

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 0,5 mg entekawiru.

Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 62,5 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 125 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

0,5 mg: biała, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem "M" na jednej stronie i „EA” na drugiej. Średnica: około 6,8 mm.

1 mg: biała, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem "M" na jednej stronie i „EB” na drugiej. Średnica: około 8,8 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Entecavir Mylan wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkt 5.1) u osób dorosłych z:

- wyrównaną czynnością wątroby i stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby
- niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów pacjentów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg. W przypadku pacjentów, u których leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B lamiwudyną nie przyniosło efektów, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

Entecavir Mylan jest także wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikacją wirusa oraz trwale podwyższoną aktywność AlAT w surowicy lub histologicznie potwierdzony, umiarkowany do ciężkiego, stan zapalny i (lub) zwłóknienie wątroby. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza doświadczonego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Entecavir Mylan jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych o mocy 0,5 i 1 mg. U pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek lub którym zalecono zmniejszenie dawki, mogą być stosowane inne produkty o odpowiedniej postaci zawierające entekawir.

### Dawkowanie

#### *Wyrównana czynność wątroby*

*Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów:* zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana z posiłkiem lub bez posiłku.

*Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną* (tzn. ze stwierdzoną wiremią w czasie leczenia lamiwudyną lub występowaniem mutacji warunkujących oporność na lamiwudynę [LVDr]) (patrz punkty 4.4 i 5.1): zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na pusty żołądek (więcej niż 2 godziny przed posiłkiem i więcej niż 2 godziny po posiłku) (patrz punkt 5.2). Jeśli występują mutacje LVDr, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii (patrz punkt 4.4).

#### *Niewyrównana czynność wątroby*

U dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby zalecana dawka wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na pusty żołądek (więcej niż 2 godziny przed posiłkiem i więcej niż 2 godziny po posiłku) (patrz punkt 5.2). Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną, patrz punkty 4.4 i 5.1.

#### *Czas trwania leczenia*

Optymalny czas leczenia nie jest znany. Można rozważyć zakończenie terapii w następujących przypadkach:

- u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do 12 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i DNA HBV oraz pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3-6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, lub do stwierdzenia utraty skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4)
- u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub do utraty skuteczności leczenia. W przypadku leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularnie powtarzać ocenę mającą na celu potwierdzenie, że wybrany sposób leczenia jest nadal odpowiedni dla danego pacjenta.

Nie zaleca się zaprzestania leczenia u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub marskością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania u dzieci i młodzieży dostępny jest Entecavir Mylan w postaci tabletek powlekanych 0,5 mg, a do podania dawek poniżej 0,5 mg można zastosować roztwór doustny.

Decyzja o leczeniu dzieci i młodzieży powinna być oparta na dokładnym rozważeniu indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży, w tym informacji z wstępnego badania histologicznego. Korzyści wynikające z długotrwałej supresji wirusologicznej w przypadku kontynuowania leczenia należy rozważyć w zestawieniu z zagrożeniami związanymi z przedłużonym leczeniem, w tym także pojawieniem się opornego wirusa zapalenia wątroby typu B.

Aktywność AlAT w surowicy powinna być trwale podwyższona przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzieży z wyrównaną czynnością wątroby spowodowaną przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, a u pacjentów z tą chorobą i ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg przez co najmniej 12 miesięcy.

Dzieciom i młodzieży o masie ciała co najmniej 32,6 kg należy podawać dobową dawkę w postaci jednej tabletki 0,5 mg, niezależnie od posiłków. U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 32,6 kg należy stosować roztwór doustny.

#### *Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży*

Optymalny czas leczenia nie jest znany. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi doświadczenia stosowania u dzieci i młodzieży zaprzestanie leczenia można rozważyć w następujących przypadkach:

- u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego stężenia DNA HBV oraz po serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3-6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, bądź do stwierdzenia utraty skuteczności leczenia. Po zakończeniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miano DNA HBV w surowicy (patrz punkt 4.4)
- u dzieci i młodzieży z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić do uzyskania serokonwersji HBs lub do utraty skuteczności leczenia.

Nie badano farmakokinetyki u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* modyfikacja dawkowania w zależności od wieku nie jest konieczna. Dawkę należy dostosować do wydolności nerek pacjenta (patrz dawkowanie zalecane w niewydolności nerek i punkt 5.2).

*Płeć i rasa:* modyfikacja dawkowania w zależności od płci i rasy nie jest konieczna.

*Zaburzenia czynności nerek:* klirens entekawiru zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD). Zaleca się jest zmniejszenie dawki dobowej stosując roztwór doustny. Zamiennie, gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, tak jak podano w tabeli. Proponowane zmiany dawek określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie entekawiru*	
	Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów	Brak odpowiedzi na lamiwudynę lub niewyrównana czynność wątroby

≥ 50	0,5 mg raz na dobę	1 mg raz na dobę
30 - 49	0,25 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 48 godzin	0,5 mg raz na dobę
10 - 29	0,15 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 72 godziny	0,3 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 48 godzin
<10 hemodializa lub CAPD**	0,05 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 5-7 dni	0,1 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 72 godziny

\* w przypadku dawek <0,5 mg, zalecany jest roztwór doustny entekawiru

\*\* w dni hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy

*Niewydolność wątroby:* nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sposób podawania

Entecavir Mylan należy stosować doustnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz punkt 4.2). Proponowane zmiany dawek określono ekstrapolując ograniczoną liczbę danych, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

#### Zaostrzenia zapalenia wątroby

Stosunkowo często w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B stwierdza się spontaniczne zaostrzenia charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie aktywności AlAT i zmniejszenie miana DNA HBV w surowicy (patrz punkt 4.8). U osób leczonych entekawirem zaostrzenia w czasie leczenia występują średnio po 4-5 tygodniach. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby wraz z takim zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy z reguły nie zwiększa się stężenie bilirubiny w surowicy ani nie nasila się dekompensacja czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby ryzyko wystąpienia objawów dekompensacji czynności wątroby, w następstwie zaostrzenia zapalenia wątroby jest większe, dlatego takich pacjentów należy ściśle obserwować w czasie leczenia.

Ostre nasilenie wirusowego zapalenia wątroby typu B opisywano także u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.2). Zaostrzenia po zakończeniu leczenia wiążą się zwykle ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków mają charakter samoograniczający się. Opisywano jednak ciężkie zaostrzenia, także kończące się zgonem.

Wśród leczonych entekawirem pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni analogami nukleozydów, mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosiła 23-24 tygodni.

W większości przypadków zaostrzenia dotyczyły pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (patrz punkt 4.8). Przez okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy regularnie kontrolować czynność wątroby monitorując stan kliniczny pacjenta i wyniki badań laboratoryjnych. Jeśli konieczne, należy ponownie wprowadzić leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B.

#### Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby

U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (bez względu na przyczynę), szczególnie u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu C wg Child-Turcotte-Pugh (CTP), częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby, niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby mogą mieć także zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej i szczególnych zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy. Z tego powodu należy dokładnie monitorować parametry kliniczne i laboratoryjne w tej grupie pacjentów (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

#### Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby

Podczas stosowania analogów nukleozydów zgłaszano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi), zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir jest analogiem nukleozydów, ryzyka takiego nie można wykluczyć. Należy przerwać leczenie analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowne zwiększenie aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznannej etiologii. Łagodne objawy dotyczące układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty oraz ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się zgonem, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby lub stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek oraz zwiększone stężenie mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność przepisując analogi nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby. Stan tych pacjentów należy ściśle kontrolować.

W celu odróżnienia zwiększenia aktywności aminotransferaz, będącego wynikiem odpowiedzi na leczenie, od ich zwiększenia mającego związek z kwasicą mleczanową, lekarz powinien upewnić się, że wraz ze zmianami aktywności AlAT następuje poprawa innych parametrów laboratoryjnych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

#### Oporność oraz szczególne środki ostrożności u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną

Mutacje polimerazy HBV, kodujące substytucje warunkujące oporność na lamiwudynę, mogą prowadzić w konsekwencji do pojawienia się wtórnych substytucji, w tym związanych z opornością na entekawir (ang. *entecavir associated resistance*, ETVr). U małego odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, substytucje warunkujące ETVr w miejscach rtT184, rtS202 lub rtM250 występowały przed rozpoczęciem leczenia. Prawdopodobieństwo rozwoju oporności na podawany później entekawir jest większe u pacjentów ze szczepami HBV opornymi na lamiwudynę niż u pacjentów, u których nie występuje oporność na lamiwudynę. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia oporności genotypowej na entekawir po 1., 2., 3., 4. i 5. roku leczenia u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną wynosiło odpowiednio 6%, 15%, 36%, 47% i 51%. W populacji nieodpowiadającej na leczenie lamiwudyną należy często monitorować odpowiedź wirusologiczną, a także należy wykonywać odpowiednie testy oporności. U pacjentów z niepełną odpowiedzią wirusologiczną po 24 tygodniach leczenia entekawirem należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z udokumentowaną historią zakażenia szczepami HBV opornymi na lamiwudynę, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.

Stwierdzona wcześniej oporność wirusa zapalenia wątroby typu B na lamiwudynę związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania oporności na entekawir, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby. U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby przełom wirusologiczny może spowodować poważne powikłania podstawowej choroby wątroby. Z tego powodu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby i zakażonych opornym na lamiwudynę wirusem zapalenia wątroby typu B, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.

### Dzieci i młodzież

Mniejszy odsetek odpowiedzi wirusologicznej (DNA HBV <50 j.m./ml) zaobserwowano u dzieci i młodzieży z początkowym mianem DNA HBV  $\geq 8,0 \log_{10}$  j.m./ml (patrz punkt 5.1). Entekawir należy stosować u tych pacjentów jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka (np. oporność). Ponieważ u niektórych dzieci i młodzieży może być konieczne długoterminowe, a nawet trwające do końca życia leczenie przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy rozważyć wpływ entekawiru na przyszłe możliwości leczenia.

### Biorcy przeszczepów wątroby

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę lub takrolimus, należy uważnie monitorować czynność nerek przed leczeniem i w czasie leczenia entekawirem (patrz punkt 5.2).

### Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D

Brak danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C lub D.

### Pacjenci równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i wirusem HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego

Nie badano entekawiru u zakażonych jednocześnie HIV i HBV pacjentów, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności na HIV stwierdzano w przypadkach, gdy entekawir stosowano w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z zakażeniem HIV, niepoddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) (patrz punkt 5.1). Z tego powodu nie należy stosować leczenia entekawirem u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV, którzy nie otrzymują HAART. Nie badano entekawiru w leczeniu zakażenia HIV i nie zaleca się jego stosowania w tym wskazaniu.

### Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie leczenie przeciwretrowirusowe

Entekawir badano u 68 dorosłych zakażonych jednocześnie HIV i HBV, u których stosowano schemat HAART zawierający lamiwudynę (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów bez HBeAg, z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV, u których liczba komórek CD4 jest mała (<200 komórek/mm<sup>3</sup>).

### Ogólnie

Należy pouczyć pacjentów, że nie dowiedziono, aby leczenie entekawirem zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby, dlatego też nadal należy zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

#### Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ponieważ entekawir wydalany jest głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które osłabiają czynność nerek lub konkurują w aktywnym wydzieleniu kanalikowym, może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu każdego z tych produktów leczniczych. Poza lamiwudyną, adefowiru dipiwoksylem i fumaranem tenofowiru dizoproksylu nie badano skutków jednoczesnego podawania entekawiru z produktami leczniczymi wydalanymi przez nerki lub wpływającymi na czynność nerek. Podczas podawania entekawiru jednocześnie z tymi produktami leczniczymi należy ściśle monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane.

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy entekawirem a lamiwudyną, adefowirem lub tenofowirem.

Entekawir nie jest substratem, induktorem ani inhibitorem aktywności enzymów cytochromu P450 (CYP450) (patrz punkt 5.2). Z tego względu jest mało prawdopodobne wystąpienie interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP450.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Biorąc pod uwagę, iż potencjalne zagrożenia dla rozwoju płodów nie są znane, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania entekawiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących duże dawki entekawiru wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Entecavir Mylan nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Brak danych dotyczących wpływu entekawiru na przenoszenie zakażenia HBV z matki na noworodka. Dlatego też należy przestrzegać zalecanych procedur w celu zapobiegania zakażeniu noworodka wirusem HBV.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy entekawir przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie entekawiru do mleka (szczegóły, patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt. Podczas leczenia produktem leczniczym Entecavir Mylan należy przerwać karmienie piersią.



## Płodność

Badania toksykologiczne na zwierzętach otrzymujących entekawir nie wykazały zaburzenia płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, zmęczenie oraz senność to często występujące objawy niepożądane, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, najczęściej stwierdzone, niezależnie od ciężkości, działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, to: bóle głowy (9%), zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Obserwowano również zaostrzenia zapalenia wątroby w czasie i po zaprzestaniu leczenia entekawirem (patrz punkt 4.4 i Opis wybranych działań niepożądanych).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu z okresu obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu i czterech badań klinicznych z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, w których 1720 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby otrzymywało entekawir (n = 862) lub lamiwudynę (n = 858) przez okres do 107 tygodni (patrz punkt 5.1). W badaniach tych profile bezpieczeństwa obejmujące także nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, były porównywalne dla entekawiru w dawce 0,5 mg na dobę (679 wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z dodatnim lub ujemnym wynikiem HBeAg i medianą czasu leczenia wynoszącą 53 tygodnie), dla entekawiru w dawce 1 mg na dobę (183 nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów i medianą czasu leczenia wynoszącą 69 tygodni) i dla lamiwudyny.

Działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	rzadko: reakcje anafilaktoidalne
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	często: bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy, zawroty głowy, senność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, nudności,
<i>dyspepsja Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: zwiększenie aktywności aminotransferaz
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	niezbyt często: wysypka, łysienie

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

często: zmęczenie

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej, często związane z dekompenacją czynności wątroby, innymi ciężkimi stanami medycznymi lub narażeniem na lek (patrz punkt 4.4).

