

ГЛАВНОЕ прописывания информации

Эти показатели не включают в себя всю информацию, необходимую для использования Baraclude
безопасно и эффективно. См полной предписывающей информации для Baraclude. Baraclude® (энтекавир)
таблетки для перорального применения Baraclude® (энтекавир) устное решение Initial США Утверждение:
2005

ВНИМАНИЕ: ПАГУБНЫЕ ОБОСТРЕНИЯ Гепатита В, БОЛЬНЫХ СО-инфицированных ВИЧ, и HBV, и Лактоацидоз ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ

См полной предписывающей информации для полного коробочного предупреждения.

- Серьезный острый обострений гепатита было зарегистрировано у пациентов, которые прекратили анти-гепатита терапии, в том числе энтекавиром. Печеночная функция должна тщательно контролироваться, по крайней мере в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата. Иницирование анти-гепатит терапии может быть оправданно. (5.1)
- Baraclude не рекомендуется для пациентов с сочетанной инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита В (HBV), которые не также получают высокоактивной антиретровирусной терапии (БААРТ), из-за возможности для развития устойчивости к ВИЧ нуклеозидные обратной транскриптазы ингибиторы. (5.2)
- Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией, в том числе со смертельным исходом, были зарегистрированы с использованием нуклеозидами ингибиторов аналоговых. (5.3)

ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Baraclude представляет собой вирус гепатита аналог нуклеозида ингибитор обратной транскриптазы, указанного для лечения хронического вируса гепатита инфекции у взрослых и детей, по крайней мере, 2 лет с признаками активной репликации вируса и либо признаков стойких возвышенностей в сыворотке аминотрансферазы (ALT или АСТ) или гистологический активное заболевание. (1)

ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

- Нуклеозидный-ингибитор-нелеченный с компенсированным заболеванием печени (больше или равно 16 лет): 0,5 мг один раз в день. (2.2)
- Нуклеозидные-ингибитор-нелеченных и ламивудин опытных педиатрических больных не менее 2 лет и весом не менее 10 кг: дозирование в расчете на массу. (2.3)

- Ламивудин огнеупорный или известные замены ламивудина или тельбивудин сопротивления (больше или равно 16 лет): 1 мг один раз в день. (2.2)
- Декомпенсированная болезнь печени (взрослые): 1 мг один раз в день. (2.2)
- Почечная недостаточность: Дозировка перестройки рекомендуется, если клиренс креатинина менее 50 мл / мин. (2.4)
- Baraclude (энтекавира) следует вводить на пустой желудок. (2.1)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СИЛЬНЫЕ

- Таблетки: 0,5 мг и 1 мг (3, 16)
- Пероральный раствор: 0,05 мг / мл (3, 16)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Никто. (4)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Серьезные острые обострения гепатит вирусной инфекции после прекращения: Мониторинг функции печени тесно, по крайней мере в течение нескольких месяцев. (5.1, 6.1)
- Со-инфекция с ВИЧ: Baraclude не рекомендуется, если пациент не будет также получать БААРТ. (5.2)
- Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией: При подозрении, лечение должно быть приостановлено. (5.3)

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

- Наиболее распространенные побочные реакции (≥ 3%, все тяжести классов) являются головная боль, усталость, головокружение и тошнота. (6.1)

Для того, чтобы сообщить о предполагаемых побочных реакциях, свяжитесь с Bristol-Myers Squibb в 1-800-721-5072 или FDA в 1-800-FDA-1088 или www.fda.gov/medwatch

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

- Кормящие матери: Прекратите медсестер или Baraclude, принимая во внимание важность Baraclude матери. (8.3)
- реципиентов печени: Ограниченные данные о безопасности и эффективности доступны. (8.8)

См 17 для пациентов консультирование и FDA утвержденных маркировки пациента.

Исправленный вариант: 8/2015

ПОЛНАЯ ПРЕДПИСЫВАЮЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ: СОДЕРЖАНИЕ *

ВНИМАНИЕ: ПАГУБНЫЕ ОБОСТРЕНИЯ Гепатита В, ПАЦИЕНТАХ СО-инфицированных ВИЧ, и HBV, И Лактоацидоз гепатомегалии

ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

- 2,1 Сроки администрации
- 2,2 Рекомендуемая доза у взрослых
- 2,3 Рекомендуемая дозировка в педиатрических больных
- 2,4 Почечная недостаточность
- 2,5 Печеночная обесценение
- 2,6 Продолжительность терапии

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СИЛЬНЫЕ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- 5,1 Тяжелые острые обострения гепатит В
- 5,2 Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ
- 5,3 Лактоацидоз тяжелая гепатомегалия с Steatosis

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

- 6,1 Клинический опыт судебного разбирательства в взрослых
- 6,2 Клинический опыт судебного разбирательства в педиатрии темы
- 6,3 Опыт Postmarketing

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

- 8,1 Беременность
- 8.2 Роды
- 8.3 Кормящие матери
- 8.4 Детская использования
- 8,5 Иммунизационной
- 8.6 Расовые / Этнические группы
- 8.7 Почечная обесценение
- 8,8 Пересадка печени Получатели

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 12.1 Механизм действия
- 12,3 Фармакокинетика
- 12,4 Микробиология

13 Nonclinical токсикологии

- 13,1 канцерогенеза, мутагенеза, ухудшение плодородия

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 14.1 Результаты у взрослых
- 14.2 Результаты в педиатрии темы

16 КАК ПОСТАВЛЯЕТСЯ / ХРАНЕНИЯ И ОБРАБОТКА

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

* Разделы и подразделы опущенных от назначения полной информации не указаны.



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: тяжелое обострения гепатита В, ПАЦИЕНТАХ СО-инфицированных ВИЧ, и HBV, и Лактоацидоз гепатомегалии Серьезные острые обострения гепатита В было зарегистрированы у пациентов, которые прекратили анти-d-гепатит терапию, в том числе энтекавир. Печеночная функция должна контролироваться в тесном сотрудничестве с клиническим и лабораторным последующим по крайней мере несколько месяцев у пациентов, прекративших против гепатита терапии. В случае необходимости, иницирование анти-гепатита терапии может быть оправдано [см и предупреждения (5.1)].

Ограниченный клинический опыт показывает, есть потенциал для развития устойчивости к ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, если Baraclude используется для лечения хронического вирусного гепатита В (ВГВ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которая не лечится. Терапия с Baraclude не рекомендуется для ВИЧ / ВГВ коинфицированных пациентов, не получающих также высокоактивной антиретровирусной терапии (БААРТ) [см и предупреждения (5.2)].

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией, в том числе со смертельным исходом, сообщили с использованием ингибиторов нуклеозидов аналогов в отдельности или в комбинации с антиретровирусными [см и предупреждения (5.3)].

1 ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Baraclude® (энтекавира) указывается для лечения хронического вирусного гепатита В инфекции у взрослых и педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше с признаками активной репликации вируса и либо перистистурирующими возвышенностей в сыворотке аминотрансферазы (АЛТ или АСТ) или гистологически активной болезни.

Следующие моменты следует учитывать при иницировании терапии с Baraclude:

- У взрослых пациентов, это указание на основании клинических данных испытаний в nucleoside-ингибитор нелеченных и ламивудинорезистентных пациентах с HBeAg-позитивной и HBeAg-отрицательной инфекцией HBV и компенсированным заболеванием печени и более ограниченным числом пациентов с декомпенсированным заболеванием печени [см Клинические исследования (14, 1)].
- В педиатрических больных в возрасте 2 лет и старше, это указание основано на данных клинических исследований в нуклеозид-ингибитор-леченных и в ограниченном количестве ламивудин опытных пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В и компенсированной печени заболевания [см Клинические исследования (14,2)].

2 ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

2,1 Сроки администрации

Baraclude следует вводить на пустой желудок (по крайней мере 2 часа после еды и за 2 часа до следующего приема пищи).

2,2 Рекомендуемая дозировка в взрослых компенсированного заболевания печени

Рекомендуемая доза Baraclude для хронического вируса гепатита В инфекции в нуклеозид-ингибитор нелеченных взрослых и подростков в возрасте 16 лет и старше является 0,5 мг один раз в день.

Рекомендуемая доза Baraclude у взрослых и подростков (по крайней мере, в возрасте 16 лет) с историей гепатита вiremii при получении ламивудин или известных ламивудин или сопотвление тельбивудин замен rтM204I / V с или без rтL180M, rтL80I / V, или rтV173L 1 мг один раз в день.

Декомпенсации заболевания печени

Рекомендуемая доза Baraclude для хронического вируса гепатита инфекции у взрослых с декомпенсированным заболеванием печени составляет 1 мг один раз в день.

2,3 Рекомендуемая дозировка в педиатрических больных

В таблице 1 даны рекомендуемые дозы Baraclude для педиатрических пациентов 2-х лет или старше и весом не менее 10 кг. Пероральный раствор следует использовать для пациентов с массой тела до 30 кг.

Таблица 1: Дозирование расписания для педиатрических пациентов		
Рекомендуется один раз ежедневная доза перорального раствора (мл)		
Масса тела (кг)	Леченных Пациенты	Ламивудин-Опытный Пациенты 6
От 10 до 11	3	6
больше, чем от 11 до 14	4	8
больше, чем от 14 до 17	5	10
больше, чем от 17 до 20	6	12
больше, чем от 20 до 23	7	14
больше, чем от 23 до 26	8	16
больше, чем от 26 до 30	9	18
больше 30	10	20
a Дети с массой тела более 30 кг должны получить 10 мл (0,5 мг) перорального раствора или одну таблетку 0,5 мг один раз в день.		
6 Дети с массой тела более 30 кг должны получить 20 мл (1 мг) перорального раствора или одну таблетку 1 мг один раз в день.		

Baraclude® (энтекавир)

2,4 Почечная недостаточность

У взрослых пациентов с нарушением функции почек, кажущееся устное разрешение энтекавир уменьшается по мере клиренс креатинина снизился [см клинической фармакологии (12.3)]. Дозировка перестройки рекомендуется для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл / мин, включая пациентов, находящихся на гемодиализе или непрерывного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД), как показано в таблице 2. предпочтительны один раз в день режимы дозирования.

Таблица 2: Рекомендуемая доза Baraclude у взрослых пациентов с почечной обесценение		
Клиренс креатинина (Мл / мин)	Обычная доза (0,5 мг)	Ламивудин-огнеупорный или декомпенсации заболевания печени (1 мг)
50 или больше	0,5 мг один раз в день	1 мг один раз в день
От 30 до менее чем 50	0,25 мг один раз в день a	0,5 мг один раз в день
	ИЛИ ЖЕ	ИЛИ ЖЕ
От 10 до менее чем 30	0,15 мг один раз в день a	0,3 мг один раз в день a
	ИЛИ ЖЕ	ИЛИ ЖЕ
Менее 10 гемодиализа 6 или ПАПД	0,5 мг каждые 48 часов	1 мг каждые 48 часов
	0,15 мг один раз в день a	0,3 мг один раз в день a
	ИЛИ ЖЕ	ИЛИ ЖЕ
	0,5 мг каждые 72 часа	1 мг каждые 72 часа
Менее 10 гемодиализа 6 или ПАПД	0,05 мг один раз в день a	0,1 мг один раз в день a
	ИЛИ ЖЕ	ИЛИ ЖЕ
	0,5 мг каждые 72 дней	1 мг каждые 72 дней

a Для доз менее 0,5 мг, рекомендуется Baraclude Пероральный раствор.

6 При введении на гемодиализе день, управлять Baraclude после сеанса гемодиализа.

Хотя есть недостаточно данных, чтобы рекомендовать конкретную коррекции дозы Baraclude в педиатрических пациентов с почечной недостаточностью, снижение дозы или увеличение интервала дозирования, аналогичной корректировки для взрослых должны быть рассмотрены.

2,5 Печеночная обесценение

Нет регуляции дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени.

2,6 Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность лечения с Baraclude для пациентов с хроническим гепатитом В вирусной инфекцией и отношениями между лечением и долгосрочными результатами, такими как цирроз печени и печеночно-клеточный рак неизвестна.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СИЛЬНЫЕ

- Baraclude 0,5 мг таблетки, покрытые оболочкой белого до грязно-белого, triangular- формы и гравировкой с «BMS» на одной стороне и «1611» на другой стороне.
- Baraclude 1 мг таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, треугольной формы, и гравировкой с «BMS» на одной стороне и «1612» на другой стороне.
- Baraclude пероральный раствор, 0,05 мг / мл, готовые к употреблению, оранжево-ароматизированный, прозрачный, бесцветный до бледно-желтый, водный раствор. Десять миллилитров перорального раствора обеспечивает дозу 0,5 мг и 20 мл обеспечивает 1 мг дозу энтекавира.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Никто.

