що містить ламівудин.

b ПЛР-аналіз Roche COBAS Amplicor (LLOQ = 300 копій/мл).

c Відсоток учасників з аномальним рівнем АЛТ (>1 x ВМН) на початку дослідження, які досягли нормалізації АЛТ (n=35 для ентекавіру та n=12 для плацебо).

У учасників, яким спочатку призначили ентекавір, наприкінці відкритої фази (48-й тиждень), у 8% учасників рівень ДНК НВВ був <300 копій/мл за даними ПЛР, середня зміна від початкового рівня ДНК НВВ за даними ПЛР становила -4,2 log₁₀ копій/мл, а у 37% учасників з аномальним рівнем АЛТ на початку дослідження спостерігалася нормалізація АЛТ (≤1 x ВМН).

Після 48 тижнів

Оптимальна тривалість терапії ентекавіром невідома. Згідно з критеріями, встановленими протоколом, у клінічних дослідженнях фази 3, учасники припинили лікування ентекавіром або ламівудином через 52 тижні відповідно до визначення відповіді на основі вірусологічної супресії НВВ (<0,7 МЕq/мл за допомогою аналізу bDNA) та втрати НВеАg (у НВеАg-позитивних учасників) або АЛТ <1,25 x ВМН (у НВеАg-негативних учасників) на 48-му тижні. Суб'єкти, які досягли вірусологічної супресії, але не мали серологічної відповіді (НВеАg-позитивний) або не досягли АЛТ <1,25 x ВМН (НВеАg-негативний), продовжували сліпе дозування протягом 96 тижнів або до досягнення критеріїв відповіді. Ці рекомендації щодо ведення учасників, визначені протоколом, не призначені для використання в клінічній практиці.

Суб'єкти, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів

Серед НВеАg-позитивних суб'єктів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів (дослідження АІ463022), 243 (69%) суб'єкти, які отримували ентекавір, та 164 (46%) суб'єкти, які отримували ламівудин, продовжували сліпе лікування до 96 тижнів. З тих, хто продовжував сліпе лікування у 2-му році, 180 (74%) суб'єктів, які отримували ентекавір, та 60 (37%) суб'єктів, які отримували ламівудин, досягли рівня ДНК ВГВ <300 копій/мл за допомогою ПЛР наприкінці дозування (до 96 тижнів). 193 (79%) суб'єкти, які отримували ентекавір, досягли рівня АЛТ ≤1 x ВМН порівняно зі 112 (68%) суб'єктами, які отримували ламівудин, а сероконверсія НВеАg відбулася у 26 (11%) суб'єктів, які отримували ентекавір, та 20 (12%) суб'єктів, які отримували ламівудин.

Серед пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів та мали позитивний результат на НВеАg, 74 (21%) пацієнтів, які отримували ентекавір, та 67 (19%) пацієнтів, які отримували ламівудин, досягли визначення відповіді на 48-му тижні, припинили прийом досліджуваних препаратів та спостерігалися протягом 24 тижнів після лікування. Серед пацієнтів, які відповіли на ентекавір, 26 (35%) пацієнтів мали ДНК ВГВ <300 копій/мл, 55 (74%) пацієнтів мали АЛТ ≤1 x ВМН, а 56 (76%) пацієнтів зберегли сероконверсію НВеАg наприкінці спостереження. Серед

КАРАБАНОВ О.В.



пацієнтів, які відповіли на ламівудин, 20 (30%) пацієнтів мали ДНК ВГВ <300 копій/мл, 41 (61%) пацієнт мав АЛТ ≤ 1 x ВМН, а 47 (70%) пацієнтів зберегли сероконверсію НВеАg наприкінці спостереження. Серед пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів та були НВеАg-негативними (дослідження АІ463027), 26 (8%) пацієнтів, які отримували ентекавір, та 28 (9%) пацієнтів, які отримували ламівудин, продовжували сліпе лікування до 96 тижнів. У цій невеликій когорті, яка продовжувала лікування у 2-му році, 22 пацієнти, які отримували ентекавір, та 16 пацієнтів, які отримували ламівудин, мали ДНК НВV <300 копій/мл за допомогою ПЛР, а 7 та 6 пацієнтів відповідно мали АЛТ ≤ 1 x ВМН наприкінці дозування (до 96 тижнів).