Leczenie trwające ponad 48 tygodni: dalsze leczenie entekawirem przez okres, którego mediana czasu wynosiła 96 tygodni, nie dostarczyło nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydami, u 5% z nich aktywność AlAT przewyższała ponad 3-krotnie wartość początkową, u mniej niż 1% pacjentów aktywność AlAT przewyższała ponad 2-krotnie wartość początkową, a stężenie bilirubiny całkowitej przewyższyło ponad 2-krotnie górną granicę normy (GGN) i ponad 2-krotnie wartość początkową. Stężenie albumin mniejsze niż 2,5 g/dl stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów, aktywność amylazy przewyższającą ponad 3-krotnie wartość początkową odnotowano u 2% pacjentów, aktywność lipazy przewyższającą ponad 3-krotnie wartość początkową u 11% pacjentów, a liczbę płytek mniejszą niż 50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, u 4% z nich stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT przewyższające ponad 3-krotnie wartość początkową i u mniej niż 1% zwiększenie aktywności AlAT przewyższające ponad 2-krotnie wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej przewyższającym ponad 2-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zwiększenie aktywności amylazy przewyższające ponad 3-krotnie wartość początkową wystąpiło u 2% pacjentów, zwiększenie aktywności lipazy przewyższające ponad 3-krotnie wartość początkową stwierdzono u 18%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

##### *Zaostrzenia w czasie leczenia*

W badaniach obejmujących pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów u 2% leczonych entekawirem i u 4% leczonych lamiwudyną obserwowano w trakcie leczenia zwiększenie aktywności AlAT przewyższające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. W badaniach obejmujących pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną u 2% leczonych entekawirem i u 11% leczonych lamiwudyną stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT przewyższające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. U pacjentów leczonych entekawirem mediana czasu wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT w trakcie leczenia wynosiła 4-5 tygodni. Zwiększenie aktywności AlAT ustępowało na ogół podczas kontynuacji leczenia i w większości przypadków związane było ze zmniejszeniem liczby kopii  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ , które występowało w czasie zwiększenia się aktywności AlAT lub poprzedzało je. W trakcie leczenia zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby.

##### *Zaostrzenia po zakończeniu leczenia*

U pacjentów, którzy zakończyli leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym także entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących pacjentów uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów, u 6% pacjentów otrzymujących entekawir i u 10% otrzymujących lamiwudynę, stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia [przewyższające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość odniesienia (minimalna wartość początkowa lub ostatnia oznaczona w czasie leczenia)]. U pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów, otrzymujących entekawir, mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT wynosi 23-24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności AlAT dotyczyło pacjentów z ujemnym HBeAg. W badaniach obejmujących pacjentów nieodpowiadających na leczenie

lamiwudyną zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% pacjentów otrzymujących entekawir i u żadnego pacjenta otrzymującego lamiwudynę. Jednak obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów.

W badaniach klinicznych leczenie entekawirem kończono, jeśli uzyskano określoną wcześniej odpowiedź. Jeśli terapia zostanie zakończona niezależnie od uzyskanej odpowiedzi, to częstość występowania zwiększenia aktywności AlAT po zakończeniu leczenia może być większa.

### Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania entekawiru u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat pochodzą z dwóch trwających badań klinicznych z udziałem osób z przewlekłym zakażeniem HBV; z jednego badania II fazy oceniającego farmakokinetykę (badanie 028) i jednego badania III fazy (badanie 189). W badaniach tych uczestniczy 195 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, leczonych entekawirem przez okres, którego mediana wynosi 99 tygodni. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży, które otrzymywały leczenie entekawirem, były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych entekawiru u osób dorosłych (patrz Podsumowanie profilu bezpieczeństwa oraz punkt 5.1).

### Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby: profil bezpieczeństwa entekawiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w randomizowanym, otwartym badaniu porównawczym, w którym pacjenci otrzymywali entekawir w dawce 1 mg/dobę (n = 102) lub adefowiru dipiwoksyl w dawce 10 mg/dobę (n = 89) (badanie 048). Biorąc pod uwagę działania niepożądane podane w punkcie „Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych”, u pacjentów leczonych entekawirem przez 48 tygodni stwierdzono wystąpienie jednego, dodatkowego działania niepożądanego [zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi (2%)]. Skumulowany odsetek zgonów w badaniu wynosił 23% (23/102), a przyczyny zgonów, tak jak oczekiwano w tej populacji, były głównie związane z wątrową. Skumulowany odsetek przypadków raka wątrobowokomórkowego w badaniu wynosił 12% (12/102). Ciężkie działania niepożądane były głównie związane z wątrową, a ich skumulowana częstość w badaniu wynosiła 69%. Pacjenci z wyższą wartością wskaźnika wg skali CTP na początku badania, byli w grupie większego ryzyka rozwoju ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: w 48. tygodniu spośród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, leczonych entekawirem u żadnego nie stwierdzono zwiększonej aktywności AlAT ponad 10-krotnie w stosunku do GGN i ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej. 1% pacjentów miał zwiększoną aktywność AlAT ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej oraz zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie w stosunku do GGN i ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej. Stężenie albumin mniejsze niż 2,5 g/dl stwierdzono u 30% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie większą niż wartość początkowa u 10%, a liczbę płytek mniejszą niż 50 000/mm<sup>3</sup> u 20%.

### *Doświadczenie z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV*

Profil bezpieczeństwa entekawiru u ograniczonej liczby pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV, otrzymujących wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe (HAART) zawierające lamiwudynę, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów zakażonych jedynie HBV (patrz punkt 4.4).

### *Płeć i wiek*

Nie stwierdza się istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa entekawiru w zależności od płci (≈ 25% kobiet w badaniach klinicznych) i wieku (≈ 5% pacjentów w wieku powyżej 65 lat).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem entekawiru u pacjentów jest ograniczone. Nie obserwowano niespodziewanych działań niepożądanych u zdrowych osób otrzymujących entekawir w dawce do 20 mg/dobę przez okres do 14 dni, ani u osób zdrowych, które otrzymały do 40 mg jednorazowo. Jeśli dojdzie do przedawkowania, należy obserwować, czy u pacjenta występują objawy działania toksycznego i w razie konieczności stosować właściwe leczenie wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AF10

#### Mechanizm działania

Entekawir, nukleozydowy analog guanozyny, wykazujący aktywność hamującą polimerazę HBV, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem – trifosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: (1) inicjację polimerazy HBV, (2) odwrotną transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i (3) syntezę dodatkowej nici DNA HBV. Stała  $K_i$  entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$  z wartościami  $K_i$  wynoszącymi od 18 do 40  $\mu\text{M}$ . Ponadto ekspozycja na duże dawki entekawiru nie ma istotnego niekorzystnego wpływu na polimerazę  $\gamma$  ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ( $K_i >160 \mu\text{M}$ ).