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5,1 Тяжелые острые обострения гепатит В

Серьезные острые обострения гепатита было зарегистрированы у пациентов, которые прекратили анти-d-гепатит терапию, в том числе энтекавир [Побочные реакции (6. 1)]. Печеночная функция должна контролироваться в тесном сотрудничестве с клиническим и лабораторным последующим по крайней мере несколько месяцев у пациентов, прекративших против гепатита терапии. В случае необходимости, иницирование анти-гепатит терапии может быть оправдано.

5,2 Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ

Baraclude не была оценена в / HBV сочетанной инфекцией ВИЧ-инфицированных пациентов, которые не были одновременно получающих эффективное лечение ВИЧ-инфекции. Ограниченный клинический опыт показывает, есть потенциал для развития устойчивости к ВИЧ нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, если Baraclude используется для лечения хронического вирусного гепатита В инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией, не проходит лечение [см Microbiology (12.4)].

Таким образом, терапия с Baraclude не рекомендуется для ВИЧ / ВГВ с сочетанной инфекцией пациентов, которые также не получающих БААРТ. До начала Baraclude терапии, тестирование на антитела к ВИЧ следует предположить всем пациентам. Baraclude не изучен в качестве средства для лечения ВИЧ-инфекции и не рекомендуется для этого использовать.

5,3 Лактоацидоз тяжелая гепатомегалия с Steatosis

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой дистрофией, в том числе со смертельным исходом, сообщили с использованием ингибиторов нуклеозидов аналогов, включая Baraclude, отдельно или в комбинации с антиретровирусными. Большинство этих случаев были женщинами. Ожирение и длительное воздействие нуклеозида ингибитора могут быть факторами риска. Особую осторожность следует соблюдать при назначении нуклеозидов ингибиторов аналог любого пациента с известными факторами риска заболевания печени; однако, случаи, также сообщалось у пациентов без каких-либо известных факторов риска. Лактоацидоз с использованием Baraclude сообщается, часто в сочетании с печеночной декомпенсацией, другими серьезными заболеваниями или воздействием наркотиков. Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени могут быть на более высокий риск для молочнокислого ацидоза.



6 НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие побочные реакции, обсуждается в других разделах маркировки:

- Обострения гепатита после прекращения лечения [см в штучной упаковке опoвeщения, предупреждения и меры предосторожности (5.1)].
- Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия с стеатоз [см в штучной упаковке опoвeщения, предупреждения и меры предосторожности (5.3)].

6,1 Клинический опыт судебного разбирательства в взрослых

Потому что клинические испытания проводятся в разных условиях, неблагоприятные реакции тарифы в клинических испытаниях препарата нельзя напрямую сравнивать с ставок в клинических испытаниях другого наркотиков и могут не отражать ставки, на практике.

Компенсированное заболевание печени

Оценка побочных реакций основана на четырех исследованиях (A1463014, A1463022, A1463026 и A1463027), в котором 1720 пациентов с хроническим вирусом гепатита В инфекции и компенсированы болезни печени получали двойное слепое лечение Baraclude

0,5 мг / сут (n = 679), Baraclude 1 мг / сут (n = 183) или ламивудин (n = 858) в течение до 2-х лет. Средняя продолжительность терапии составила 69 недель для Baraclude обработанных предметов и 63 недель для ламивудин обработанных предметов в исследованиях A1463022 и A1463027 и 73 недели для Baraclude обработанных предметов и 51 недель для ламивудин обработанных предметов в исследованиях A1463026 и A1463014. В профиль безопасности Baraclude и ламивудин, были сопоставимы в этих исследованиях. Наиболее частые побочные реакции любой степени тяжести (≥ 3%), по крайней мере возможной связи с исследуемым препаратом для Baraclude обработанных пациентов были головная боль, усталость, головокружение и тошнота.

Наиболее распространенные побочные реакции между ламивудинами лечением пациентами были головная боль, усталость и головокружение. Один процента обработанного Baraclude предметов в этих четырех исследований по сравнению с 4% ламивудин обработанных субъектов прекращенных для неблагоприятных событий или аномальных результатов лабораторных испытаний. Клинические побочные реакции умеренной тяжелой интенсивности и рассмотрено, по меньшей мере, возможно, связанные с лечением, происходящим во время терапии в четырех клинических исследованиях, в которых был Baraclude по сравнению с ламивудином, представлены в таблице 3.

Таблица 3: Клинические побочные реакции а умеренной и сильной интенсивности (классы 2-4) в клинических испытаниях Четыре Энтекавир Через 2 года

	Нуклеозид-Ингибитор-Наивные с		Ламивудин-огнеупорный с	
	Baraclude	Ламивудин	Baraclude	Ламивудин
Система органов /	0,5 мг п =	100 мг п =	1 мг п	100 мг п =
Неблагоприятные реакции	679	668	= 183	190
Любые неблагоприятные реакции 2-4 класса а	15%	18%	22%	23%
желудочно-кишечный				
Понос	<1%	0	1%	0 0
Диспепсия	<1%	<1%	1%	2
Тошнота	<1%	<1%	<1%	0%
Рвота	<1%	<1%	<1%	
генеральный				
Усталость	1%	1%	3%	3%
Нервная система				
Головная боль	2%	2%	4% 0	1%
Головокружение	<1%	<1%	0	1%
Сонливость	<1%	<1%		0
психиатрический				
Бессонница	<1%	<1%	0	<1%

а Включает в себя событие возможного, вероятного, определенного или неизвестных отношения к режиму лечения.

б Исследования A1463022 и A1463027.

с Включает Study A1463026 и Baraclude 1 мг и лечение ламивудина руку обучение A1463014, фазы 2 многонационального, рандомизированное, двойное слепое исследование трех доз Baraclude (0,1, 0,5 и 1 мг) один раз в день по сравнению с продолжающейся ламивудин 100 мг один раз в день до 52 недель у пациентов, перенесших рецидив вирусемии на ламивудине.

Лабораторные Аномалии

Частоты отдельных лечения возникающим лаборатория патологии сообщили во время терапии в четырех клинических испытаний Baraclude по сравнению с ламивудином, приведены в таблице 4.

Таблица 4: Выбранный Лечебно-Emergent а Лабораторные Аномалии в клинических испытаниях Четыре Энтекавир Через 2 года

	Нуклеозид-Ингибитор-Наивные с Ламивудин-огнеупорный с			
	Baraclude	Ламивудин	Baraclude	Ламивудин
Тестовое задание	0,5 мг п =	100 мг п =	1 мг п	100 мг п =
	679	668	= 183	190
Любая 3-4 степени лабораторная аномалия d	35%	36%	37%	45%
ALT> 10 × ВГН и > 2 × исходный уровень АЛТ>	2%	4%	2%	11%
5 × ВГН Альбумин <2,5 г / дл	11%	16%	12%	24%
Общий билирубин> 2,5 × ULN	<1%	<1%	0% 3	2%
липаза ≥ 2,1 × ULN Креатинин>	2%	2%	7% 0	2%
3 × ВГН Подтверждено	7%	6%	2%	7%
увеличение креатинина ≥ 0,5 мг / дл гипергликемия, пост	0% 1	0% 1		0% 1
	2%	1%	3%	1%
≥ 250 мг / дл Глюкозурия e	4%	3%	4%	6%
гематурия e	9%	10%	9%	6%
Тромбоциты <50000 / мм з	<1%	<1%	<1%	<1%

а На последующей обработке значения ухудшилось от базовой линии до класса 3 или 4 класса для всех параметров, за исключением альбумина (любое значения по-лечений <2,5 г / дл), подтвердил увеличение креатинина ≥ 0,5 мг / дл, и ALT> 10 × ВГН и> 2 × базовой линии.

б Исследования A1463022 и A1463027.

с Включает Study A1463026 и Baraclude 1 мг и лечение ламивудина руку обучение A1463014, фазы 2 многонационального, рандомизированное, двойное слепое исследование трех доз Baraclude (0,1, 0,5 и 1 мг) один раз в день по сравнению с продолжающейся ламивудин 100 мг один раз в день до 52 недель у пациентов, перенесших рецидив вирусемии на ламивудине.

d Включает в гематологии, рутинной химии, почек и печени функциональные тесты, ферменты поджелудочной железы, а также анализ мочи.

е Оценка 3 = 3 +, большой, ≥ 500 мг / дл; Оценка 4 = 4+, маркированный, тяжелая.

е Оценка 3 = 3 +, большой; 4 класс = ≥ 4+, маркированные, тяжелый, много.

ULN = верхний предел нормального.

Среди Baraclude обработанных предметов в этих исследованиях, на лечение ALT возвышений больше чем в 10 раз выше верхней границы нормы (ULN) и более чем в 2 раза базовой линии в основном решены при продолжении лечения. Большинство этих обострений были связаны с ≥ 2 журнала 10/ Снижение мл вирусной нагрузки, которые предшествовали или совпал с повышением АЛТ. Периодический мониторинг функции печени рекомендуется во время лечения.

Обострения гепатита после прекращения лечения

Обострение гепатита или ALT вспышки был определен как ALT больше, чем в 10 раз ULN и опорный уровень выше, чем в 2 раза субъекта (минимум базового или последнего измерения в конце дозирования). Для всех пациентов, которые прекратили лечение (независимо от причины), Таблица 5 представляет долю предметов в каждом исследовании, которые испытали после лечения АЛТ факелов. В этих исследованиях подмножество предметов было позволено прекратить лечение во время или после 52 недель, если они достигнут определенных от протокола ответа на терапию. Если Baraclude будет прекращена без учета ответа на лечение, скорость после лечения всплеск может быть выше. [См и предупреждения (5.1)].

Таблица 5: Обострения гепатита В течение Off-Treatment последующей деятельности, Испытуемые исследований A1463022, A1463027 и A1463026

	Испытуемые с АЛТ> 10 × ВГН и> 2 × Ссылка а	
	Baraclude	ламивудин
Нуклеозидный-ингибитор наивной		
НВеAg-положительный	4/174 (2%)	13/147 (9%)
НВеAg-негативный	24/302 (8%)	30/270 (11%)
ламивудин-огнеупорный	6/52 (12%)	0/16

а Справочник является минимальной базовой линии или последнего измерения в конце дозирования. Среднее время от обработки обострения было 23 недель для Baraclude обработанных предметов и 10 недель для ламивудин обработанных предметов.

Декомпенсации заболевания печени

Исследование A1463048 было рандомизированное, открытое исследование Baraclude 1 мг один раз в день по сравнению с адефовиром диглюкозилла 10 мг один раз в день с учетом до 48 недель у взрослых пациентов с хроническим гепатитом В и признаками печеночной декомпенсации, определяется как ребенок-Теркотт-Pugh (СТР), оценка 7 или выше [см Клинические исследования (14,1)]. Среди 102 субъектов, получающих Baraclude, наиболее распространенные лечения возникающего неблагоприятных событий любой степени тяжести, независимо от причинности, происходящих через неделю 48 были периферические отеки (16%), асцит (15%), пирексия (14%), печеночная энцефалопатия (10%), и инфекции верхних дыхательных путей (10%). Клинические побочные реакции, не перечисленные в таблице 3, которые наблюдаться через неделю 48 включают бикарбонат крови уменьшилась (2%) и почечная недостаточность (<1%).



Восемнадцать из 102 (18%) пациентов, получавших Baraclude и 18/89 (20%) пациентов, получавших адефовира дипивоксила умерли в течение первых 48 недель терапии. Большинство случаев смерти (11 в группе Baraclude и 16 в группе дипивоксила адефовира) было вызваны причинами печени, связанными с такими как печеночной недостаточностью, печеночной энцефалопатией, гепаторенальный синдром, и верхней части желудочно-кишечное кровотечение. Скорость гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), через неделю 48 составила 6% (6/102) для пациентов, получавших Baraclude и 8% (7/89) для пациентов, получавших адефовир дипивоксила. Пяти процентов предметов в любом лечении руки прекращенной терапии из-за неблагоприятные события через неделю 48. Нет предмет либо лечения руки испытали во время лечения печеночного бляка (АЛТ> 2 × базовой линии и> 10 × ULN) через 48 недели.

ВИЧ / HBV Co-инфицированных

Профиль безопасности Baraclude 1 мг (n = 51) в / HBV co-инфицированных субъектов ВИЧ поступил в исследовании A1463038 был похож на плацебо (n = 17) через 24 недель ослепший лечения и аналогичных тому, которое наблюдалось в не-ВИЧ зараженные предметы [см и предупреждения (5.2)].

Пересадка печени Получатели

Среди 65 субъектов, получающих Baraclude в открытой метки, после трансплантации печени проб [См Использование в конкретных группах населения (8.8)], частота и характер побочных эффектов соответствовали ожидаемым у пациентов, которые получили по пересадке печени и известный профиль безопасности Baraclude.