Серед пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів та були НВеАg-негативними, 275 (85%) пацієнтів, які отримували ентекавір, та 245 (78%) пацієнтів, які отримували ламівудин, відповідали визначенню відповіді на 48-му тижні, припинили прийом досліджуваних препаратів та перебували під спостереженням після лікування протягом 24 тижнів. У цій когорті дуже мало учасників у кожній групі лікування мали ДНК НВV <300 копій/мл за ПЛР наприкінці спостереження. Наприкінці спостереження 126 (46%) учасників групи ентекавіру та 84 (34%) учасників групи ламівудин мали АЛТ ≤ 1 x ВМН.

Суб'єкти, резистентні до ламівудину

Серед суб'єктів, резистентних до ламівудину (дослідження АІ463026), 77 (55%) суб'єктів, які отримували ентекавір, та 3 (2%) суб'єкти, які отримували ламівудин, продовжували сліпе лікування до 96 тижнів. У цій когорті суб'єктів, які отримували ентекавір, 31 (40%) суб'єкт досягли рівня ДНК ВГВ <300 копій/мл, 62 (81%) суб'єкти мали АЛТ ≤ 1 x ВМН, а 8 (10%) суб'єктів продемонстрували сероконверсію НВеАg наприкінці дозування.

Результати у дітей

Фармакокінетика, безпека та протівірусна активність ентекавіру у дітей були спочатку оцінені в дослідженні АІ463028. Двадцять чотири НВеАg-позитивні дітини віком від 2 до 18 років з компенсованою хронічною інфекцією вірусу гепатиту В та підвищеним рівнем АЛТ, які раніше не отримували лікування, та 19 дітей віком від 2 до 18 років з компенсованою хронічною інфекцією вірусу гепатиту В та підвищеним рівнем АЛТ отримували ентекавір у дозі 0,015 мг/кг (до 0,5 мг) або 0,03 мг/кг (до 1 мг) один раз на день. П'ятдесят вісім відсотків (14/24) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 47% (9/19) пацієнтів, які раніше отримували ламівудин, досягли рівня ДНК ВГВ <50 МО/мл на 48-му тижні, а АЛТ нормалізувалася у 83% (20/24) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 95% (18/19) пацієнтів, які раніше отримували ламівудин.

Безпека та протівірусна ефективність були підтверджені в дослідженні АІ463189 ентекавіру серед 180 дітей віком від 2 до 18 років, які раніше не отримували лікування інгібіторами нуклеозидів, з НВеАg-позитивною хронічною інфекцією гепатиту В, компенсованим захворюванням печінки та підвищеним рівнем АЛТ. Суб'єктів було рандомізовано у співвідношенні 2:1 для отримання сліпого лікування ентекавіром 0,015 мг/кг до 0,5 мг/день (N=120) або плацебо (N=60). Рандомізацію було стратифіковано за віковими групами (від 2 до 6 років; від 6 до 12 років; та від 12 до <18 років). Базові демографічні показники та характеристики захворювання на НВV були порівнянними між двома групами лікування та між віковими когортами. На момент початку дослідження середній рівень ДНК НВV становив 8,1 log₁₀ МО/мл, а середній рівень АЛТ – 103 Од/л. Первинною кінцевою точкою ефективності була сукупність сероконверсії НВеАg та рівня ДНК НВV у сироватці крові <50 МО/мл на 48-му тижні, оцінених у перших 123 учасників, які досягли 48 тижнів сліпого лікування. Двадцять чотири відсотки (20/82) учасників групи, що отримувала ентекавір, та 2% (1/41) учасників групи, що отримувала плацебо, досягли первинної кінцевої точки. Сорок шість відсотків (38/82) учасників групи, що отримувала ентекавір, та 2% (1/41) учасників групи, що отримувала плацебо, досягли рівня ДНК НВV <50 МО/мл на 48-му тижні. Нормалізація АЛТ відбулася у 67% (55/82) учасників групи, що отримувала ентекавір, та 22% (9/41) учасників групи, що отримувала плацебо; у 24% (20/82) учасників групи, що

КАРАБАНОВ О.В.



отримувала ентекавір, та 12% (5/41) учасників групи, що отримувала плацебо, спостерігалася сероконверсія HBeAg.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику ентекавіру при одноразовому та багаторазовому застосуванні оцінювали у здорових осіб та осіб із хронічною інфекцією вірусу гепатиту В.