#### Aktywność przeciwwirusowa

Entekawir hamuje syntezę DNA HBV (zmniejszenie o 50%,  $EC_{50}$ ) w stężeniu 0,004  $\mu\text{M}$  w ludzkich komórkach HepG2 zakażonych dzikim typem HBV. Mediana wartości  $EC_{50}$  entekawiru w odniesieniu do HBV z mutacjami oporności na lamiwudynę (LVDr) (rtL180M i rtM204V) wynosi 0,026  $\mu\text{M}$  (zakres 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Wirusy rekombinowane, zawierające podstawienia rtN236T lub rtA181V warunkujące oporność na adefowir, pozostają w pełni wrażliwe na entekawir.

Analiza działania hamującego entekawiru na zestaw szczepów HIV-1, wyizolowanych z hodowli laboratoryjnych i od hospitalizowanych pacjentów, z zastosowaniem różnych komórek i warunków oznaczenia, wykazała, że wartości  $EC_{50}$  zmieniają się od 0,026 do  $> 10 \mu\text{M}$ . Najmniejsze wartości  $EC_{50}$  obserwowano, kiedy w próbkę stosowano zmniejszoną ilość wirusa. W kulturach komórkowych entekawir w stężeniach mikromolowych, wybrany do substytucji M184I, potwierdził działanie hamujące w dużych stężeniach. Szczep HIV zawierający podstawienie M184V wykazał utratę wrażliwości na entekawir (patrz punkt 4.4).

W złożonych badaniach HBV przeprowadzonych w hodowlach komórkowych, abakawir, dydanozyna, lamiwudyna, stawudyna, tenofowir i zydowudyna, w szerokim zakresie stężeń nie wykazywały działania antagonistycznego w stosunku do aktywności entekawiru przeciw HBV. W badaniach działania przeciwko wirusowi HIV, entekawir w stężeniach mikromolowych nie wykazywał w hodowlach komórkowych działania antagonistycznego w stosunku do tych sześciu produktów leczniczych z grupy NRTI (nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy) lub emtrycytabiny.

#### Oporność w hodowlach komórkowych

Wirusy LVD<sub>r</sub>, zawierające substytucje rtM204V i rtL180M w obrębie odwrotnej transkryptazy, wykazują 8-krotnie mniejszą wrażliwość na entekawir w porównaniu z dzikim typem wirusa. Wprowadzenie dodatkowych zmian aminokwasów warunkujących rozwój ETV<sub>r</sub> w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 zmniejsza wrażliwość na entekawir w hodowlach komórkowych. Substytucje stwierdzone w wirusach wyizolowanych z materiału klinicznego [rtT184A, C, F, G, I, L, M lub S, rtS202 C, G lub I i (lub) rtM250I, L lub V] dodatkowo zmniejszają wrażliwość na entekawir od 16- do 741-krotnie w porównaniu z dzikim typem wirusa. Substytucje warunkujące ETV<sub>r</sub> w pozostałych pozycjach rtT184, rtS202 i rtM250 mają tylko niewielki wpływ na wrażliwość na entekawir. Nie obserwowano ich w przypadku braku substytucji powodujących LVD<sub>r</sub> w więcej niż 1000 kolejnych próbek pobranych od pacjentów. Oporność jest powodowana przez zmniejszenie wiązania inhibitora ze zmienioną odwrotną transkryptazą HBV, a odporny HBV wykazuje zmniejszoną zdolność replikacji w hodowlach komórkowych.

#### Doświadczenia kliniczne

Korzyści wynikające z 48. tygodniowego leczenia wykazano w oparciu o analizę histologiczną, wirusologiczną, biochemiczną i serologiczną w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 1633 dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, dowiedzioną replikacją wirusa i wyrównaną czynnością wątroby. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność entekawiru oceniano także w aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym u 191 pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i w badaniu klinicznym z udziałem 68 pacjentów zakażonych jednocześnie HBV i HIV.

W badaniach z udziałem pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, poprawę histologiczną definiowano jako zmniejszenie wartości początkowej o dwa lub więcej punktów w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella. Odpowiedź na leczenie pacjentów z wartością początkową w skali włóknienia Knodella równą 4 (marskość) była porównywalna z ogólną odpowiedzią w zakresie wszystkich parametrów uwzględnianych w ocenie skuteczności leczenia (pacjenci mieli wyrównaną czynność wątroby). Wysoka początkowa aktywność procesu martwiczo-zapalnego w skali Knodella (>10) wiązała się z większą poprawą w ocenie histologicznej u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami. Początkowe aktywności AlAT  $\geq 2$ -krotnie od górnej granicy normy oraz początkowe wartości miana DNA HBV  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopii/ml były związane z większym współczynnikiem odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (48. tydzień - miano DNA HBV < 400 kopii/ml) u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni nukleozydami, z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg. Niezależnie od początkowych parametrów u większości pacjentów stwierdzono histologiczną oraz wirusologiczną odpowiedź na leczenie.

#### Doświadczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami, z wyrównaną czynnością wątroby

W tabeli przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, porównujących skuteczność leczenia entekawirem (ETV) i lamiwudyną (LVD) po 48. tygodniach u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (022) i ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (027).

	Pacjenci uprzednio nieleczeni nukleozydami
--	--

	Dodatni wynik oznaczenia HBeAg (badanie 022)		Ujemny wynik oznaczenia HBeAg (badanie 027)	
	ETV 0,5 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę	ETV 0,5 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	39%	35%	36%	38%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA HBV niewykrywalne (<300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Normalizacja aktywności AlAT (≤1 x GGN)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonwersja HBeAg	21%	18%		

\*wartość p w porównaniu z lamiwudyną < 0,05

<sup>a</sup> pacjenci, u których wykonano początkową ocenę histologiczną (początkowa ocena zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodella ≥2)

<sup>b</sup> pierwszorzędowy punkt końcowy badania

<sup>c</sup> oznaczenie Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml)

Doświadczenia u nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów, z wyrównaną czynnością wątroby

Przeprowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, z udziałem pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną (026), wśród których 85% w momencie rozpoczęcia leczenia wykazywało w genomie wirusa mutacje LVD<sub>r</sub>. Pacjenci otrzymywali na początku badania lamiwudynę. Następnie zmieniono leczenie na entekawir w dawce 1 mg raz na dobę bez okresu wypłukania leku ani okresu równoczesnego stosowania obu leków (n = 141) lub kontynuowano leczenie lamiwudyną w dawce 100 mg raz na dobę (n = 145). Wyniki po 48 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli.

	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną	
	Dodatni wynik oznaczenia HBeAg (badanie 026)	
	ETV 1,0 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	55%*	28%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	34%*	16%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	11%	26%
n	141	145
Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Normalizacja aktywności AlAT (≤1 x GGN)	61%*	15%
Serokonwersja HBeAg	8%	3%

\* wartość p w porównaniu z lamiwudyną <0,05

- <sup>a</sup> pacjenci, u których wykonano początkową ocenę histologiczną (początkowa ocena zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodella  $\geq 2$ )  
<sup>b</sup> pierwszorzędowy punkt końcowy badania  
<sup>c</sup> oznaczenie Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml)

### Wyniki leczenia dłuższego niż 48 tygodni

Leczenie zakończono w 48. tygodniu lub w drugim roku leczenia, po osiągnięciu określonych wcześniej kryteriów odpowiedzi klinicznej. Kryteria odpowiedzi klinicznej to: supresja wirerii HBV (DNA HBV  $< 0,7$  MEq/ml w odniesieniu do bDNA) i zanik HBeAg (u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg) lub aktywność AlAT poniżej  $1,25 \times$  GGN (u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg). Pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną, obserwowano jeszcze przez dodatkowe 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. U pacjentów, którzy spełnili kryteria wirusologiczne odpowiedzi klinicznej, lecz nie spełnili kryteriów serologicznych lub biochemicznych, kontynuowano leczenie w warunkach zaślepienia próby. Pacjentom, którzy nie spełnili kryteriów wirusologicznych odpowiedzi, proponowano leczenie alternatywne.