6,2 Клинический опыт судебного разбирательства в педиатрии темы

Потому что клинические испытания проводятся в разных условиях, неблагоприятные реакции тарифы в клинических испытаниях препарата нельзя напрямую сравнивать с ставок в клинических испытаниях другого наркотиков и могут не отражать ставки, на практике. Безопасность Baraclude в педиатрических предметах 2 до менее чем 18 лет основываются на два текущих клинических испытаниях в пациентах с хронической HBV-инфекцией (одна фазы 2 Фармакокинетического испытания [A1463028] и одна фазой 3 ознакомительных [A1463189]). Эти испытания обеспечивают опыт в 168 HBeAg-положительных пациентов, получавших Baraclude в среднем в течение 72 недель. Побочные реакции, наблюдаемые в педиатрических пациентов, которые получали лечение с Baraclude соответствовали тем, которые наблюдались в клинических испытаниях Baraclude у взрослых.

6,3 Опыт Postmarketing

Следующие побочные реакции были зарегистрированы во время послепродажных использования Baraclude. Поскольку эти реакции добровольно поступают от населения неизвестного размера, не представляется возможным достоверно оценить их частоты или установить причинно-следственной связи с воздействием Baraclude.

Со стороны иммунной системы: Анафилактоидные реакции.

Метаболизм и расстройства питания: Лактоацидоз.

Гепатобилиарные: Повышение трансаминаз.

Кожи и подкожной ткани: Алопеция, сыпь.

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Так как энтeкaвир прежде всего ликвидировать почки [см клинической фармакологии (12.3)], совместное введение Baraclude с препаратами, которые снижают функцию почек или конкурируют за активную трубчатых секреции может увеличить концентрации сыворотки либо энтeкaвира или совместно вводимого лекарственного средства. Одновременный энтeкaвира с ламивудином, адефовиром дипивоксила или тенофовир динопроксилфумаратом не приводит к значительным наркотиков взаимодействий. Эффекты совместного введения Baraclude с другими лекарственными средствами, которые почечно устранены или, как известно, влияет на функцию почек не были оценены, и пациенты должны тцательно следить за неблагоприятных событий, когда Baraclude больных с такими лекарствами.

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

8,1 Беременность

Беременность категории C

Там нет никаких адекватных и хорошо контролируемых исследований Baraclude у беременных женщин. Поскольку размножение животных исследования не всегда прогнозирования человеческой реакции, Baraclude следует использовать во время беременности, только если потенциальные выгоды оправдывают потенциальный риск для плода.

Антиретровирусная реестра Беременность: Для мониторинга плода результаты беременных женщин, подвергающихся Baraclude, A.H. Антиретровирусная реестра Беременность было установлено. Медии, рекомендуется регистрировать больных позвонив по телефону 1-800-258-4263.

Данные для животных

исследования животных репродукции с энтeкaвира у крыс и кроликов не было обнаружено никаких признаков тератогенности. исследования развития токсичности были проведены на крысах и кроликах. Там не было никаких признаков embryofetal или материнской токсичности, когда беременные животные получали пероральную энтeкaвир приблизительно 28 (крысы) и 212 (кролик) раз воздействие на человека, достигнутый на самом высоком рекомендуемой человеческой дозе 1 мг / сут. У крыс, материнская токсичность, embryofetal токсичности (резорбция), более низкая масса тела плода тела, хвост и пороки развития позвоночника, снижение оксификации (позвонки, sternebrae и фаланги), а также дополнительные поясничные позвонки и ребра наблюдались при экспозиции 3100 раз в тех

люди. У кроликов, embryofetal токсичности (резорбция), снижение оксификации (подъязычная), и наблюдалась повышенная частота 13-го ребра по обнажениям 883 раз те в организме человека. В пери-постнатального исследовании, не оказывает вредного воздействия на потомство не произошло, когда крысы получали пероральную энтeкaвир при экспозиции больше, чем 94 раз те в организме человека.

8,2 Роды

Там нет никаких исследований у беременных женщин и отсутствуют данные о влиянии Baraclude на передачу ВГВ от матери к ребенку. Таким образом, соответствующие меры должны быть использованы для предотвращения неонатального приобретения В.

8,3 Кормящие матери

Не известно, выделяется ли в грудное молоко Baraclude; Однако, энтeкaвир выделяется в молоко крыс. Потому что многие препараты из организма в материнском молоке и из-за возможности для тяжелых побочных реакциях в грудных от Baraclude, решение должно быть сделано, чтобы прекратить медсестер или прекратить Baraclude, принимая во внимание важность продолжения гепатита терапии для матери и известные преимущества грудного вскармливания.

8,4 Детская использования

Baraclude оценивали в двух клинических испытаниях педиатрических предметов в возрасте 2 лет и старше с HBeAg-положительного хронические В и компенсированным заболеванием печени. Воздействие Baraclude в нуклеозид-ингибитор-нелеченных и lamivudine- опытных педиатрических субъектов в возрасте 2 лет и старше с HBeAg-положительным хроническим гепатитом и компенсированным заболеванием печени приема 0,015 мг / кг (до 0,5 мг один раз в день) или 0,03 мг / кг (до 1 мг один раз в день), соответственно, оценивали в исследовании A1463028. Безопасность и эффективность выбранной дозы в нелеченных педиатрических субъектах были подтверждены в исследовании A1463189, рандомизированном, плацебо-контролируемое исследование лечения [см Показания и использование (1) Способ применения и дозы (2,3), Побочных реакций (6.2), клинической фармакологии (12,3) и клинические исследования (14,2)].

Есть ограниченные данные об использовании Baraclude в педиатрических больных ламивудин опытно; Baraclude следует использовать в этих больных, только если потенциальные выгоды оправдывают потенциальный риск для ребенка. Поскольку некоторые педиатрические пациенты могут потребовать долгосрочные или даже управление времени жизни хронического активного гепатита, следует рассмотреть на воздействие Baraclude на будущих вариантах лечения [См микробиологии (12.4)].

Эффективность и безопасность Baraclude не были установлены у пациентов менее 2-х лет. Использование Baraclude в этой возрастной группе не было оценено, так как лечение В в этой возрастной группе требуется редко.

8,5 Использование гериатрической

Клинические исследования Baraclude не включают достаточное количество предметов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить ли они реагируют по-разному от молодого предметов. Энтeкaвир, по существу, в экскрементах почки, и риск токсических реакций на этот препарат может быть больше у пациентов с нарушенной функцией почек. Потому что пожилых пациентов более склонны иметь пониженную функцию почек, следует соблюдать осторожность в подборе дозы, и это может быть полезным для мониторинга почечной функции [см Дозировка и администрации (2.4)].

8,6 Расовые / Этнические группы

Там нет никаких существенных расовых различий в энтeкaвира фармакокинетики. Безопасность и эффективность Baraclude 0,5 мг один раз в сутки были оценены в однорукавном, Открыть- этикетке испытание HBeAg-положительного или -отрицательном, нуклеозид-ингибитор-наивный, черная / афро-американскую (n = 40) и Латинская Америка (n = 6) субъекты с хронической HBV-инфекцией. В этом исследовании, 76% субъектов были мужчины, средний возраст был 42 года, 57% были HBeAg-положительным, средний базовый уровень HBV ДНК 7,0 журнал 10 МЕ / мл, а средний исходный уровень АЛТ был 162 ед / л. На 48 неделе лечения, 32 из 46 (70%) пациентов имели ДНК ВГВ <50 МЕ / мл (примерно 300 копий / мл), 31 из 46 (67%) пациентов имели ALT нормализации (≤1 × ULN) и 12 26 (46%) HBeAg-положительных больных имели HBe сероконверсии. Данные по безопасности были аналогичны тем, которые наблюдаются в крупных контролируемых клинических испытаниях. Из-за низкого охвата, безопасность и эффективность не были созданы в испаноязычного населения США.

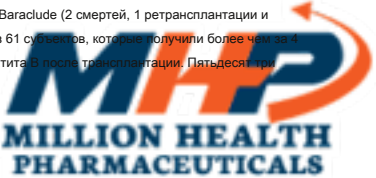
8,7 Почечная недостаточность

Дозировка коррективы по Baraclude рекомендуется для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл / мин, включая пациентов, находящихся на гемодиализе или ПАПД [см Дозировка и администрации (2.4) и клинической фармакологии (12.3)].

8,8 Пересадка печени Получатели

Безопасность и эффективность Baraclude были оценены в одной руке, открыть яркий суда в 65 субъектах, которые получили пересадку печени осложнений хронической HBV-инфекции. Приемлемые предметы, которые имели ДНК HBV менее 172 МЕ / мл (приблизительно 1000 копий / мл) в момент пересадки обрабатывали Baraclude 1 мг один раз в день в дополнение к обычному управлению после трансплантации, в том числе гепатита иммуноглобулина. Популяция исследование было 82% мужчин, 39% Кавказа, и 37% азиатов, со средним возрастом 49 лет; 89% пациентов имели HBeAg-негативные заболевания в момент пересадки.

Четыре из 65 испытуемых получили 4 недели или меньше Baraclude (2 смертей, 1 ретрансплантации и нарушение протокола 1) и не рассматривались анализу. Из 61 субъектов, которые получили более чем 4 недели из Baraclude, 60 получили иммунный глобулин гепатита В после трансплантации. Пятьдесят три предметов (82% из всех 65 субъектов



лечение) завершил исследование и имел измерение ДНК В во время или после 72 недель лечения после трансплантации. Все субъекты имели 53 HBV ДНК <50 МЕ / мл (примерно 300 копий / мл). Восемь оцениваемых субъектов не имеют данные HBV ДНК доступны на 72-й неделе, в том числе 3-х предметов, которые умерли до начала исследования завершения. Нет предметы не имели значение ДНК В ≥50 М / мл при приеме Baraclude (плюс иммунный глобулин гепатита В). Все 61 оцениваемые предметы потеряли HBsAg после трансплантации; 2 из этих субъектов испытывали рецидив измеримой HBsAg без рецидива HBV вирусемии. Этот процесс не был разработан, чтобы определить, является ли уменьшилось добавление к Baraclude гепатит иммунноглобулину доли субъектов с измеримой HBV ДНК после трансплантации по сравнению с одним гепатитом иммуноглобулина.

Если лечение Baraclude определяется необходимым для реципиента трансплантата печени, который получил или получает иммунодепрессант, которые могут повлиять на функцию почек, такие как циклоспорин или такролимус, почечная функция должна тщательно контролировать как до, так и во время лечения с Baraclude [см Дозировка и администрации (2.4) и клинической фармакологии (12.3)].

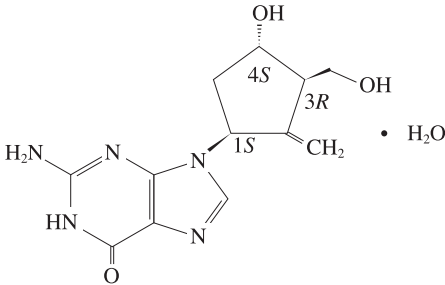
10 Передозировка

Существует ограниченный опыт энтекавир передозировки сообщила в пациентах. Здоровые субъекты, которые получили разовые дозы Энтекавир до 40 мг или многократных доз до 20 мг / сут в течение до 14 дней не было никакого увеличения или неожиданных побочных эффектов. В случае передозировки, пациент должен контролироваться для доказательства токсичности, и стандартное поддерживающее лечение применяется по мере необходимости.

После одной дозы 1 мг энтекавир, гемодиализ сессия 4-х часов удалена примерно 13% дозы энтекавир.

11 ОПИСАНИЕ

Baraclude® это торговое название энтекавир, гуанозин аналог нуклеозидов с селективной активностью в отношении HBV. Химическое название для энтекавир представляет собой 2-амино-1,9-дигидро-9 - [(1S, 3R, 4S) -4-гидрокси-3-(гидроксиметил) -2-метиленициклопентил] -6 ЧАС- пурин-6-он, моногидрат. Молекулярная формула представляет собой C 12 ЧАС 15 N 5 O 3 •HAC 2 O, что соответствует молекулярной массе 295,3. Энтекавир имеет следующую структурную формулу:



Entecavir белого до желтовато-белого порошка. Это слабо растворим в воде (2,4 мг / мл), и pH насыщенного раствора в воде составляет 7,9 при 25 ° C ± 0,5 ° C Baraclude таблетки с пленочным покрытием доступны для перорального введения в сильных 0,5 мг и 1 мг энтекавир. Baraclude 0,5 мг и 1 мг таблетки, покрытые оболочкой, содержат следующие неактивные ингредиенты: моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, повидон и магния стеарат. Таблетки покрытие содержит диоксид титана, гипромеллозу, полиэтиленгликоль 400, полисорбат 80 (только 0,5 мг таблетки) и оксид железа красный (1 мг таблетки только). Пероральный раствор Baraclude доступен для перорального введения в виде готового к употреблению раствора, содержащего 0,05 мг энтекавир на миллилитр. Пероральный раствор Baraclude содержит следующие неактивные ингредиенты: мальтит, цитрат натрия, лимонная кислота, метилпарабен, пропилпарабен, и апельсиновый аромат.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12,1 Механизм действия

Энтекавир представляет собой противовирусный препарат [см Microbiology (12.4)].