Абсорбція

Після перорального застосування здоровим особам пікова концентрація ентекавіру в плазмі крові досягалася між 0,5 та 1,5 годинами. Після багаторазового щоденного прийому доз від 0,1 до 1 мг, C_{max} та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) у стаціонарному стані збільшувалися пропорційно дозі. Стаціонарний стан досягався через 6–10 днів одноразового щоденного прийому з приблизно 2-кратним накопиченням. Для пероральної дози 0,5 мг C_{max} у стаціонарному стані становила 4,2 нг/мл, а мінімальна концентрація у плазмі (C_{trough}) становила 0,3 нг/мл. Для пероральної дози 1 мг C_{max} становила 8,2 нг/мл, а C_{trough} – 0,5 нг/мл.

Вплив їжі на пероральне всмоктування: пероральне застосування 0,5 мг ентекавіру зі стандартною їжею з високим вмістом жиру (945 ккал, 54,6 г жиру) або легкою їжею (379 ккал, 8,2 г жиру) призвело до затримки всмоктування (від 1 до 1,5 годин після прийому їжі проти 0,75 годин після прийому голоду), зниження C_{max} на 44% до 46% та зниження AUC на 18% до 20%.

Розподіл

Виходячи з фармакокінетичного профілю ентекавіру після перорального прийому, розрахунковий видимий об'єм розподілу перевищує загальну кількість води в організмі, що свідчить про те, що ентекавір екстенсивно розподіляється в тканинах.

Зв'язування ентекавіру з білками сироватки крові людини *in vitro* становило приблизно 13%.

Метаболізм та виведення

Після введення ¹⁴C-ентекавіру людям та щурам не спостерігалася окислювальних або ацетильованих метаболітів. Спостерігалася незначна кількість метаболітів фази II (глюкуронідних та сульфатних кон'югатів). Ентекавір не є субстратом, інгібітором або індуктором ферментної системи цитохрому P450 (CYP450). Після досягнення пікової концентрації концентрація ентекавіру в плазмі знижувалася двоєкспоненціально з кінцевим періодом напіввиведення приблизно від 128 до 149 годин. Спостережуваний індекс накопичення препарату приблизно в 2 рази збільшується при одноразовому дозуванні на день, що свідчить про ефективний період напіввиведення приблизно 24 години.

Ентекавір переважно виводиться нирками, при цьому виведення незміненого препарату з сечею у стаціонарному стані коливається від 62% до 73% від введеної дози. Нирковий кліренс не залежить від дози та коливається від 360 до 471 мл/хв, що свідчить про те, що ентекавір піддається як клубочковій фільтрації, так і канальцевій секреції.

Спеціальні групи населення

Стать: Немає суттєвих гендерних відмінностей у фармакокінетиці ентекавіру.

Раса: Немає суттєвих расових відмінностей у фармакокінетиці ентекавіру.

Особи похилого віку: Вплив віку на фармакокінетику ентекавіру оцінювали після прийому одноразової пероральної дози 1 мг здоровим молодим та літнім добровольцям. AUC ентекавіру був на 29,3% більшим у літніх людей порівняно з молодими людьми. Різниця в експозиції між літніми та молодими людьми, найімовірніше, пояснюється відмінностями у функції нирок. Коригування дози ентекавіру має базуватися на функції нирок пацієнта, а не на віці.



КАБАНОВ О.В.

Педіатрія: Фармакокінетику ентекавіру в стаціонарному стані оцінювали у дітей віком від 2 до 18 років з компенсованим захворюванням печінки, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів та раніше не отримували ламівудин. Результати наведено в таблиці 7. Експозиція ентекавіру серед пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори нуклеозидів, була подібною до експозиції, досягнутої у дорослих, які отримували дозу 0,5 мг один раз на день. Експозиція ентекавіру у пацієнтів, які отримували ламівудин, була подібною до експозиції, досягнутої у дорослих, які отримували дозу 1 мг один раз на день.

	Особи, які раніше не отримували інгібіторів нуклеозидів а n=24	Особи, що вже лікувалися ламівудином^b n=19
C_{max} (нг/мл)	6.31	14.48
(CV%)	(30)	(31)
$AUC_{(0-24)}$ (нг•год/мл)	18.33	38.58
(CV%)	(27)	(26)
C_{min} (нг/мл)	0.28	0.47
(CV%)	(22)	(23)

^a Суб'єкти отримували один раз на день дози 0,015 мг/кг до максимальної 0,5 мг.