### *Pacjenci uprzednio nieleczeni analogami nukleozydów*

Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 022): leczenie entekawirem do 96 tygodni ( $n = 354$ ) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 80%, u 87% pacjentów wystąpiła normalizacja aktywności AlAT, u 31% pacjentów nastąpiła serokonwersja HBeAg, a u 2% serokonwersja HBsAg (zanik HBsAg u 5%). W przypadku grupy leczonej lamiwudyną ( $n = 355$ ) łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 39%, normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 79% pacjentów, serokonwersja HBeAg u 26% pacjentów, a serokonwersja HBsAg u 2% (utrata HBsAg u 3%).

W momencie zakończenia leczenia, wśród pacjentów, u których prowadzono leczenie dłużej niż 52 tygodnie (mediana 96 tygodni), u 81% z 243 leczonych entekawirem i u 39% ze 164 leczonych lamiwudyną, liczba kopii HBV DNA oceniana metodą PCR wynosiła  $< 300$  kopii/ml, podczas gdy normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1 \times$  GGN) uzyskano u 79% leczonych entekawirem i u 68% pacjentów leczonych lamiwudyną.

Pacjenci z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 027): leczenie entekawirem do 96 tygodni ( $n = 325$ ) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 94%, a normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 89% pacjentów w porównaniu z 77% dla miana DNA HBV do  $< 300$  kopii/ml ocenianego techniką PCR i 84% dla normalizacji aktywności AlAT u 84% pacjentów leczonych lamiwudyną ( $n = 313$ ).

Spośród 26 pacjentów leczonych entekawirem i 28 leczonych lamiwudyną ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA HBV ocenianego metodą PCR do  $< 300$  kopii/ml uzyskano odpowiednio u 96% i 64%, zaś normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1 \times$  GGN) odpowiednio u 27% i 21% leczonych pacjentów.

Trwałą odpowiedź kliniczną (pacjenci spełniający określone protokołem kryteria odpowiedzi klinicznej) ocenianą w czasie 24-tygodniowej obserwacji po leczeniu uzyskano w badaniu 022 u 75% (83/111) leczonych entekawirem i 73% (68/93) leczonych lamiwudyną, natomiast w badaniu 027 u 46% (131/286) leczonych entekawirem i 31% (79/253) leczonych lamiwudyną. Po 48 tygodniach obserwacji od zakończenia leczenia u przeważającej części pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg obserwowano zanik odpowiedzi na leczenie.

Wyniki biopsji wątroby: u 57 uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z badań podstawowych 022 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg) oraz 027 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg), biorących udział w długoterminowym badaniu z powtórным udziałem badanych, oceniono histologicznie wątrobę po długotrwałym leczeniu. Dobowa dawka entekawiru wynosiła 0,5 mg w badaniach podstawowych (średni czas podawania 85 tygodni) i 1 mg w badaniu z powtórным

udziałem badanych (średni czas podawania 177 tygodni); 51 pacjentów uczestniczących w badaniu z powtórным udziałem badanych, otrzymywało początkowo również lamiwudynę (mediana czasu podawania 29 tygodni). Wśród tych pacjentów u 55 spośród 57 (96%) stwierdzono wcześniej zdefiniowaną (patrz powyżej) poprawę w badaniu histologicznym, a 50 spośród 57 (88%) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia  $\geq 2$  wg skali Ishaka, 25 na 43 (58%) miało  $\geq 2$ -punktowe zmniejszenie. Wszyscy pacjenci (10 na 10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 w skali włóknienia wg Ishaka) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie (mediana zmniejszenia od wartości początkowej wynosiła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu, wszyscy pacjenci mieli miano HBV DNA  $< 300$  kopii/ml, a u 49 na 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy wynosiła  $\leq 1 \times$  GGN. U wszystkich 57 pacjentów pozostał dodatni wynik HBsAg.

#### *Brak odpowiedzi na lamiwudynę*

Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 026): leczenie entekawirem przez okres do 96 tygodni (n = 141) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi na leczenie w postaci zmniejszenia miana DNA HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 30%, u 85% pacjentów wystąpiła normalizacja aktywności AlAT, a u 17% serokonwersja HBeAg.

Spółród 77 pacjentów, u których kontynuowano leczenie entekawirem przez ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni), w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA HBV ocenianego metodą PCR do  $< 300$  kopii/ml uzyskano u 40%, a normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1 \times$  GGN) u 81% pacjentów.

#### *Wiek i płeć*

Nie stwierdzono wyraźnych różnic w skuteczności entekawiru w zależności od płci ( $\approx 25\%$  kobiet w badaniach klinicznych) lub wieku ( $\approx 5\%$  pacjentów  $> 65$  lat).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby*

W badaniu 048, 191 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV, z dodatnim lub ujemnym HBeAg i objawami niewyrównanej czynności wątroby, definiowanej jako wartość wskaźnika CTP 7 lub więcej, otrzymywało entekawir w dawce 1 mg raz na dobę lub adefowiru dipiwoksyl w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli wcześniej leczeni, albo byli leczeni (z wyłączeniem wcześniejszego leczenia entekawirem, adefowiru dipiwoksylem lub fumanem tenofowiru dizoproksylu). Na początku leczenia średnia wartość wskaźnika CTP u pacjentów wynosiła 8,59, a 26% pacjentów miało kategorię C wg CTP. Średnia wartość wskaźnika w modelu dla schyłkowej choroby wątroby (ang. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) na początku leczenia wynosiła 16,23. Na początku leczenia średnia wartość HBV DNA w surowicy oznaczona metodą PCR wynosiła  $7,83 \log_{10}$  kopii/ml, średnia aktywność AlAT w surowicy 100 jednostek/l; 54% pacjentów było HBeAg dodatnich, a 35% pacjentów miało substytucję LVDr. Entekawir miał przewagę nad dipiwoksylem adefowiru w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, którym była średnia zmiana wartości HBV DNA w surowicy, badanego metodą PCR, w 24. tygodniu w stosunku do wartości początkowej. Wyniki wybranych punktów końcowych badania w 24. i 48. tygodniu zebrano w tabeli.

	Tydzień 24.		Tydzień 48.	
	ETV 1 mg raz na dobę	Dipiwoksyl adefowiru 10 mg raz na dobę	ETV 1 mg raz na dobę	Dipiwoksyl adefowiru 10 mg raz na dobę
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				



Odsetek pacjentów z nieoznaczalnym HBV DNA (<300 kopii/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Średnia zmiana HBV DNA w stosunku do wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Wartość wskaźnika CTP bez zmian lub poprawa <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
Skala MELD Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Zanik HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizacja: <sup>f</sup>				
AIAT (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminy (≥1 X DGN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Czas protrombinowy (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Oznaczenie Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml).