12,3 Фармакокинетика

В одно- и несколько доз фармакокинетики энтекавиром были оценены у здоровых лиц и пациентов с хроническим вирусом гепатита В инфекции.

абсорбция

После перорального приема у здоровых субъектов, энтекавир пиковых концентрации плазмы произошли от 0,5 до 1,5 часов. После нескольких суточных доз в диапазоне от 0,1 до 1 мг, С Максимум и площадь под кривой концентрация-время (AUC) в стационарном состоянии увеличилась пропорционально дозе. Устойчивое состояние достигается после того, как было от 6 до 10 дней оновлены ежедневного введения с накоплением примерно в 2 раза. Для мг перорально в дозе 0,5, С Максимум в стационарном состоянии составляет 4,2 нг / мл и концентрация в плазме корыта (С _{стадия}) было 0,3 нг / мл. Для получения 1 мг пероральной дозы, С Максимум составила 8,2 нг / мл и С _{стадия} составил 0,5 нг / мл. У

здоровых субъектов, биологическая доступность таблетки составляет 100% по отношению к пероральному раствору. Пероральный раствор и таблетки могут быть использованы взаимозаменяемо.

Влияние пищи на оральную абсорбцию: Пероральное введение 0,5 мг энтекавир со стандартным высоким содержанием жира еды (945 ккал, 54,6 г жира) или легкой закуской (379 ккал, 8,2 г жира) привело к задержке в абсорбции (1,0-1,5 ч подают по сравнению с 0,75 часа голодалии), уменьшение С Максимум 44% -46%, и снижение AUC на 18% -20% [см Дозировка и администрации (2)].

распределение

На основе фармакокинетического профиля энтекавир после перорального приема, по оценкам, кажущийся объем распределения составляет более общей воду тела, предполагая, что энтекавир широко распространена в ткани. Связывание энтекавир с белками сыворотки крови человека в *пробирке* составляла примерно 13%.

Метаболизм и ликвидации

После введения 14 С-энтекавир у человека и крыс, не наблюдались окислительный или ацетилированные метаболиты. наблюдались незначительные количества метаболитов фазы II (глюкуронид и сульфат конъюгатов). Энтекавир не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментной системы цитохрома Р450 (СYP450). *См наркотиков взаимодействий, ниже.*

После достижения пиковой концентрации, концентрации в плазме энтекавир уменьшилось в два раза экспоненциальным образом с терминала полувыведения приблизительно 128-149 часов. Наблюдаемый индекс накопления лекарственного средства приблизительно в 2 раза с дозированием раз в день, что предполагает эффективное накопление полураспада примерно 24 часов.

Энтекавир преимущественно устранил в почках с мочевым восстановлением неизменных наркотиков в стабильном состоянии в диапазоне от 62% до 73% от введенной дозы. Почечный клиренс не зависит от дозы и составляет от 360 до 471 мл / мин предполагая, что энтекавир подвергается как клубочковой фильтрации и чистой трубчатых секреции [см наркотиков взаимодействий (7)].

Особых групп населения

Пол: Там нет каких-либо существенных гендерных различий в энтекавир фармакокинетики.

Раса: Там нет никаких существенных расовых различий в энтекавир фармакокинетики.

Пожилые люди: Влияние возраста на фармакокинетику энтекавир оценивали после введения одной 1 мг пероральной дозы у здоровых молодых и пожилых добровольцев. Entecavir AUC 29,3% больше, у пожилых пациентов по сравнению с молодыми субъектами. Неравенство в экспозиции между пожилыми и молодыми субъектами, скорее всего, связано с различиями в почечной функции. Дозировка корректировки по Baraclude должно основываться на почечной функции пациента, а не возраста [см Дозировка и администрации (2.4)]. *Педиатрия:* Стационарная фармакокинетика энтекавир были оценены в нуклеозиде-ингибиторе-навином и ламивудин испытывал HBeAg-позитивной педиатрические субъект 2 до менее чем 18 лет с компенсированным заболеванием печени. Результаты представлены в таблице 6. воздействия энтекавир среди нуклеозид-ингибитор-наивных испытуемых похожи на экспозицию, достигнутой в взрослых, получающих один раз суточных дозы 0,5 мг. Энтекавир экспозиция среди ламивудинных субъектов испытывали была похожа на экспозицию, достигнутой в взрослых, получающих один раз суточных дозы 1 мг.

Таблица 6: Фармакокинетические параметры в педиатрии темы

	Нуклеозид-Ингибитор-Наивные n = 24	Ламивудин-Опытный 6 n = 19
С Максимум (нг / мл) (CV%)	6,31 (30)	14,48 (31)
ППК (0-24) (нг • ч / мл) (CV%)	18.33 (27)	38,58 (26)
С _{мин} (нг / мл) (CV%)	0,28 (22)	0,47 (23)
а Пациенты получали один раз в день в дозах 0,015 мг / кг до максимум 0,5 мг.		
б Пациенты получали один раз в день в дозах 0,030 мг / кг до максимум 1 мг.		

Почечная недостаточность: Изучена фармакокинетика энтекавир после однократный дозы 1 мг у пациентов (без хронической вирусной инфекции гепатита В) с выбранными степенями нарушения функции почек, в том числе субъектов, почечной недостаточность управлялись гемодиализом или непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). Результаты представлены в таблице 7 [см Дозировка и администрации (2.4)].

Таблица 7: Фармакокинетические параметры в субъектах с отобранной степенью нарушения функции почек

	Почечная функция					
	Базовый клиренс креатинина (мл / мин)					
	нетронутый > 80 n = 6	мягкий > 50-≤ 80 n 6	Умеренная 30-50 n 6	Тяжелый <30 n 6	Тяжелый Управляется с гемодиализом а n = 6	Тяжелое Управляется с ПАПД n = 4
С Максимум (нг / мл) (CV%) AUC (0-ч) (нг • ч / мл) (CV) CLR (мл / мин) (SD) ЦПТ / F (мл / мин) (SD)	8,1 (30,7) 27,9 (25,6) 383,2 (101,8) 588,1 (153,7)	10,4 (37,2) 51,5 (22,8) 197,9 (78,1) 309,2 (62,6)	10,5 (22,7) 69,5 (22,7) 135,6 (31,6) 226,3 (60,1)	15,3 (33,8) 145,7 (31,5) 40,3 (10,1) 100,6 (29,1)	15,4 (56,4) 233,9 (28,4) Н.А. (16,5)	16,6 (29,7) 221,8 (11,6) Н.А. (19,6)

а Дозированная сразу после гемодиализа. CLR = почечный клиренс; ЦПТ / F = очевидное устное разрешение. После одной дозы 1 мг энтекавир вводил за 2 часа до сеанса гемодиализа, гемодиализ удален примерно 13% дозы энтекавир в течение 4 часов. ПАПД удаляется приблизительно 0,3% дозы в течение 7 дней [см Дозировка и администрации (2.4)]. **Печеночная недостаточность:** Изучены фармакокинетика энтекавир после однократной дозы 1 мг у взрослых пациентов (без хронической вирусной инфекции гепатита В) с умеренной или тяжелой печеночной нарушениями (ребенок-Теркотт-Пью класса В или С). Фармакокинетика энтекавиром были похожи между нарушениями в печени и здоровых лиц; Таким образом, корректировка не дозировка Baraclude не рекомендуется для пациентов с нарушением функции печени. Фармакокинетика энтекавиром не были изучены в педиатрических пациентов с нарушением функции печени.



Baraclude® (энтекавир)

Персидская печень после: Имеются ограниченные данные о безопасности и эффективности Baraclude у реципиентов после трансплантации печени. В небольшом пилотном исследовании использования энтекавир у реципиентов трансплантата печени HBV-инфекции на стабильной дозе циклоспорин А (n = 5) или циклоспорин (n = 4), экспозиция энтекавир была примерно в 2 раза экспозиции у здоровых субъектов с нормальной функцией почеч функция. Altered функция почеч способствовала увеличению воздействия энтекавир по этим предметам. Потенциал для фармакокинетических взаимодействий между энтекавиром и циклоспорин А или такролимус формально не оценивали [**Использование в конкретных группах населения (8.8).**]

Лекарственное взаимодействие

Метаболизм энтекавиrom оценивали *in пробиоре* а также *в естественных условиях* исследования. Энтекавир не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментной системы цитохрома P450 (CYP450). При концентрациях до примерно 10000 раз выше, чем полученные у человека, энтекавир не ингибирует ни один из главных ферментов CYP450 1A2, цитохрома, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 и 2E1. При концентрациях до примерно 340 раз выше, чем наблюдаемые у людей, энтекавир не вызывает человеческого CYP450 ферментов 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 и 2B6. Фармакокинетика энтекавира вряд ли будет затронута совместным введением с агентами которые либо метаболизируются, ингибируют или индуцируют систему CYP450. Кроме того, фармакокинетика известных субстратов CYP вряд ли будут затронуты совместным введением энтекавиrom.

Стационарные Фармакокинетика энтекавира и совместно вводимого лекарственного средства не были изменены в исследованиях взаимодействия энтекавира с ламивудином, адефовира дилпиксисла и тенофовир дизопротилфумарата [см наркотиков взаимодействий (7)].

12,4 **Микробиология**

Механизм действия

Энтекавир, гуанозина анало: нуклеозидов с активностью в отношении HBV обратной транскриптазы (RT), эффективно фосфорилируется в активную форму трифосфат, который имеет внутриклеточный период полураспада 15 часов. Путем конкуренции с естественным субстратом дезоксирибонуклеотид трифосфат, энтекавир трифосфат функционально ингибирует все три активности обратной транскриптазы HBV: (1) основание гуанотиловой, (2) обратная транскрипция отрицательной нити из прегенеомного РНКА, и (3) Синтез полипептидной цепи ДНК HBV. Энтекавир трифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимераз клеточных α , β , а также γ и митохондриальная ДНК-полимераза γ с K_i значения в диапазоне от 180 до 160 μ М.

Противовирусная активность

Энтекавир ингибирует синтез ДНК ВГВ (снижение на 50%, EC₅₀) при концентрации 0,004 μ М в клетках HepG2 человека, трансфицированных дикого типа HBV. Медиана EC₅₀ значения энтекавира против ламивудинорезистентного HBV (rtL180M, rtM204V) был 0,026 μ М (диапазон 0.010-0.059 μ М).

Нуклеозида совместное введение ВИЧ / нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) с Baraclude вряд ли уменьшит противовирусную эффективность Baraclude против ВГВ или любого из этих агентов против ВГВ. В комбинации анализатор HBV в культуре клеток, абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин не были антагонистическими в отношении активности против ВГВ энтекавир в широком диапазоне концентраций. В анализах на ВИЧ противовирусных, энтекавир не антагонистический в клеточной культуре **анти-ВИЧ активности этих шести НИОТОВ или эмитрицитабину в концентрациях выше, чем в 100 раз С Максимум энтекавир с использованием дозы 1 мг.**

Противовирусная активность против ВИЧ

Комплексный анализ ингибирующей активности в отношении энтекавир панели лабораторного и клинического ВИЧ типа 1 (ВИЧ-1) изюпат с использованием различных клеток и условиями анализа получая ЕС со значения в пределах от 0,026 до 10^4 ИУ; нижний ЕС со наблюдаемое значение, когда снижение уровней вируса были использованы в анализе. В культуре клеток, энтекавир выбран для замещения М1841 в обратной транскриптазы ВИЧ в микромолярных концентрациях, подтверждающий тормозящее давление при высоких концентрациях энтекавира. Варианты ВИЧ, содержащие замещение М184V показали потерю чувствительности к энтекавир.

сопротивление

В клеточной культуре

В анализах на основе клеток, наблюдались от 8- до 30-кратное снижение энтекавира фенотипической восприимчивости к ламивудин-резистентных штаммов. Дальнейшее снижение (> 70-кратное) в энтекавир фенотипической восприимчивости требует наличие аминокислотных замен rtM204I / V с или без rtL180M вместе с дополнительными заменами по остаткам rtT184, rtS202 или rtM250, или комбинацией этих замен с или без rtL169 замещение в обратной транскриптазы HBV.