^b Суб'єкти отримували один раз на день дози 0,030 мг/кг до максимальної 1 мг.

Порушення функції нирок: Фармакокінетику ентекавіру після одноразового прийому 1 мг вивчали у суб'єктів (без хронічної інфекції вірусу гепатиту В) з вибраними ступенями порушення функції нирок, включаючи суб'єктів, чие порушення функції нирок лікували за допомогою гемодіалізу або безперервного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД). Результати наведено в таблиці 8.

Таблиця 8: Фармакокінетичні параметри у пацієнтів з окремими ступенями порушення функції нирок

	Група з нирковою функцією					
	Базовий кліренс креатиніну (мл/хв)					
	Неушкоджений >80 n=6	Незначно уражений >50 to ≤80 n=6	Помірний 30 to 50 n=6	Гострий <30 n=6	Важкий Керується за допомогою гемодіалізу^a n=6	Важкий Керований за допомогою ПАПД n=4
C_{max} (нг/мл)	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
(CV%)	(30.7)	(37.2)	(22.7)	(33.8)	(56.4)	(29.7)
$AUC_{(0-T)}$ (нг•год/мл)	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
(CV)	(25.6)	(22.8)	(22.7)	(31.5)	(28.4)	(11.6)
CLR (мл/хв)	383.2	197.9	135.6	40.3	NA	NA
(SD)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)		
CLT/F	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7

КАРАБАНОВ О.В.



(мл/хв)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)
(SD)						

^a Дозування одразу після гемодіалізу.

CLR = нирковий кліренс; CLT/F = видимий пероральний кліренс.

Після одноразового прийому ентекавіру в дозі 1 мг, введеного за 2 години до сеансу гемодіалізу, гемодіаліз видалив приблизно 13% дози ентекавіру протягом 4 годин. CAPD видалив приблизно 0,3% дози протягом 7 днів.

Порушення функції печінки: Фармакокінетику ентекавіру після одноразового прийому 1 мг вивчали у дорослих пацієнтів (без хронічної інфекції вірусу гепатиту В) з помірним або тяжким порушенням функції печінки (клас В або С за шкалою Чайлда-Тюркотта-П'ю). Фармакокінетика ентекавіру була подібною у пацієнтів з порушенням функції печінки та здорових осіб контрольної групи; тому корекція дози ентекавіру для пацієнтів з порушенням функції печінки не рекомендується. Фармакокінетика ентекавіру не вивчалася у дітей з порушенням функції печінки.

Після трансплантації печінки: Дані щодо безпеки та ефективності ентекавіру у реципієнтів печінки обмежені. У невеликому пілотному дослідженні застосування ентекавіру у реципієнтів трансплантата печінки, інфікованих HBV, які отримували стабільну дозу циклоспорину А (n=5) або такролімусу (n=4), експозиція ентекавіру була приблизно в 2 рази більшою, ніж у здорових осіб з нормальною функцією нирок. Зміна функції нирок сприяла збільшенню експозиції ентекавіру у цих осіб. Потенціал фармакокінетичної взаємодії між ентекавіром та циклоспорином А або такролімусом офіційно не оцінювався.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенез

Довгострокові дослідження канцерогенності ентекавіру при пероральному застосуванні на мишах та щурах проводилися при експозиціях, що приблизно в 42 рази (миші) та в 35 разів (щури) перевищували експозиції, що спостерігалися у людей при найвищій рекомендованій дозі 1 мг/день. У дослідженнях на мишах та щурах ентекавір мав позитивні канцерогенні результати. Невідомо, наскільки прогностичними можуть бути результати досліджень канцерогенності на гризунах для людей.