<sup>b</sup> NC=F (pacjent, który nie zakończył badania=niepowodzenie), oznacza zakończenie leczenia przed tygodniem, w którym wykonywano badania kontrolne, w tym przyczyny zakończenia, takie jak zgon, brak skuteczności, zdarzenie niepożądane, nieprzestrzeganie zaleceń lub utrata z obserwacji, są traktowane jako niepowodzenia (np. HBV DNA ≥300 kopii/ml)

<sup>c</sup> NC=M (pacjent, który nie zakończył badania=utrata z obserwacji)

<sup>d</sup> Definiowane jako zmniejszenie lub brak zmiany kategorii w stosunku do początkowej wg CTP.

<sup>e</sup> Średnia wartość początkowa MELD wynosiła 17,1 dla ETV i 15,3 dla adefowiru dipiwoksylu.

<sup>f</sup> W mianowniku - liczba pacjentów z wartościami początkowymi poza granicą normy.

\* p<0,05

GGL=górna granica normy, DGN=dolna granica normy

Czas wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) lub zgonu (którekolwiek wystąpiło wcześniej) był porównywalny w obu grupach badanych: skumulowany procent zgonów w badaniu wynosił odpowiednio 23% (23/102) i 33% (29/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowiru dipiwoksylem, a skumulowany procent HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowiru dipiwoksylem.

U pacjentów z substytucją LVDr na początku leczenia, odsetek pacjentów w 24. tygodniu z wartością HBV DNA <300 kopii/ml wynosił 44% w grupie entekawiru i 20% w grupie adefowiru, a w 48. tygodniu 50% w grupie entekawiru i 17% w grupie adefowiru.

#### *Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie HAART*

Badanie 038 objęło 67 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 1 pacjenta z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z jednoczesnym zakażeniem HIV. Uczestniczyli w nim pacjenci ze stabilnym i kontrolowanym przebiegiem zakażenia HIV (HIV RNA < 400 kopii/ml), u których doszło do nawrotu wirerii HBV w trakcie leczenia HAART zawierającego lamiwudynę. Schemat HAART nie zawierał emtrycytabiny ani fumaranu tenofowiru dizoproksylu. W chwili rozpoczęcia badania w grupie leczonej entekawirem mediana okresu wcześniejszego leczenia lamiwudyną wynosiła 4,8 roku, a mediana liczby komórek CD4 494 komórek/mm<sup>3</sup> (tylko u 5 osób liczba CD4 wynosiła <200 komórek/mm<sup>3</sup>). Kontynuowano leczenie pacjentów lamiwudyną, dodatkowo otrzymywali oni entekawir w dawce 1 mg raz na dobę (n = 51) lub placebo (n = 17) przez 24 tygodnie, a następnie w ciągu kolejnych 24 tygodni wszyscy otrzymywali entekawir. W 24. tygodniu zmniejszenie liczby kopii HBV było znamienne większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-

3,65 vs wzrost o 0,11 log<sub>10</sub> kopii/ml). U pacjentów od początku leczonych entekawirem zmniejszenie miana DNA HBV w 48. tygodniu badania wynosiło -4,20 log<sub>10</sub> kopii/ml, normalizację AlAT uzyskano u 37% pacjentów, którzy początkowo mieli nieprawidłową aktywność AlAT, a u żadnego z pacjentów nie uzyskano serokonwersji HBeAg.

#### *Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, nieotrzymujący jednocześnie HAART*

Nie badano entekawiru u pacjentów zakażonych jednocześnie HIV i HBV, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. U zakażonych jednocześnie HIV i HBV pacjentów otrzymujących entekawir w monoterapii bez HAART, stwierdzono zmniejszenie ilości HIV RNA. W pewnych przypadkach doszło do selekcji szczepu M184V HIV, co może mieć wpływ na wybór schematu HAART, który pacjent otrzyma w przyszłości. Ze względu na możliwy rozwój oporności HIV, nie należy w takim przypadku stosować entekawiru (patrz punkt 4.4).

#### *Biorcy przeszczepów wątroby*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność entekawiru w dawce 1 mg raz na dobę oceniano w badaniu bez grupy kontrolnej u 65 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z powodu powikłań przewlekłego zakażenia HBV, u których wartość HBV DNA w momencie przeszczepienia wynosiła <172 IU/ml (około 1000 kopii/ml). Populacja badana w 82% składała się z mężczyzn, w 39% z rasy kaukaskiej i 37% z rasy azjatyckiej, a średni wiek wynosił 49 lat; u 89% pacjentów wynik HBeAg był ujemny w momencie przeszczepienia. Z 61 pacjentów, u których możliwa była ocena skuteczności (otrzymywali entekawir przez co najmniej 1 miesiąc), 60 otrzymywało także immunoglobulinę przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIG) w ramach schematu profilaktyki po przeszczepieniu. Z tych 60 pacjentów 49 otrzymywało terapię HBIG przez ponad 6 miesięcy. W 72. tygodniu po przeszczepieniu, w żadnym z 55 obserwowanych przypadków nie zanotowano nawrotu wirusologicznego HBV [zdefiniowany jako wartość HBV DNA ≥50 j.m./ml (około 300 kopii/ml)], nie zgłoszono również nawrotu wirusologicznego u pozostałych 6 pacjentów, u których dokonano w tym czasie oceny. U wszystkich 61 pacjentów po przeszczepieniu nastąpił zanik HBsAg, a 2 z nich uzyskało później dodatni wynik HBsAg pomimo utrzymywania niewykrywalnego poziomu HBV DNA (<6 j.m./ml). Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych w tym badaniu były zgodne z przewidywanymi u pacjentów po przeszczepieniu wątroby oraz ze znanym profilem bezpieczeństwa entekawiru.

#### *Dzieci i młodzież*

Trwające badanie 189 ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania entekawiru u 180 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wyrównaną czynnością wątroby oraz zwiększoną aktywnością AlAT. Pacjentom losowo przydzielano (2:1) zaślepione leczenie entekawirem w dawce 0,015 mg/kg mc. do 0,5 mg/dobę (N = 120) lub placebo (N = 60). Randomizacja była stratyfikowana według grupy wiekowej (2 do 6 lat; >6 do 12 lat oraz >12 do <18 lat). Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby HBV były porównywalne pomiędzy 2 grupami leczenia oraz pomiędzy grupami wiekowymi. Średnia wartość miana DNA HBV w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 8,1 log<sub>10</sub> j.m./ml, a średnia aktywność AlAT 103 jednostek/l w badanej populacji. Wyniki głównych punktów końcowych oceny skuteczności w 48. i 96. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

	<b>Entekawir</b>		<b>Placebo*</b>
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.
n	120	120	60
HBV DNA <50 j.m./ml i serokonwersja HBeAg <sup>a</sup>	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA <50 j.m./ml <sup>a</sup>	49,2%	64,2%	3,3%
serokonwersja HBeAg <sup>a</sup>	24,2%	36,7%	10,0%
normalizacja aktywności AlAT <sup>a</sup>	67,5%	81,7%	23,3%

HBV DNA <50 j.m./ml <sup>a</sup>			
Początkowe miano HBV DNA <8 log <sub>10</sub> j.m./ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Początkowe miano HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> j.m./ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (pacjent, który nie zakończył badania=niepowodzenie)

\* Pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo, u których nie wystąpiła serokonwersja HBe przed 48. tygodniem, w drugim roku badania przeniesiono do otwartej grupy entekawiru: z tego względu porównanie danych z doboru losowego dostępne jest tylko z okresu 48 tygodni.