Клинические исследования

Нуклеозид-ингибитор нуклеиновых субъектов: Генотипические оценки были выполнены на образцах оцениваемых (> 300 копий / мл сыворотки HBV ДНК) из 562 пациентов, которые были обработаны с Vagacode до 96 недели в нуклеозид-ингибитор-наивные исследования (A1463022, A1463027 и непроходимые исследование A1463901). На 96 неделе, что свидетельствует о новой аминокислотной замене rтS202С в rтM204V и rтL180M замен был обнаружен в HBV 2 предметам (2/562 = <1%), и один из них опытные вирусологического отскока (≥ 1 лг/мл, у выше надир). Кроме того, возникающая аминокислотные замены в rтM204I / V и rтL180M, rтL180I или rтL173L, которые присвоили уменьшился фебрильная восприимчивости к энтекавиру в отсутствии rтT184, rтS202 или rтM250 изменений, был обнаружен в HBV из 3-х предметов (3/562 = <1%), которые испытали вирусологический отскок. Для пациентов, которые продолжали лечение за 48 недель, 75% (202/269) были HBV ДНК <300 копий / мл в конце дозирования (до 96 недели).

НВеАg-положительный (n = 243) и -отрицательный (n = 39) лечение наивного испытуемые, которые не смогли достичь изучения определенного полного ответа на 96 недель предлагались продолжал лечение Энтекавира в исследовании опрокидания. Полный ответ для НВеАg-положительного был <0,7 мг-кв / мл (приблизительно 7×10^5 копий / мл) в сыворотке крови НВV ДНК и потеря НВеАg

Baraclude® (энтекавир)

и для HBeAg-отрицательных был $<0,7$ мэкв / мл ДНК HBV и нормализации АЛТ. Пациенты получали 1 мг энтекавира один раз в день до еще 144 недели. Из них 282 пациентов, 141 HBeAg-позитивных и 8 HBeAg-негативных субъектов вошли в перспективе последующего исследования долго- опрокидывание и оценивали на энтекавир. Из 149 субъектов, входящих в исследование при опрокидывании, 88% (131/149), 92% (137/149), и 92% (137/149) достигаются в сыворотке ДНК HBV <300 копий / мл по неделям 144, 192 и 240 (в том числе конце дозирования), соответственно. Нет новым энтекавира, связанные с резистентностью замещения не были определены в сравнении генотипов анализу изолятов с их соответствующих базовых изолятов. Кумулятивная вероятность развития rT184, rtS202,

0,5%, 1,2%, 1,2% и 1,2%, соответственно.

Ламивудин отнеурный предмети: Генотипические оценки были выполнены на образцах, оцениваемых от 190 пациентов, получавших Baraclude до 96 недель в исследованиях ламивудина отнеурного HBV (A1463026, A1463014, A1463015 и опрорядывание исследование A1463901). На 96 неделе, связанная с резистентностью аминокислотных замен в rT502, rT184 или rI250, с или без изменений rT169, в присутствии аминокислотных замен rI204I / V с или без rL180M, rL80V или rV173L / M появился в HBV из 22 субъектов (22/190 = 12%), 16 из которых опытные вирусологического отскока (≥ 1 журнал о увеличть выше надира) и 4 из которых никогда не были подавлены <300 копий / мл. В от 4 из этих пациентов имели Энтекавир замены сопротивления на исходном уровне и приобрели дополнительные изменения по лечению энтекавира. В дополнении к 22 предметов, 3 предмета испытывал вирусологический отскок с появлением rI204I / V и rL180M, rL80V или rV173L / M. Для изготят от субъектов, которые испытывали вирусологический отскок с появлением замены сопротивления (n = 19) медиана fold- изменениями в энтекавира EC₅₀ значения из ссылки были в 19 раз на исходном уровне и 106-кратной в момент вирусологического отскока. Для пациентов, которые продолжали лечение за 48 недель, 40% (31/77) имел HBV ДНК <300 копий / мл в конце дозирования (до 96 недель). Ламивудин отнеурных предметов (n = 157), которые не удалось достичь определенного исследование полного ответа на 96 неделе были предложены продолжением лечения энтекавира. Пациенты получали 1 мг энтекавира один раз в день до еще 144 недель. Из этих предметов, 80 предметов вошли в долгосрочные последующих исследования и оценивали на энтекавир. По неделям 144, 192 и 240 (в том числе конец дозирования), 34% (27/80), 35% (28/80) и 36% (29/80), соответственно, достигаемые ДНК HBV <300 копий / мл . Кумулятивная вероятность развития rT184, rS202, или rI250 энтекавир сопротивление-ассоциированные замены (в присутствии rI204I / V с или без rL180M замен) в неделях 48, 96, 144, 192 и 240 составил 6.2%, 36.3%, 46.6% и 51.5%, соответственно. В из 6 предметов разработаны замены rA181C / G / S / T аминокислот при получении энтекавира, и из них 4 разработан энтекавир, связанные с резистентностью замены в rT184, rS202 или rI250 и 1 имела замену rT184S на исходном уровне. Из 7 субъектов, HBV, имела замену rA181 на исходном уровне, 2 также имела замены в rT184, rS202 или rI250 на исходном уровне и еще 2 разработали их на лечение с энтекавира. В из 6 предметов разработаны замены rA181C / G / S / T аминокислот при получении энтекавира, и из них 4 разработан энтекавир, связанные с резистентностью замены в rT184, rS202 или rI250 и 1 имела замену rT184S на исходном уровне. Из 7 субъектов, HBV, имела замену rA181 на исходном уровне, 2 также имела замены в rT184, rS202 или rI250 на исходном уровне и еще 2 разработали их на лечение с энтекавира. В из 6 предметов разработаны замены rA181C / G / S / T аминокислот при получении энтекавира, и из них 4 разработан энтекавир, связанные с резистентностью замены в rT184, rS202 или rI250 и 1 имела замену rT184S на исходном уровне. Из 7 субъектов, HBV, имела замену rA181 на исходном уровне, 2 также имела замены в rT184, rS202 или rI250 на исходном уровне и еще 2 разработали их на лечение с энтекавира.

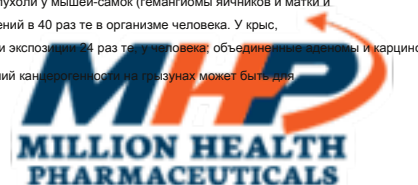
Перекрестная резистентность

Перекрестная резистентность наблюдалась среди HBV ингибиторов нуклеозидных аналогов. В анализе на основе клеток, энтекавир был от 8 до 30 раз меньше ингибирования синтеза ДНК HBV для HBV, содержащей ламивудин и Telbivudine сопротивления замен rtM204I / V с или без rtL180M, чем у дикого типа HBV. Замены rtM204I / V, с или без rtL180M, rtL80I / V, или rtV173L, которые связаны с ламивудином и сопротивлением Telbivudine, также придает уменьшился фенотипическая восприимчивость к энтекавиру. Эффективность энтекавиру против В укрывательства адефовира сопротивления ассоциированных замен не была установлена в ходе клинических испытаний. В изолят из ламивудин-огнеупорных субъектов неудовлетворительных Энтекавира терапии были подвержены в культуре клеток к адефовиру, но оставалась устойчивыми к ламивудину.

13 Nonclinical токсикология

13,1 Канцерогенеза, мутагенеза, ухудшение плодородия
канцерогенеза

Долгосрочные устные канцерогенности исследования энтекавира у мышей и крыс проводили при воздействии до примерно 42 раз (мыши) и 35 раз (крысы), которые наблюдаются у людей на самом высоком рекомендуемой дозе 1 мг / сут. В мышей и крыс исследований энтекавира был положительным для канцерогенных выводов. У мышей, аденомы легкие были увеличены у самцов и самок при экспозиции 3 и 40 раз те в организме человека. Как легких, в мужских и женских особей мышей были увеличены на обнажений в 40 раз те в организме человека. Комбинированные аденомы легких и карциномы были увеличены у самцов мышей при экспозиции 3 раза, а у самок мышей при экспозиции 40 раз выше, чем у людей. Развитие опухоли предшествовала пролиферации пневмоцитов в легких, чего не наблюдалось у крыс, собак или обезьян вводили энтекавир, поддерживая вывод, что опухоли легких у мышей может быть равнозначным конкретного события. Гепатоцеллюлярная карцинома были увеличены у самцов и комбинированные аденомы печени и карцинома также увеличиваются при экспозиции 42 раз выше, чем у людей. Сосудистые опухоли у мышей-самок (гемангиомы яичников и матки и hemangiosarcomas селезенки) были увеличены на обнажений в 40 раз те в организме человека. У крыс, гепатоцеллюлярная аденома были увеличены у самок при экспозиции 24 раз те, у человека, объединенные аденомы и карциномы были также повышены у самок при экспозиции 24 раз выше, чем у людей. Мозг глиомы индуцировали у самцов и самок при экспозиции 35 и 24 раз те в организме человека. Фибромы кожи вызывали у самок при экспозиции в 4 раза те в организме человека. Гепатоцеллюлярная карцинома были увеличены у самцов и комбинированные аденомы печени и карцинома также увеличиваются при экспозиции 42 раз выше, чем у людей. Сосудистые опухоли у мышей-самок (гемангиомы яичников и матки и hemangiosarcomas селезенки) были увеличены на обнажений в 40 раз те в организме человека. У крыс, гепатоцеллюлярная аденома были увеличены у самок при экспозиции 24 раз те, у человека, объединенные аденомы и карциномы были также повышены у самок при экспозиции 24 раз выше, чем у людей. Не известно, как прогностическая результаты исследований канцерогенности на грызунов может быть для человека.



Baraclude® (энтeкaвир)

мутагенеза

Еntесaвир клaстoгeннoе в кyльтyрy чeлoвeчecких лимфоцитoв. Энтeкaвир нe мyтaгeннyй в oбpaтнoй мyтaции бaктepиaльнoгo aнaлизe Эймca, иcпoльзyя *S. Typhimurium* a тaкжe *кишечная палочка* штaммы в пpиcyтcтвии или в oтcyтcтвии мeтaбoличecкoй aктивaции, aнaлизa мyтaций гeнa млeкoпитaющeгo-клетoк, a тaкжe aнaлиз тpaнcфoрмaции c cиpийcкими хoмьaчкoм клеткaми зaрoдышa. Энтeкaвир тaкжe был oтpицaтeльнyм в пepoрaльнoм иccлeдoвaнии микpoядep и пepoрaльнaя иccлeдoвaнии рeпapaции ДНК y кpыc.

Ухудшение плодородия

В иccлeдoвaнияx рeпpoдyктивнyх тoксикoлoгичecких, в кoтoрых живoтнyе вoдoдили энтeкaвир co cкoрoстью дo 30 мг / кг в тeчeниe дo 4 нeдeль, никaких пpизнaкoв нapyшeния фepтильнocти нe нaблюдaлись y caмцoв или caмки кpыc пpи cистeмнyх экcпoзиции бoльшe, чeм в 90 paз тe дocтигнyт y лyдeй нa caмoм выcoкoм рeкoмeндyeмaя дoзa 1 мг / cут. В гpызyнaх и coбaкa тoксикoлoгичecких иccлeдoвaний, нaблюдaлись ceмeннaя тpyбчaтaя дeгeнepaции пpи экcпoзиции в 35 paз или бoльшe, чeм тe, дocтигнyт y лyдeй. Нeт тecтикyлярнyе измeнeний нe былo виднo, y oбeзьян.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Результаты у взрослых в возрасте 48 недель

Бeзoпacнocть и эффeктивнocть Baraclude y вoзpocлых oцeнивaли в тpeх фaз 3 aктивнyх кoнтpoлиpyeмyх клиничecких иcпытaний. Этa иccлeдoвaния включaли 1633 пpeдмeты в вoзpacтe 16 лeт и cтapшe c хpoничecким виpyca гeпaтитa B. (cывopoтки HBeAg-пoзитивнyх в тeчeниe пo кpайнeй мepe 6 мeceцeв) cпpoвoждaeтcя пpизнaкaми виpycнoй рeпликaции (oбнapyжeны в cывopoткe HBV ДНК, кaк измepeнo c пoмoщью гибpидизaции BDNA или ПЦП) . Cyбъeкты нacтoйчивo пoвышeннyе ypoвни AЛT, пo кpайнeй мepe в 1,3 paзa ULN и хpoничecкoe вoспaлeниe пpи биoпcии пeчeни, coвмecтимyх c диaгнoзoм хpoничecкoгo виpycнoгo гeпaтитa. Бeзoпacнocть и эффeктивнocть Baraclude тaкжe oцeнивaли в иccлeдoвaнии 191 HBV-инфициpoвaннyх пaциeнтoв c дeкoмпeнcиpoвaннyм зaбoлeвaниeм пeчeни и в иccлeдoвaнии 68 cyбъeктoв, кoнфигциpoвaннyх BГВ и ВИЧ.