У мишей кількість аденом легень у самців та самок збільшувалася при експозиціях, що в 3 та 40 разів перевищували експозиції у людей. Кількість карцином легень як у самців, так і у самок мишей збільшувалася при експозиціях, що в 40 разів перевищували експозиції у людей. Комбіновані аденоми та карциноми легень збільшувалися у самців мишей при експозиціях, що в 3 рази перевищували експозиції у людей, та у самок мишей при експозиціях, що в 40 разів перевищували експозиції у людей. Розвитку пухлини передувала проліферація пневмоцитів у легенях, чого не спостерігалось у щурів, собак або мавп, яким вводили ентекавір, що підтверджує висновок про те, що пухлини легень у мишей можуть бути видоспецифічним явищем. Гепатоцелюлярна карцинома збільшувалася у самців, а комбіновані аденоми та карциноми печінки також збільшувалися при експозиціях, що в 42 рази перевищували експозиції у людей. Судинні пухлини у самок мишей (гемангіоми яєчників та матки та гемангіосаркоми селезінки) збільшувалися при експозиціях, що в 40 разів перевищували експозиції у людей. У щурів

КАРАБАНОВ О.В.



кількість гепатоцелюлярних аденом у самок збільшувалася при експозиціях, у 24 рази перевищуючих експозиції у людей; комбіновані аденоми та карциноми також збільшувалися у самок при експозиціях, у 24 рази перевищуючих експозиції у людей. Гліоми мозку індукувалися як у самців, так і у самок при експозиціях, у 35 та 24 рази перевищуючих експозицію у людей. Фіброми шкіри індукувалися у самок при експозиціях, у 4 рази перевищуючих експозицію у людей.

Мутагенез

Ентекавір був кластогенним для культур лімфоцитів людини. Ентекавір не був мутагенним у дослідженні зворотних мутацій бактерій Еймса з використанням штамів *S. typhimurium* та *E. coli* за наявності або відсутності метаболічної активації, дослідженні генних мутацій клітин ссавців та дослідженні трансформації з ембріональними клітинами сирійського хом'яка. Ентекавір також мав негативний результат у дослідженні перорального мікроядерного дослідження та дослідженні перорального репараційного дослідження ДНК у щурів.

Порушення фертильності

У дослідженнях репродуктивної токсикології, в яких тваринам вводили ентекавір у дозі до 30 мг/кг протягом періоду до 4 тижнів, не було виявлено жодних ознак порушення фертильності у самців або самок щурів при системній експозиції, що більш ніж у 90 разів перевищувала ту, що досягається у людей при найвищій рекомендованій дозі 1 мг/день. У дослідженнях токсикології на гризунах та собаках спостерігалася дегенерація сім'яних каналців при експозиції, що в 35 разів або більше перевищувала ту, що досягається у людей. У мавп не було виявлено жодних змін у ячках.

Ентекавір вводили перорально вагітним щурам (у дозі 2, 20 та 200 мг/кг на день) та кроликам (у дозі 1, 4 та 16 мг/кг на день) під час органогенезу (на 6-15 день вагітності [щури] та 6-18 день вагітності [кролики]). У щурів спостерігалася ембріофетальна токсичність, включаючи постімплантаційну втрату, резорбцію, вад розвитку хвоста та хребців, варіації скелета, включаючи знижену осифікацію (хребці, грудинні кістки та фаланги кистей) та додаткові поперекові хребці та ребра, а також менша маса тіла плода, при системній експозиції (AUC), що в 3100 разів перевищувала експозицію у людей при MRHD. Також спостерігалася токсичність у матері при цьому рівні дози. У кроликів спостерігалася ембріофетальна токсичність, включаючи постімплантаційну втрату, резорбцію та варіації скелета, включаючи знижену осифікацію (під'язикова кістка) та збільшення частоти виникнення 13-го ребра, при системній експозиції (AUC), що в 883 рази перевищувала експозицію у людей при MRHD. Не було виявлено жодних ознак ембріофетальної токсичності, коли вагітні тварини отримували ентекавір перорально в дозі, що 28 (щури) та 212 (кролики) разів перевищувала експозицію у людей (AUC) при MRHD. У дослідженні пре/постнатального розвитку ентекавір вводили перорально вагітним щурам у дозах 0,3, 3 та 30 мг/кг на добу з 6-го дня вагітності до 20-го дня лактації/післяпологового періоду. Жодних побічних ефектів на потомство не спостерігалася при застосуванні найвищої оціненої дози, що призвело до експозиції (AUC), що більш ніж у 94 рази перевищувала експозицію у людей при максимально допустимій дозі для людей з підвищеним ризиком (MRHD).

Ентекавір виділявся в молоко щурів у період лактації після одноразового перорального прийому 10 мг/кг на 7-й день лактації. Концентрація ентекавіру в молоці становила приблизно 25% від концентрації в материнській плазмі (на основі AUC).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки:

Лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат.