Oceny oporności u dzieci i młodzieży dokonano na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nieleczonych wcześniej nukleozydami, z przewlekłym zakażeniem HBV i dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, biorących udział w dwóch trwających badaniach klinicznych (028 i 189). Dwa badania kliniczne dostarczają danych dotyczących oporności u 183 pacjentów leczonych i monitorowanych w 1. roku i u 180 pacjentów leczonych i monitorowanych w 2. roku. Oceny genotypowe wykonywano u wszystkich pacjentów z dostępnymi próbkami, u których wystąpił przełom wirusologiczny w ciągu 96 tygodni lub z mianem DNA HBV ≥ 50 j.m./ml w 48. lub 96. tygodniu. W czasie 2. roku oporność genotypową na ETV wykryto u 2 pacjentów (skumulowane prawdopodobieństwo oporności 1,1% w czasie 2. roku).

#### Oporność kliniczna u dorosłych

Monitorowano rozwój oporności u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów, leczonych początkowo entekawirem w dawce 0,5 mg (pacjenci wcześniej nieleczeni nukleozydami) lub 1,0 mg (pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną) z oznaczaniem DNA HBV metodą PCR w 24. lub po 24. tygodniu leczenia.

Do 240 tygodnia badania u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami, genotypowe dowody na substytucję ETVr w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 stwierdzono u 3 pacjentów leczonych entekawirem, u 2 z nich doszło do przełomu wirusologicznego (patrz tabela). Substytucje te stwierdzono tylko w przypadku występowania substytucji LVDr (rtM204V i rtL180M).

Występowanie genotypowej oporności na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami					
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Liczba pacjentów w danym roku z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w dawce 1 mg u 147 ze 149 pacjentów w 3. roku leczenia i u wszystkich pacjentów w 4. i 5. roku oraz stosowanie leczenia skojarzonego entekawirem z lamiwudyną przez okres o medianie wynoszącej 20 tygodni (po którym następowwała długotrwała terapia entekawirem) u 130 ze

149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu z powtórным udziałem badanych.

<sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).

<sup>c</sup> Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.

<sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej najmniejszej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.

Na początku leczenia stwierdzono substytucje ETVr (poza substytucjami LVDr w pozycjach rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) w wirusach wyizolowanych od 10 ze 187 (5%) pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, leczonych entekawirem i u których monitorowano rozwój oporności. Wskazuje to, że wcześniejsze leczenie lamiwudyną może selekcjonować substytucje warunkujące oporność i że mogą one występować z niewielką częstością przed rozpoczęciem leczenia entekawirem. Do 240. tygodnia u 3 z 10 pacjentów stwierdzono przełom wirusologiczny ( $\geq 1 \log_{10}$  zwiększenie powyżej najmniejszej wartości). Występowanie oporności na entekawir w badaniach u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną do 240. tygodnia podsumowano w tabeli.

Genotypowa oporność na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną					
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Liczba pacjentów w danym roku z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w skojarzeniu z lamiwudyną (po którym następowała długotrwała terapia entekawirem) przez 13 tygodni (mediana) u 48 z 80 pacjentów w 3. roku leczenia, przez 38 tygodni (mediana) u 10 z 52 pacjentów w 4. roku leczenia i przez 16 tygodni u jednego z 33 pacjentów w 5. roku leczenia w badaniu z powtórным udziałem badanych.

<sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).

<sup>c</sup> Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.

<sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej najmniejszej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.

<sup>e</sup> Pojawienie się ETVr w którymkolwiek roku; przełom wirusologiczny w określonym roku.

Spośród pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną z początkową wartością HBV DNA  $< 10^7 \log_{10}$  kopii/ml, 64% (9/14) w 48. tygodniu uzyskało wartość HBV DNA  $< 300$  kopii/ml. U tych 14 pacjentów współczynnik oporności genotypowej na entekawir był mniejszy (skumulowane prawdopodobieństwo 18,8% w okresie 5 lat obserwacji) niż w całkowitej populacji w badaniu (patrz tabela). Także u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, którzy w 24. tygodniu

uzyskali wartość HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  kopii/ml, oznaczoną metodą PCR, współczynnik oporności był mniejszy niż u tych, którzy nie osiągnęli tej wartości [5-letnie skumulowane prawdopodobieństwo odpowiednio 17,6% (n=50) wobec 60,5% (n=135)].

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Entekawir wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w 0,5-1,5 godziny od podania. Nie określono całkowitej biodostępności leku. Na podstawie oceny ilości leku wydalanego w postaci niezmienionej z moczem, biodostępność oszacowano na nie mniej niż 70%. Podczas podawania dawek wielokrotnych w zakresie 0,1–1 mg obserwuje się proporcjonalne do dawki zwiększenie  $C_{max}$  i pola pod krzywą stężenia leku w czasie (AUC). Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania raz na dobę z  $\approx 2$ -krotną kumulacją. Wartości  $C_{max}$  i  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 4,2 i 0,3 ng/ml w przypadku dawki 0,5 mg oraz 8,2 i 0,5 ng/ml w przypadku dawki 1 mg. U zdrowych ochotników wykazano biorównoważność tabletek oraz roztworu doustnego, tak więc obie postacie farmaceutyczne można stosować zamiennie.

Podanie 0,5 mg entekawiru ze standardowym wysokotłuszczowym posiłkiem (945 kcal, 54,6 g tłuszczu) lub lekkim posiłkiem (379 kcal, 8,2 g tłuszczu) powoduje nieznaczne opóźnienie wchłaniania (1-1,5 godziny po posiłku wobec 0,75 godziny na czczo), zmniejszenie  $C_{max}$  o 44-46% i zmniejszenie AUC o 18-20%. Zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC po przyjęciu leku z posiłkiem uważa się za nieistotne klinicznie u pacjentów uprzednio nieotrzymujących analogów nukleozydów, ale u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną może to wpływać na skuteczność leku (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Oszacowana objętość dystrybucji entekawiru przekracza całkowitą objętość wody w organizmie. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że  $\approx 13\%$  leku wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

Entekawir nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem układu enzymów CYP450. Po podaniu entekawiru znakowanego  $^{14}C$  nie stwierdzono sprzężonych metabolitów utlenionych lub acetylowanych, jedynie niewielkie ilości metabolitów II fazy, glukuronidów i siarczanów.