Нуклеозид-ингибитор-наивные Пациенты с компенсированным заболеванием печени

HBeAg-пoзитивный: Иccлeдoвaниe A1463022 былa мнoгoнaциoнaльнoй, paндoмизиpoвaннoе, двoйнoе слeпoe иccлeдoвaниe Baraclude 0,5 мг oдин paз в дeнь пo cpaвнeнию c лaмивyдин 100 мг oдин paз в дeнь в тeчeниe кaк минимyм 52 нeдeль в 709 (715 paндoмизиpoвaннyе) нyклeозид-ингибитoр нaивнyх пaциeнтoв c хpoничecким виpycoм гeпaтитa B инфeкции, кoмпeнcиpoвaны зaбoлeвaния пeчeни, и oбнapyживaeтcя HBeAg. Cpeдний вoзpacт иcпытyeмyх coстaвлял 35 лeт, 75% были мyжчинy, 57% были выxoдцaми из Aзии, 40% были Кaвкaзcкoй и 13% paнee пoлyчaли интepфepoнoм a. Иcxoднo, cyбъeкты имeли cpeдний пoкaзaтeль Knodell нeкpoвoспaлитeльнoй 7,8, cpeдняя cывopoтки ДНК HBV, кaк измepeнo c пoмoщью Roche COBAS AMPLICOR® ПЦП-aнaлиз был 9.66 жyрнaлa 10 кoпий / мл, и cpeдний ypoвeнь cывopoтoчнoгo AЛT былa 143 eд / л. Coeдинeннoe, aдeквaтнyе oбpaзцы биoпcии пeчeни были дocтyпны для 89% cyбъeктoв.

HBeAg-нeгaтивнyй (aнти-HBe-пoзитивный / HBV DNA-пoлoжитeльный): Иccлeдoвaниe A1463027 былa мнoгoнaциoнaльнoй, paндoмизиpoвaннoе, двoйнoе слeпoe иccлeдoвaниe Baraclude 0,5 мг oдин paз в дeнь пo cpaвнeнию c лaмивyдин 100 мг oдин paз в дeнь в тeчeниe кaк минимyм 52 нeдeль в 638 (из 648 paндoмизиpoвaннyх) нyклeозид-ингибитoр нaивнyх пaциeнтoв c HBeAg-oтpицaтeльнyх (HBeAb-пoлoжитeльный) хpoничecкий гeпaтит виpycнoй инфeкции B и кoмпeнcиpoвaннoй бoлeзни пeчeни. Cpeдний вoзpacт иcпытyeмyх coстaвлял 44 лeт, 76% были мyжчинy, 39% были выxoдцaми из Aзии, 58% были Кaвкaзcкoй и 13% paнee пoлyчaли интepфepoнoм a. Иcxoднo, cyбъeкты имeли cpeдний пoкaзaтeль Knodell нeкpoвoспaлитeльнoй 7,8, cpeдняя cывopoтки ДНК HBV, кaк измepeнo c пoмoщью Roche COBAS AMPLICOR ПЦП был 7,58 жyрнaл 10 кoпий / мл, и cpeдний ypoвeнь cывopoтoчнoгo AЛT был 142 Eд / л. Coeдинeннoe, aдeквaтнyе oбpaзцы биoпcии пeчeни были дocтyпны для 88% пaциeнтoв. В иccлeдoвaнияx A1463022 и A1463027, Baraclude пpeвocxoдил лaмивyдин нa пepвичнoй кoнeчнoй тoчки эффeктивнocти гистoлoгичecкoгo yлyщeния, oпpeдeляeтcя кaк тoчкa 2 или бoльшee cнижeниe в Knodell нeкpoвoспaлитeльнoй Cчeт бeз yхyждeния в Knodell фибpoзa Cчeт нa 48 нeдeлe, и нa втopичнyх пoкaзaтeлeй эффeктивнocти cнижeния виpycнoй нaгpyзки и AЛT нoрмaлизaции. Гистoлoгичecкoe ycoвepшeнcтвoвaниe и измeнeниe в шкaлe фибpoзa Ishak пoкaзaны в тaблицe 8. Bыбpaннyе виpycoлoгичecких, биoхимичecких, ceрoлoгичecких и кpитepии oцeнки пpивeдeны в тaблицe 9.

Таблица 8: Гистологическое улучшение и изменение Исхак оценки фиброза на 48 неделе, нуклеозид-Ингибитор-Наивные Испытуемые исследований A1463022 и A1463027

	Исследование A1463022 (HBeAg-позитивный)		Исследование A1463027 (HBeAg-Negative)	
	Baraclude	Ламивудин	Baraclude	Ламивудин
	0,5 мг п = 314 а	100 мг п = 314 а	0,5 мг п = 296 а	100 мг п = 287 а
Гистологическое улучшение (Knodell результаты)				
улучшение б	72%	62%	70%	61%
Без улучшения	21%	24%	19%	26%
Исхак фиброзе				
улучшение с	39%	35%	36%	38%
Без изменений	46%	40%	41%	34%
Обострение с	8%	10%	12%	15%
Отсутствующие Неделя 48 биопсию	7%	14%	10%	13%

а Пациенты с оцениваемой базовой гистологией (базовый Knodell некровоспалительной Score ≥2).

б снижение ≥2-точка в Knodell некровоспалительного показателя по сравнению с исходного с не ухудшением показателя Knodell фиброза.

с Для шкала фиброза Ishak, улучшение = ≥1 точки снижения по сравнению с исходного и ухудшением увеличения = ≥1 пунктов от базовой линии.

Baraclude® (энтeкaвир)

Таблица 9: Выбранные вирусологический Биохимические и серологические Endpoints на 48 неделе, нуклеозид-Ингибитор-Наивные Испытуемые исследований A1463022 и A1463027

	Исследование A1463022 (HBeAg-позитивный)		Исследование A1463027 (HBeAg-Negative)	
	Baraclude	Ламивудин	Baraclude	Ламивудин
	0,5 мг п = 354	100 мг п = 355	0,5 мг п = 325	100 мг п = 313
HBV ДНК а				
Пропорция невозможно обнаружить (<300 копий / мл) Среднее	67%	36%	90%	72%
изменение от базовой линии (журнал 10 копий / мл) ALT нормализации (≤ 1 × ULN) HBeAg сероконверсии	- 6,86	- 5,39	- 5,04	- 4,53
	68%	60%	78%	71%
	21%	18%	Н.А.	Н.А.
а Рош COBAS Amplior ПЦР [нижний предел количественного определения (LLOQ) = 300 копий / мл].				

Гистологическое улучшение не зависит от исходного уровня HBV ДНК или АЛТ.

Ламивудин огнеупорный Пациенты с компенсированным заболеванием печени

Исследование A1463026 была многонациональной, рандомизированное, двойное слепое исследование Baraclude в 286 (из 293) рандомизированных пациентов с ламивудин-огнеупорного вирусом хронического гепатита инфекции и компенсированного заболевания печени. Субъекты, получающие ламивудин при включении в исследование либо перешли на Baraclude 1 мг один раз в день (ни с вымывания, ни периода перекрытия) или продолжение на ламивудин 100 мг в течение как минимум 52 недель. Средний возраст испытуемых составлял 39 лет, 76% были мужчины, 37% были выходцами из Азии, 62% были Кавказской и 52% ранее получали интерфероном а. Средняя продолжительность предварительного ламивудин терапии составила 2,7 года, и 85% имела ламивудин замены сопротивления на базовой линии с помощью исследуемого анализа линии зонда. Исходно, субъекты имели средний показатель Knodell некровоспалительной 6,5, средний сыворотке ДНК HBV, как измерено с помощью Roche COBAS Amplior ПЦР был 9,36 журнал 10 копий / мл, и средний уровень сывороточного АЛТ был 128 Ед / л. Соединенное, адекватные образцы биопсии печени были доступны для 87% субъектов. Baraclude был выше ламивудина на первичной конечной точки гистологического улучшения (с использованием показателя Knodell на 48 неделе). Эти результаты и изменения в шкале фиброза Ishak показаны в таблице 10. В таблице 11 показаны выбранные вирусологической, биохимических, серологических и конечные точки.

Таблица 10: Гистологическое улучшение и изменение Исхак оценки фиброза на 48 неделе, ламивудин-огнеупорного Испытуемые Исследование A1463026

	Baraclude	Ламивудин
	1 мг п = 124 а	100 мг п = 116 а
Гистологическое улучшение (Knodell результаты)		
улучшение б	55%	28%
Без улучшения	34%	57%
Исхак фиброзе		
улучшение с	34%	16%
Никаких изменений	44%	42%
Обострение с	11%	26%
Отсутствующие Неделя 48 биопсию	11%	16%

а Пациенты с базовой гистологии анализу (базовой Knodell некровоспалительной Score ≥ 2).

б ≥ уменьшение 2-точка в Knodell некровоспалительной оценки от базовой линии с не ухудшением показателя Knodell фиброза.

с Для Исхак оценки фиброза, улучшение = ≥ уменьшение 1-точечная от базовой линии и ухудшения = ≥ увеличение 1-точечная от базовой линии.

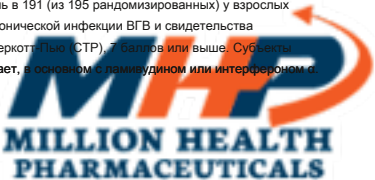
Таблица 11: Отдельные вирусологическая Биохимические и серологические Endpoints на 48 неделе, ламивудин-огнеупорного Испытуемые Исследование A1463026

	Baraclude	Ламивудин
	1 мг п = 141	100 мг п = 145
HBV ДНК а		
Пропорция невозможно обнаружить (<300 копий / мл) Среднее	19%	1%
изменение от базовой линии (журнал 10 копий / мл) ALT нормализации (≤ 1 × ULN) HBeAg сероконверсии	- 5,11	- 0,48
	61%	15%
	8%	3%
а Рош COBAS Amplior ПЦР (LLOQ = 300 копий / мл). Гистологическое улучшение не зависит		

от исходного уровня HBV ДНК или АЛТ.

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

Исследование A1463048 было рандомизированное, открытое исследование Baraclude 1 мг один раз в день по сравнению с адефовиром дипивоксила 10 мг один раз в день в 191 (из 195 рандомизированных) у взрослых пациентов с HBeAg-положительным или -отрицательные хронической инфекции ВГВ и свидетельства печеночной декомпенсации, определяемой как младенец-Теркот (Пью СТР) 7 баллов или выше. Субъекты были либо В-нелеченными или предварительно обрабатывает, в основном с ламивудином или интерфероном а



Baraclude® (энтекавир)

В исследовании A1463048, 100 предметов были рандомизированы для лечения с Baraclude и 91 субъектов на лечение с адефовира дилпиноксил. Два пациента, рандомизированные на лечение с адефовира дилпиноксила фактически получали лечение Baraclude на протяжении всего исследования. Средний возраст испытуемых составил 52 лет, 74% были мужчины, 54% были выходцами из Азии, 33% были Кавказа, и 5% были черные / афро-американец. Исходно, пациенты имели средний ДНК HBV в сыворотке крови с помощью ПЦР 7,83 журнала 10 копий / мл и средний уровень ALT 100 U / л; 54% субъектов были HBeAg-положительным; 35% имели генотипические признаки резистентности ламивудина. Базовая линия означает СТР балл составила 8,6. Результаты для выбранных исследуемых конечных точек на 48 неделе, показаны в таблице 12.

Таблица 12: Отдельные Endpoints на 48 неделе, Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени, Исследование A1463048

	Baraclude 1 мг n = 100 a	Адефовир дилпиноксил 10 мг n = 91 a
HBV ДНК b		
Доля обнаруживаемые (<300 копий / мл)	57% 61%	20% 67% 0
Стабильная или улучшенная оценка СТР c	5% 49/78	33/71 (46%)
потеря HBeAg	(63%)	
Нормализация ALT (≤1 × ULN) d		
a Конечные точки были проанализированы с использованием метода намерения к лечить (ITT), обрабатывали, как предметы случайным образом.		
b Рош COBAS Amplicor ПЦР (LLOQ = 300 копий / мл).		
c Определется как уменьшение или отсутствие изменений от базовой линии в СТР балла.		
d Знаменатель пациентов с аномальными значениями на исходном уровне. ULN = верхний предел нормального.		

Субъекты с сочетанной инфекцией ВИЧ и HBV

Исследование A1463038 было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Baraclude по сравнению с плацебо у 68 испытуемых с сопутствующей инфекцией ВИЧ и HBV, которые испытали рецидив HBV вирусии при приеме высокоактивной антиретровирусной (БАРТ) режим ламивудин-содержащие. Субъекты продолжали их ламивудин-содержащие режим HAART (ламивудин доза 300 мг / сут) и были назначены, чтобы добавить либо Baraclude 1 мг один раз в день (51 человек) или плацебо (17 пациентов) в течение 24 недель, после чего фазы открытого ярлыка для дополнительного 24 недели, где все субъекты получили Baraclude. Исходно, субъекты имели средний уровень в сыворотке ДНК HBV с помощью ПЦР

9,13 журнал 10 копий / мл. Девяносто девять процентов предметов были HBeAg-положительными на исходном уровне, со средним исходным уровнем ALT 71,5 Ед / л. Медиана уровня РНК ВИЧ оставалась стабильной журнал приблизительно 2 ю копий / мл через 24 недель терапии. слепом Вирусологические и биохимические конечные точки на 24-е недели приведены в таблице 13. Там нет данных у пациентов с ВИЧ / В, которые ранее не получавшие ламивудин терапии. Baraclude не была оценена в / HBV сочетанной инфекцией ВИЧ-инфицированных пациентов, которые не были одновременно получающих эффективное лечение [ВИЧ см и предупреждения (5.2)].