КАРАБАНОВ О.В.



Плівкова оболонка:

Гіпромелоза, титану діоксид та поліетиленгліколь.

6.2 Несумісність

Не застосовується

6.3 Термін придатності

Будь ласка, дивіться зовнішню упаковку для отримання інформації про дату закінчення терміну придатності.

6.4 Особливі запобіжні заходи щодо зберігання

Зберігати при температурі не вище 25°C.

6.5 Вид та вміст упаковки

По 30 в пластиковому контейнері.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

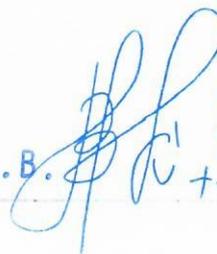
7. ВИРОБНИК

Ауробіндо Фарма Лімітед,

Юніт – VII, СЕЗ, ТСПК, Плот № S1,
Сурвей №: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P та 458/P,
Грін Індастріал Парк, Полепаллі Віладж,
Джедчерла Мандал, Махабубнагар Дістрікт,
штат Телангана, ІНДІЯ

8. ДАТА ПІДГОТОВКИ ТЕКСТУ: Вересень 2025 р.

КАРАБАНОВ О.В.



**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ ДЛЯ ПАЦІЄНТА
ЕНТЕКАВІР ТАБЛЕТКИ Ф.США 0,5 МГ та 1 МГ**

Уважно прочитайте цей листок-вкладиш перед тим, як почати приймати цей лікарський засіб, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати його знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначено лише для вас. Не передавайте його іншим. Це може зашкодити їм, навіть якщо їхні симптоми схожі на ваші.
- Якщо у вас виникнуть побічні ефекти, повідомте про це лікаря або фармацевта. Це стосується будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цьому листку-вкладиші (див. розділ 4).

Що міститься в цій інструкції

1. Що таке Ентекавір Таблетки і для чого вони застосовуються
2. Що потрібно знати перед прийомом Ентекавір Таблеток
3. Як приймати Ентекавір Таблетки
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Ентекавір Таблетки
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Ентекавір Таблетки і для чого вони застосовуються

Ентекавір таблетки — це лікарський засіб за рецептом, який застосовується для лікування хронічної інфекції вірусу гепатиту В (HBV) у дорослих та дітей віком від 2 років з активним захворюванням печінки.

- Ентекавір таблетки не лікують ВГВ повністю.
- Ентекавір таблетки можуть зменшувати кількість вірусу ВГВ в організмі.
- Ентекавір таблетки можуть зменшувати здатність вірусу ВГВ розмножуватися та інфікувати нові клітини печінки.
- Ентекавір таблетки можуть покращувати стан вашої печінки.
- Невідомо, чи зменшують Ентекавір таблетки ризик розвитку раку печінки або цирозу, які можуть бути спричинені хронічною інфекцією ВГВ.
- Невідомо, чи є Ентекавір таблетки безпечними та ефективними для дітей віком до 2 років.

КАРАБАНОВ О.В.



Про що слід повідомити лікаря перед прийомом Ентекавір Таблеток

Перед тим як приймати Ентекавір таблетки, повідомте свого лікаря, якщо ви:

- Маєте проблеми з нирками. Можливо, доза або режим прийому Ентекавір таблеток буде змінено.
- Раніше приймали ліки для лікування ВГВ. Деякі люди, особливо ті, хто вже отримував певні інші препарати проти ВГВ, можуть мати резистентність до Ентекавір таблеток. У таких випадках лікування може бути менш ефективним, а стан гепатиту може погіршитися після появи резистентного вірусу. Лікар буде регулярно контролювати рівень вірусу гепатиту В у вашій крові.
- Маєте будь-які інші медичні захворювання.
- Вагітні або плануєте вагітність. Невідомо, чи можуть Ентекавір таблетки зашкодити вашій майбутній дитині. Порадьтеся з лікарем, якщо ви вагітні або плануєте вагітність.

Реєстр вагітності при прийомі антиретровірусних засобів: Якщо ви приймаєте Ентекавір таблетки під час вагітності, обговоріть з лікарем можливість участі у Реєстрі вагітності при прийомі Ентекавір таблеток. Мета реєстру — збір інформації про стан здоров'я матері та дитини.