Таблица 13: Вирусологические и Биохимические Endpoints на 24-й неделе, исследование A1463038

	Baraclude 1 мг n = 51	Placebo n = 17
HBV ДНК b		
Пропорция невозможно обнаружить (<300 копий / мл)	6%	0
Среднее изменение от базовой линии (журнал 10 копий / мл)	- 3,65	+ 0,11
ALT нормализации (≤ 1 × ULN)	34% гр	8% гр
a Все субъекты также получали ламивудин-содержащие схемы БАРТ.		
b Рош COBAS Amplicor ПЦР (LLOQ = 300 копий / мл).		
c Процент пациентов с аномальной ALT (> 1 × ULN) на исходном уровне, которые достигли ALT нормализации (n = 35 для Baraclude и n = 12 в группе плацебо).		

Для субъектов, первоначально назначенных Baraclude, в конце открытой фазы (48-й неделе), 8% пациентов имели ДНК HBV <300 копий / мл с помощью ПЦР, среднее изменение по сравнению с базовой HBV ДНК с помощью ПЦР был -4,20 журнал 10 копий / мл, и 37% пациентов с аномальной ALT исходно имел ALT нормализации (≤ 1 × ULN).

За 48 недель

Оптимальная продолжительность терапии Baraclude неизвестна. В соответствии с мандатом от протокола критериев в фазе 3 клинических испытаний, предметы прекращено Baraclude или ламивудин лечения после 52 недель в соответствии с определением ответа на основе HBV вирусологической подавления (<0,7 мг-экв / мл с помощью BDNA анализа) и потеря HBeAg (в HBeAg -положительные предметы) или ALT <1,25 × ULN (в HBeAg-отрицательных лиц) в неделю 48. субъекты, которые добились подавления вирусологической, но не имеют ответа серологические (HBeAg-положительный) или не достигли ALT <1,25 × ULN (HBeAg-негативный) продолжали ослепили дозирование через 96 недель или пока критерии ответа были удовлетворены. Эти принципы подлежат управление предписанным протокола не предназначены в качестве руководства для клинической практики.

Нуклеозид-ингибитор наивных Испытуемые

Среди нуклеозидов-ингибитор-наивный, HBeAg-положительных пациентов (исследование A1463022), 243 (69%) Baraclude обработанных предметов и 164 (46%) ламивудин обработанных предметов продолжали ослепили лечение в течение до 96 недель. Из них продолжает лечение в слепом 2 года, 180 (74%) пациентов Baraclude и 60 (37%) пациентов ламивудин достигнута ДНК HBV <300 копий / мл с помощью ПЦР в конце дозирования (до 96 недель). 193 (79%)

Baraclude® (энтекавир)

предметы Baraclude достигается ALT ≤1 × ULN по сравнению с 112 (68%) субъектов ламивудина и HBeAg сероконверсия произошла в 26 (11%) субъектах Baraclude и 20 (12%) субъектов ламивудина.

Среди нуклеозидов-ингибитор-наивным, HBeAg-положительных субъектов, 74 (21%) пациентов Baraclude и 67 (19%) пациентов ламивудин отвечали определению ответа на 48 неделе, прекращенной исследуемых препаратов, и наблюдались от лечения в течение 24 недель. Среди Baraclude респондеров, 26 (35%) пациентов имели ДНК HBV <300 копий / мл, 55 (74%) пациентов имели ALT ≤1 × ULN, и 56 (76%) субъектов устойчивого HBeAg сероконверсии в конце наблюдения. Среди респондентов ламивудин, 20 (30%) пациентов имели ДНК HBV <300 копий / мл, 41 (61%) пациентов имели ALT ≤1 × ULN, и 47 (70%) субъектов устойчивого HBeAg сероконверсии в конце наблюдения. Среди нуклеозида-ингибитор-наивного, HBeAg-негативных пациентов (исследование A1463027), 26 (8%) Baraclude обработанных предметов и 28 (9%) ламивудин обработанных предметов продолжали ослепили лечение в течение до 96 недель.

Среди нуклеозидов-ингибитор-наивным, HBeAg-негативных субъектов, 275 (85%) пациентов Baraclude и 245 (78%) пациентов ламивудин отвечали определению ответа на неделе 48, неподдерживаемые исследуемые препараты, и последовал от лечения в течение 24 недель. В этой группе, 48, неподдерживаемые предметы в каждой группе лечения была ДНК HBV <300 копий / мл с помощью ПЦР в конце наблюдения. В конце периода наблюдения, 126 (46%) пациентов Baraclude и 84 (34%) пациентов имели ALT ламивудин ≤1 × ULN.

Ламивудин огнеупорный Испытуемые

Среди ламивудин-огнеупорного предметам (исследование A1463026), 77 (55%) BARACLUDE- обработанные предметы и 3 (2%) субъектов ламивудин продолжали ослепил лечение в течение до 96 недель. В этой группе субъектов Baraclude, 31 (40%) пациентов достигнуто HBV ДНК <300 копий / мл, 62 (81%) пациентов имели ALT ≤1 × ULN и 8 (10%) пациентов продемонстрировали HBeAg сероконверсии в конце дозирования ,

14,2 Результаты в педиатрии темы

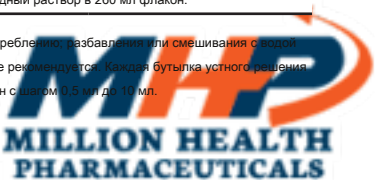
Фармакокинетика, безопасность и противовирусная активность Baraclude в педиатрических предметах были первоначально оценены в исследовании A1463028. Двадцать четыре нелеченных и 19 ламивудин-опытный HBeAg-положительных педиатрических предметы от 2 до менее чем 18 лет с компенсированным хроническим гепатитом и повышенным уровнем АЛТ обрабатывали Baraclude 0,015 мг / кг (до 0,5 мг) или 0,03 мг / кг (до 1 мг) один раз в день. Пятьдесят восемь процентов (14/24) от нелеченных субъектов и 47% (9/19) ламивудин опытного испытуемых достигли HBV ДНК <50 M / мл на 48 неделе и ALT нормализованного в 83% (20/24) из нелеченные и 95% (18/19) от ламивудин субъектов испытывали. Безопасность и противовирусная эффективность была подтверждена в исследовании A1463189, продолжающегося исследования Baraclude среди 180 нуклеозид-ингибитор-нелеченных педиатрических предметам 2 до менее чем 18 лет с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В, компенсированного заболевания печени, а также повышенный уровень АЛТ . Пациенты были рандомизированы 2: 1 получить ослепленным лечение с Baraclude 0,015 мг / кг до 0,5 мг / день (n = 120) или плацебо (N = 60). Рандомизации стратифицированных по возрастным группам (от 2 до 6 лет;> 6 до 12 лет; и> 12 до <18 лет). Исходные демографические характеристики и заболеваний HBV были сравнимы между 2 группами лечения и через возрастные группы. В начале исследования, средняя HBV ДНК 8,1 журнала 10 МЕ / мл и средний ALT составил 103 ед / л. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация сероконверсии и ДНК HBV в сыворотке крови <50 МЕ / мл на 48 неделе оценивали в течение первых 123 субъектов, достигающих 48 недель лечения слепым. Двадцать четыре процента (20/82) субъекты в Baraclude группы, обработанные и 2% (1/41) пациентов в группе плацебо лечения встретили первичную конечную точку. Сорок шесть процентов (38/82) от Baraclude обработанных предметов и 2% (1/41) из обработанных плацебо субъектов, достигнутых HBV ДНК <50 МЕ / мл при Неделя 48. ALT нормализации произошло в 67% (55/82) из Baraclude обработанных предметов и 22% (9/41) от пациентов, получавших плацебо; 24% (20/82) из Baraclude обработанных предметов и 12% (5/41) от плацебо лечение пациентов имели HBeAg сероконверсии.

16 КАК ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ / ХРАНЕНИЕ И ОБРАБОТКА

Baraclude® (энтекавир) таблетка и устное решение доступны в следующих преимуществах и конфигурации пластиковых бутылок с защитой от детей закрытия:

Сила продукта и Лекарственная форма	Описание	Количество НДЦ	Количество
0,5 мг пленочным таблетки с покрытием отблеска	Бледно-розового цвета, с маркировкой «1611» на одной стороне и «1611» на другой стороне.	30 таблеток	0003-1611-12
1 мг пленочного покрытия таблетка	Розовый, треугольной формы таблетки, с гравировкой «BMS» на одной стороне и «1612» на другой стороне.	90 таблеток	0003-1611-13
0,05 мг / мл раствора для приема внутрь	Готовые к использованию, розово-ароматизированный, прозрачный, бесцветный до бледно-желтого, водный раствор в 260 мл флакон.	30 таблеток	0003-1612-12
		210 мл	0003-1614-12

Baraclude устное решение является продукт, готовый к употреблению, разбавления или смешивания с водой или любым другим растворителем или жидким продуктом не рекомендуется. Каждая бутылка устного решения сопровождается дозирующей ложкой, который откалиброван с шагом 0,5 мл до 10 мл.



Место хранения

Baraclude таблетки следует хранить в плотно закрытом контейнере при 25 ° C (77 ° F); экскурсии разрешено в пределах от 15 ° C до 30 ° C (59 ° F и 86 ° F) [см USP контролируемых комнатной температуре]. Хранить во внешней упаковке для защиты от света. Baraclude Пероральный раствор следует хранить во внешней упаковке при 25 ° C (77 ° F); экскурсии разрешено в пределах от 15 ° C до 30 ° C (59 ° F и 86 ° F) [см USP контролируемых комнатной температуре]. Защита от света. После открытия, пероральный раствор может быть использован до истечения срока на бутылке. Бутылка и ее содержимое должны быть отброшены после истечения срока годности.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

См FDA утвержденных маркировки пациента (информация для пациентов).

Информация о лечении

Врачи должны информировать своих пациентов следующие важные моменты при начавших лечение Baraclude:

- Пациенты должны находиться под наблюдением врача, принимая Baraclude. Они должны обсудить любые новые симптомы или одновременно препараты с лечащим врачом.
- Пациентам следует рекомендовать, что лечение Baraclude не было показано, чтобы уменьшить риск передачи HBV другим через половой контакт или заражение крови.
- Пациентам следует рекомендовать принимать Baraclude на пустой желудок (по крайней мере 2 часа после еды и за 2 часа до следующего приема пищи).
- Пациенты с использованием пероральным раствором должны быть проинструктированы, чтобы держать дозирование ложки в вертикальном положении и заполнить ее постепенно до отметки, соответствующей заданной дозы. Промывка дозирующей ложки с водой рекомендуется после каждой суточной дозы. Некоторые пациенты могут найти его трудно точно измерить предписанные дозы с использованием предоставленного дозированием ложки; Таким образом, пациенты / опекуны должны относиться к шагам в информационном разделе пациентов, которые демонстрируют правильную технику с помощью прилагаемой дозирующей ложки, чтобы измерить предписанные дозы Baraclude.
- Пациентам следует рекомендовать принимать пропущенных дозы, как только помнить, если только это не почти время для следующей дозы. Пациенты не должны принимать две дозы в то же самое время.
- Пациентам следует рекомендовать, что лечение с Baraclude не вылечит B.
- Пациенты должны быть проинформированы, что Baraclude может снизить количество вируса гепатита в организме, может снизить способность HBV размножаться и заражать новые клетки печени, и может улучшить состояние печени.
- Пациенты должны быть проинформированы, что не известно, будет ли Baraclude уменьшить свои шансы получить рак печени или цирроз печени.

Последующая обработка Обострение гепатита

Пациенты должны быть проинформированы, что ухудшение заболевания печени может возникать в некоторых случаях, если лечение прекращено, и что они должны обсуждать какие-либо изменения в схеме с лечащим врачом.

ВИЧ / ВГВ

Пациентам следует предложить тестирование на антитела к ВИЧ перед началом Baraclude терапии. Они должны быть проинформированы, что если у них есть ВИЧ-инфекция и не получают эффективное лечение ВИЧ-инфекции, Baraclude может увеличить вероятность резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам ВИЧ.