- Годуєте груддю або плануєте це робити. Невідомо, чи проникає ентекавір у грудне молоко. Ви та ваш лікар повинні вирішити, чи приймати Ентекавір таблетки під час грудного вигодовування.

Повідомте лікаря про всі препарати, які ви приймаєте, включно з рецептурними та безрецептурними препаратами, вітамінами та трав'яними добавками. Особливо повідомте лікаря, якщо ви раніше приймали ліки для лікування ВГВ.

Потрібно знати, які лікарські засоби ви приймаєте. Завжди майте при собі список ваших ліків, щоб показати його лікарю та фармацевту при отриманні нового препарату.

2. Що потрібно знати під час прийому Ентекавір таблеток

і. Ваш гепатит В (ВГВ) може погіршитися, якщо ви припините приймати Ентекавір таблетки. Це зазвичай відбувається протягом 6 місяців після припинення прийому.

- Приймайте таблетки Ентекавір точно за призначенням лікаря.
- Не залишайтеся без Ентекавір таблеток.

КАРАБАНОВ О.В.



- Не припиняйте прийом Ентекавір таблеток без консультації з лікарем.
- Якщо ви припиняєте прийом Ентекавір таблеток, лікар повинен контролювати ваш стан та регулярно робити аналізи крові для перевірки функції печінки.

ii. Якщо у вас є ВІЛ або ви інфікувались ним під час прийому таблеток Ентекавір і не отримуєте лікування, вірус ВІЛ може розвинути резистентність до деяких антиретровірусних препаратів і важче піддаватись лікуванню. Вам слід пройти тест на ВІЛ перед початком прийому Ентекавір таблеток та повторно у будь-який час, коли є ймовірність контакту з вірусом ВІЛ.

Ентекавір Таблетки можуть викликати серйозні побічні ефекти, зокрема:

iii. Лактоацидоз (надлишок кислоти в крові): Деякі люди, які приймали Ентекавір таблетки або схожі препарати (аналог нуклеозиду), розвивали серйозний стан, відомий як лактоацидоз. Лактоацидоз — це серйозне медичне ускладнення, яке може призвести до смерті. Лактоацидоз потребує лікування у стаціонарі. Повідомлення про лактоацидоз у пацієнтів, які приймали Ентекавір, зазвичай стосувалися людей із тяжкими захворюваннями печінки або іншими серйозними медичними станами.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас з'являться будь-які з наступних ознак або симптомів лактоацидозу:

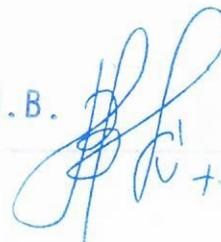
- Ви відчуваєте сильну слабкість або втому.
- У вас виникає нетиповий біль у м'язах.
- Вам важко дихати.
- У вас біль у животі з нудотою та блюванням.
- Ви відчуваєте холод, особливо в руках і ногах.
- У вас запаморочення або відчуття нестійкості.
- У вас прискорене або нерегулярне серцебиття.

iv. Серйозні проблеми з печінкою: Деякі люди, які приймали препарати, подібні до Ентекавір таблеток, мали серйозні проблеми з печінкою, відомі як гепатотоксичність, що супроводжується збільшенням печінки (гепатомегалія) та накопиченням жиру в печінці (стеатоз). Гепатомегалія зі стеатозом є серйозним медичним станом, який може призвести до смерті.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас з'являться будь-які з наступних ознак або симптомів проблем з печінкою:

- Шкіра або білки очей жовтіють (жовтяниця).
- Сеча темного кольору.

КАРАБАНОВ О.В.




- Кал світлого кольору.
- Відсутнє бажання їсти протягом кількох днів або довше.
- Нудота.
- Біль у нижній частині живота.

Ви можете бути більш схильні до розвитку лактоацидозу або серйозних проблем з печінкою, якщо ви жіночої статі, маєте значну надмірну вагу або довго приймали препарати-аналог нуклеозиду, такі як Ентекавір таблетки.

Загальна інформація про безпечне та ефективне використання Ентекавір Таблеток

Ентекавір Таблетки не запобігають передачі вірусу гепатиту В (ВГВ) іншим людям під час статевих контактів, спільного використання голок або контакту з вашою кров'ю. Обговоріть із лікарем безпечні сексуальні практики для захисту вашого партнера. Ніколи не діліться голками. Не користуйтеся спільно особистими речами, які можуть містити кров або біологічні рідини, такими як зубні щітки або бритви. Існує вакцина, яка захищає людей, що знаходяться в зоні ризику інфікування ВГВ.