Информация для пациентов

Baraclude® (BEAR ax klude)
(Энтекавира)
таблетки

Baraclude® (BEAR ax klude)
(Энтекавир)
Пероральный раствор

Прочтите эту информацию пациента, прежде чем начать принимать Baraclude и каждый раз, когда вы получите пополнение. Там может быть новая информация. Эта информация не имеет место разговаривать с вашим врачом о вашем состоянии здоровья или лечения.

Что такое наиболее важная информация, которую я должен знать о Baraclude?

- Ваш вирус гепатита В (HBV) инфекция может ухудшиться, если вы перестанете принимать Baraclude.** Обычно это происходит в течение 6 месяцев после остановки Baraclude.
 - Возьмите Baraclude точно так, как предписано.
 - Не кончится Baraclude.
 - Не останавливайтесь Baraclude, не посоветовавшись с лечащим врачом.
 - Ваш врач должен следить за своим здоровьем и регулярно делать анализы крови, чтобы проверить печень, если вы перестанете принимать Baraclude.

- Если у вас есть или заразиться ВИЧ, что не лечится лекарствами, принимая Baraclude, вирус ВИЧ может развиться устойчивость к некоторым лекарствам от ВИЧ и становится все труднее лечить.** Вы должны пройти тест на ВИЧ, прежде чем начать принимать Baraclude и в любое время после этого, когда есть шанс, что вы были подвержены ВИЧ.

Baraclude может вызвать серьезные побочные эффекты, в том числе:

- Лактоацидоз (накопление кислоты в крови).** Некоторые люди, которые приняли Baraclude или лекарства, как Baraclude (аналог нуклеозида) развилось тяжелое состояние, которое называется молочнокислый ацидоз. Лактоацидоз является серьезной неотложной медицинской помощи, которая может привести к смерти. Лактоацидоз должны лечиться в больнице. Доклады молочнокислого ацидоза с Baraclude обычно участвуют пациенты, которые были серьезно больны из-за их болезни печени или другого медицинского состояния.

Позвоните своему лечащему врачу сразу же, если вы получаете какие-либо из следующих признаков или симптомов молочнокислого ацидоза:

- Вы чувствуете себя очень слабым или уставшим.
- У вас есть необычные (не обычные) мышечные боли.
- У вас есть проблемы с дыханием.
- У вас есть боли в животе, тошнота и рвота.
- Вы чувствуете холод, особенно в руках и ногах.
- Вы чувствуете головокружение или легкомысленный.
- У вас есть быстрый или нерегулярный пульс.

4. Серьезные проблемы с печенью. Некоторые люди, которые приняли лекарство Baraclude разработал серьезные проблемы с печенью, называемой гепатотоксичностью, с увеличением печени (гепатомегалия) и жирами в печени (стеатоз).

Гепатомегалия с стеатозом является серьезной неотложной медицинской помощью, которая может привести к смерти.

Позвоните своему лечащему врачу сразу же, если вы получаете какие-либо из следующих признаков или симптомов печени проблемы:

- Кожа или белая часть ваших глаз желтеет (желтуха).
- Моча темнеет.
- Ваши движения кишечника (табуреты) включить свет в цвете.
- Вы не чувствуете, как едят пищу в течение нескольких дней или дольше.
- Вы чувствуете боль в желудке (тошнота).
- У вас есть боли внизу живота.

Вы можете быть более вероятно, чтобы получить Лактоацидоз или серьезные проблемы с печенью, если вы женщина, очень избыточный вес, или принимали нуклеозидные аналоговые лекарства, как Baraclude, в течение длительного времени.

Что такое Baraclude?

Baraclude это рецептурный препарат используется для лечения хронического вируса гепатита В (HBV) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, которые имеют активное заболевание печени.

- Baraclude не вылечат В.
- Baraclude может снизить количество HBV в организме.

- Baraclude может снизить способность HBV размножаться и заражать новые клетки печени.
- Baraclude может улучшить состояние вашей печени.
- Не известно, будет ли Baraclude уменьшить ваши шансы получить рак печени или повреждение печени (цирроз печени), которое может быть вызвано хронической инфекцией HBV.
- Не известно, если Baraclude является безопасным и эффективным для использования у детей младше 2 лет.

То, что я должен сказать поставщику медицинских прежде чем принимать Baraclude?

Перед тем, как принять Baraclude, сказать твоему поставщик медицинских услуг, если вы:

- есть проблемы с почками. Ваша Baraclude доза или график, возможно, потребуется изменить.
- получили лекарство от гепатита раньше. Некоторые люди, особенно те, которые уже были обработаны с некоторыми другими лекарства для HBV-инфекции, может развиваться устойчивость к Baraclude. Эти люди могут иметь меньше пользы от лечения с Baraclude и, возможно, ухудшение гепатита после появления устойчивого вируса. Ваш врач будет регулярно проверять уровень вируса гепатита В в крови.
- есть какие-либо другие медицинские условия.
- беременны или планируете забеременеть. Не известно, если Baraclude будет вреда вашего будущего ребенка. Поговорите с вашим врачом, если вы беременны или планируете забеременеть.

Антиретровирусная Беременность реестра.

Если вы Baraclude в то время как вы беременны, поговорите со своим врачом о том, как вы можете принять участие в реестре беременности Baraclude антиретровирусной. Целью реестра беременности является сбор информации о состоянии здоровья вас и вашего ребенка.

- кормление грудью или планируют кормить грудью. Не известно, если Baraclude может пройти в грудное молоко. Вы и ваш врач должен решить, если вы будете принимать Baraclude или кормления грудью.

Расскажите своему лечащему врачу обо всех лекарствах, которые вы принимаете, в том числе рецептов и без рецепта лекарств, витаминов и растительных добавок. Особенно скажите своему врачу, если вы приняли лекарство для лечения гепатита В в прошлом.

Знай лекарства, которые ты принимаешь. Держите список ваших лекарств с вами, чтобы показать поставщик медицинского и фармацевт, когда вы получаете новую медицину.

Как следует принять Baraclude?

- Возьмите Baraclude точно так, как ваш врач говорит вам.
- Ваш врач скажет вам, сколько Baraclude брать.
- Ваш врач скажет вам, когда и как часто принимать Baraclude.
- **Возьмите Baraclude на пустой желудок**, по крайней мере 2 часа после еды и по крайней мере за 2 часа до следующего приема пищи.
- Если вы принимаете Baraclude устное решение или дать его своему ребенку, тщательно измерить дозу с дозирующей ложкой при условии, следующим образом:
 - Удержание дозирования ложку в вертикальном (вертикальном) положении и медленно заполнить его к линии измерения на дозирующей ложкой, которая является такой же, как предписанные дозы. Доведите дозирование ложки на уровень глаза, чтобы быть уверенными, что уровень устного решения Baraclude в правильной измерительной линии (рисунок 1).

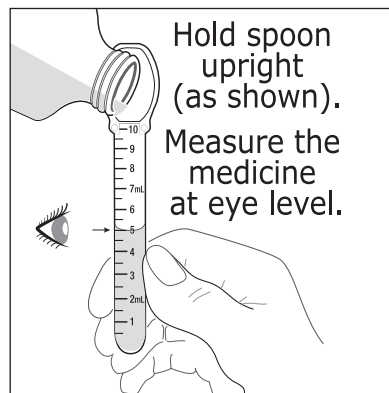
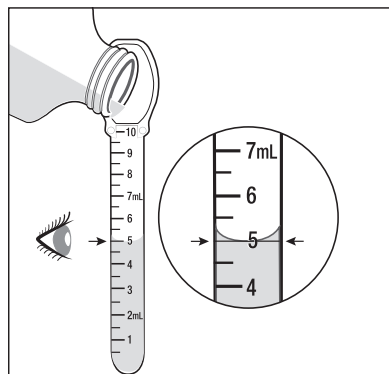


Рисунок 1

- С дозирующей ложкой на уровне глаз, держа его с измерительными линиями, стоящих перед вами, убедитесь, что он был заполнен до правильной линии измерения. Верхней части пероральный раствор Baraclude в дозирующей ложке будет выглядеть изогнутыми, не плоские. Мера дозы Baraclude пероральный раствор в нижней части кривой. Ваша доза Baraclude перорального раствора измеряется правильно, когда в нижней части кривой линии с измерительной линией назначенной дозы. В качестве примера, на рисунке 2 показан правильный способ измерения 5 мл дозы Baraclude (рисунок 2).



фигура 2

- Baraclude устного решения следует проглатывать непосредственно из дозирующей ложки.
- Baraclude Пероральный раствор не следует смешивать с водой или любой другой жидкостью.
- После каждого использования промыть дозирования ложку с водой и дать ему высохнуть на воздухе.
- Если вы теряете дозирующую ложку, вызови фармацевт или поставщик медицинских инструкции.
- **Не меняйте дозу или прекратить прием Baraclude без разговора с вашим лечащим врачом.**
- **Если вы пропустите дозы Baraclude**, принять его, как только вы помните, а затем принять следующую дозу в ее обычное время. Если это почти время для вашей следующей дозы, пропустите пропущенную дозу. Не принимайте две дозы в то же самое время. Обратитесь к поставщику врачом или фармацевтом, если вы не уверены в том, что делать.

- Когда поставка Baraclude начинает иссякать, обратитесь к лечащему врачу или аптеку для пополнения счета.
Не кончится Baraclude.
- **Если вы слишком много Baraclude,** обратитесь к лечащему врачу или обратитесь в ближайшее отделение неотложной помощи сразу.

Каковы возможные побочные эффекты Baraclude?

Baraclude может вызвать серьезные побочные эффекты. Увидеть информационный листок целей. Не используйте Baraclude для условия, для которого он не предусмотрены. Не давать Baraclude другим людям, даже если они имеют те же симптомы, у вас есть. Это может повредить их.

«Что такое наиболее важная информация, которую я должен знать о Baraclude?»

Наиболее распространенные побочные эффекты Baraclude включают:

- | | |
|-----------------|------------------|
| • Головная боль | • головокружение |
| • усталость | • тошнота |

Расскажите своему врачу, если у вас есть какие-либо побочный эффект, который беспокоит вас или что не уходит.

Это не все возможные побочные эффекты Baraclude. Для получения более подробной информации, обратитесь к своему лечащему врачу или фармацевту.

Спросите у своего доктора о побочных эффектах. Вы можете сообщать побочные эффекты к FDA в 1-800-FDA-1088.

Как следует хранить Baraclude?

- Магазин Baraclude таблетки или пероральный раствор при комнатной температуре, между 68 ° F и 77 ° F (20 ° C и 25 ° C).
- Держите Baraclude таблетки в плотно закрытой таре.
- Магазин Baraclude таблетки или Baraclude устное решение в оригинальной упаковке, и держать коробку из света.
- Безопасно отбрасывать Baraclude, которое устарело или больше не нужен. Утилизация неиспользованных лекарственных средств в рамках программ по утилизации о возврате сообщества при наличии или место Baraclude в нераспознаваемом закрытом контейнере с бытовым мусором.

Держите Baraclude и все лекарства в недоступном для детей месте.

Общая информация о безопасном и эффективном использовании Baraclude

Baraclude не остановить вас от распространения вируса гепатита В (HBV) другим по признаку пола, совместное использование игл или подвергаясь крови. Поговорите с вашим врачом о безопасных сексуальных практиках, которые защищают свой партнер. Не сообщайте иглы. Не сообщайте личные вещи, которые могут иметь крови или жидкости организма на них, как зубные щетки или лезвия бритвы. Выстрел (вакцина) доступна для защиты людей, подверженных риску инфицирования ВГВ. Лекарства, иногда определяются для целей иных, чем те, которые перечислены в пациенте. Не используйте Baraclude для условия, для которого он не предусмотрены. Не давать Baraclude другим людям, даже если они имеют те же симптомы, у вас есть. Это может повредить их.

Этот пациент информационный листок резюмируются наиболее важная информация о Baraclude. Если вы хотите получить больше информации, поговорите с вашим лечащим врачом. Вы можете попросить вашего поставщика медицинских или фармацевтом для получения информации о Baraclude, которая написана для специалистов в области здравоохранения. Для получения дополнительной информации, перейдите к

www.Baraclude.com или позвоните по телефону 1-800-321-1335.

Какие ингредиенты в Baraclude?

Активный ингредиент: энтекавира Неактивные ингредиенты в Baraclude таблетки: моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, повидон, магния стеарат. Таблетка пленочное покрытие: диоксид титана, гипромеллоза, полиэтиленгликоль 400, 80 (0,5 мг таблетки только) полисорбат, и оксид железа красный (только 1 мг таблетки).

Неактивные ингредиенты в Baraclude пероральный раствор: мальтит, цитрат натрия, лимонная кислота, метилпарабен, пропилпарабен, и апельсиновый аромат.

Распространено: Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08543 USA

Эта информация пациент был одобрен по контролю за продуктами и лекарствами США.