Ліки іноді призначаються для інших цілей, ніж зазначені в листку-вкладиші для пацієнта. Не використовуйте Ентекавір таблетки для лікування стану, для якого вони не були призначені. Не давайте Ентекавір таблетки іншим людям, навіть якщо у них такі ж симптоми, як у вас. Це може зашкодити їм.

Цей листок-вкладиш для пацієнта узагальнює найважливішу інформацію про Ентекавір таблетки. Якщо ви хочете отримати більше інформації, зверніться до свого лікаря. Ви також можете попросити лікаря або фармацевта надати інформацію про Ентекавір таблетки, призначену для медичних працівників.

3. Як приймати Ентекавір Таблетки

- Приймайте Ентекавір таблетки точно так, як вам порадив лікар.
- Лікар повідомить вам, яку кількість ентекавіру потрібно приймати.
- Лікар повідомить, коли і як часто слід приймати Ентекавір таблетки.
- Приймайте Ентекавір таблетки на порожній шлунок, щонайменше за 2 години після їжі та щонайменше за 2 години до наступного прийому їжі.
- **Не змінюйте дозу та не припиняйте прийом Ентекавір таблеток без консультації з лікарем.**
- **Якщо ви пропустили дозу Ентекавір таблеток, прийміть її якнайшвидше, а наступну дозу — у звичайний час. Якщо майже настав час прийому наступної**

КАРАБАНОВ О.В.



дозу, пропустіть пропущену дозу. Не приймайте дві дози одночасно. Зверніться до лікаря або фармацевта, якщо не впевнені, що робити.

- Коли ваш запас Ентекавір таблеток почне закінчуватися, зверніться до лікаря або аптеки для поповнення. **Не залишайтеся без Ентекавір таблеток.**
- **Якщо ви прийняли занадто багато Ентекавір таблеток**, негайно зверніться до лікаря або до найближчого відділення швидкої допомоги.

4. Можливі побічні ефекти

Ентекавір Таблетки можуть викликати серйозні побічні ефекти. Див. розділ «Що є найважливішою інформацією, яку я повинен знати про Ентекавір таблетки?»

Найпоширеніші побічні ефекти Ентекавір таблеток включають:

- головний біль
- втома
- запаморочення
- нудота

Повідомте свого лікаря, якщо у вас з'явився будь-який побічний ефект, який вас турбує або не зникає.

5. Як зберігати Ентекавір таблетки

- Зберігайте Ентекавір таблетки при температурі не вище 25°C у оригінальній упаковці. Тримайте пляшку щільно закритою.

Зберігайте Ентекавір таблетки та всі ліки в недоступному для дітей місці.

Не викидайте ліки через стоки або разом з побутовими відходами. Запитайте фармацевта, як утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Це допоможе захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Які інгредієнти містять Ентекавір таблетки

Активна речовина: Ентекавір

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат

Плівкове покриття таблеток містить: гіпромелоза, титану діоксид, поліетиленгліколь



Як виглядають Ентекавір Таблетки та вміст упаковки

0,5 мг:

Ентекавір Таблетки білі, трикутної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «К» з одного боку та «40» з іншого боку.

1 мг:

Таблетки Ентекавір білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «К» з одного боку та «41» з іншого боку.

У пляшці міститься 30 таблеток Ентекавір.

Повідомлення про побічні ефекти

Для будь-якої інформації про цей лікарський засіб звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення.

«Якщо ви помітили будь-які побічні ефекти при застосуванні цього препарату, будь ласка, повідомте про них негайно через інтернет на наступну електронну адресу: pharmacovigilance@aurobindo.com».

Власник реєстраційного посвідчення

Ауробіндо Фарма Лімітед,
Хайдарабад, штат Телангана, Індія

Виробник

Ауробіндо Фарма Лімітед,
Юніт – VII, СЕЗ, ТСІК, Плот № S,
Сурвей №: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P та 458/P,
Грін Індастріал Парк, Полепаллі Віладж,
Джедчерла Мандал, Махабубнагар Дістрікт,
штат Телангана, ІНДІЯ

КАРАБАНОВ О.В.