### Eliminacja

Entekawir jest wydalany głównie przez nerki. W stanie stacjonarnym około 75% podanej dawki leku znajduje się w postaci niezmienionej w moczu. Klirens nerkowy nie zależy od dawki i mieści się w granicach 360-471 ml/min., co sugeruje, że entekawir podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu kanalikowemu. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego, stężenie entekawiru zmniejsza się w osoczu w sposób dwuwykładniczy z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym  $\approx 128$ -149 godzin. Stwierdzony wskaźnik kumulacji leku w trakcie dawkowania raz na dobę wynosi  $\approx 2$ , co sugeruje, że okres półtrwania podczas efektywnej kumulacji wynosi około 24 godziny.

### Zaburzenia czynności wątroby

Parametry farmakokinetyczne u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby były zbliżone do parametrów obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

### Zaburzenia czynności nerek

Klirens entekawiru zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. W czasie 4-godzinnej hemodializy usuwane jest  $\approx 13\%$  podanej dawki, w trakcie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CAPD) 0,3%. Parametry farmakokinetyczne entekawiru po podaniu jednorazowej dawki 1 mg u osób bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przedstawiono w poniższej tabeli.

<b>Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny (ml/min)</b>						
	<b>Brak &gt; 80</b>	<b>Małe &gt; 50; <math>\leq</math> 80</b>	<b>Umiarkowane 30-50</b>	<b>Ciężkie 20-&lt; 30</b>	<b>Ciężkie, leczenie hemodializą</b>	<b>Ciężkie, leczenie CAPD</b>
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
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)

#### Po przeszczepieniu wątroby

Narażenie na entekawir u pacjentów zakażonych HBV po przebyłym przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę A lub takrolimus (n = 9) w ustalonych dawkach, było około dwukrotnie większe niż u zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek. Do większego narażenia na entekawir u tych pacjentów przyczyniały się zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Płeć

AUC było o 14% większe u kobiet niż u mężczyzn, co wynikało z różnic w czynności nerek i masie ciała. Po dostosowaniu według klirensu kreatyniny i masy ciała, nie stwierdzano istotnych różnic w ekspozycji pomiędzy mężczyznami i kobietami.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę entekawiru oceniano porównując osoby w podeszłym wieku od 65 do 83 lat (średni wiek kobiet 69 lat, mężczyzn 74 lata) i osoby młode w wieku od 20 do 40 lat (średni wiek kobiet 29 lat, mężczyzn 25 lat). AUC u osób w podeszłym wieku było o 29% większe niż u osób młodych, co wynikało głównie z różnic klirensu kreatyniny i masy ciała. Po ich uwzględnieniu AUC u osób w podeszłym wieku było o 12,5% większe niż u osób młodych. Populacyjna analiza farmakokinetyki obejmująca osoby w wieku od 16 do 75 lat wykazała, że sam wiek nie jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru.

#### Rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyki nie wykazała, że rasa jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru. Jednak wniosek ten można odnosić jedynie do osób rasy białej i Azjatów ze względu na za małą liczbę przedstawicieli innych ras.

## Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę entekawiru w stanie stacjonarnym oceniano (badanie 028) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i z wyrównaną czynnością wątroby, przy czym 24 z tych pacjentów nie otrzymywało wcześniej analogów nukleozydów, natomiast 19 otrzymywało uprzednio lamiwudynę. Ekspozycja na entekawir wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, przyjmujących entekawir raz na dobę w dawkach 0,015 mg/kg mc. do dawki maksymalnej 0,5 mg, była zbliżona do ekspozycji osiągniętej u osób dorosłych otrzymujących dawki 0,5 mg raz na dobę. Wartości  $C_{max}$ , AUC(0-24) i  $C_{min}$  u tych pacjentów wynosiły odpowiednio 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml i 0,28 ng/ml.

Ekspozycja na entekawir wśród pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej lamiwudynę, w trakcie przyjmowania entekawiru raz na dobę w dawkach 0,030 mg/kg mc. do dawki maksymalnej 1,0 mg, była zbliżona do ekspozycji osiągniętej u osób dorosłych otrzymujących dawki 1,0 mg raz na dobę. Wartości  $C_{max}$ , AUC(0-24) i  $C_{min}$  u tych pacjentów wynosiły odpowiednio 14,48 ng/ml, 38,58 ng·h/ml i 0,47 ng/ml.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych na psach po wielokrotnym podaniu dawek leku obserwowano przemijające zapalenie okołonaczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Dawki niewywołujące tego działania odpowiadały narażeniu 19- i 10-krotnie przekraczającemu narażenie występujące u ludzi (odpowiednio po dawce 0,5 i 1 mg). Zaburzeń tych nie obserwowano po wielokrotnym podaniu dawek w badaniach na innych gatunkach zwierząt, w tym na małpach, którym podawano entekawir codziennie przez rok, uzyskując narażenie co najmniej 100-krotnie przekraczające narażenie występujące u ludzi.

W badaniach toksykologicznych dotyczących rozrodczości, w których podawano szczurom entekawir przez okres do 4 tygodni, nie stwierdzano zmniejszenia płodności u samców ani u samic przy dużym stopniu narażenia na działanie leku. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), jeśli narażenie przekraczało  $\geq 26$ -krotnie narażenie występujące u ludzi. W trwającym rok badaniu na małpach nie wykazano żadnych zmian w jądrach.

Gdy entekawir podawano ciężarnym samicom szczurów i królików, w dawce przekraczającej 21-krotnie narażenie występujące u ludzi, nie obserwowano objawów embriotoksyczności ani działania toksycznego dla matek. U szczurów, gdy narażenie było większe, obserwowano objawy toksyczności u ciężarnych samic, toksyczne działanie na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszenie masy ciała płodów, wady ogona i kręgow, zaburzenie kostnienia (kręgi, segmenty mostka płodowego, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. U królików, gdy narażenie było większe, opisywano objawy toksycznego działania na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszone kostnienie (kość gnykowa) i zwiększoną częstość występowania 13. żebra. W badaniu około- i pourodzeniowym u szczurów nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa. W innym badaniu, w którym entekawir podawano ciężarnym i karmiącym samicom szczurów w dawce 10 mg/kg, wykazano, że występuje zarówno narażenie płodu na działanie leku, jak i przenikanie entekawiru do mleka. U młodych szczurów, które otrzymywały entekawir od 4. do 80. dnia po urodzeniu, zaobserwowano umiarkowane osłabienie reakcji na bodziec akustyczny w okresie po leczeniu (od dnia 110. do 114. po urodzeniu), lecz nie podczas podawania leku przy wartościach AUC  $\geq 92$  razy większych niż u ludzi po zastosowaniu dawki 0,5 mg lub równoważnej dawki u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę margines ekspozycji, nie wydaje się, aby obserwacja ta miała znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzano genotoksyczności w testach mikrobiologicznych mutagenności Ames, w testach mutacji genetycznych na komórkach ssaków i w testach transformacji na komórkach zarodkowych chomika syryjskiego. Wyniki badań mikrojądrowych i naprawy DNA u szczurów także były

negatywne. W stężeniu znacznie przekraczającym stężenie osiągnięte w warunkach klinicznych entekawir powodował zmiany chromosomalne w hodowlach komórkowych ludzkich limfocytów.

Dwuletnie badania rakotwórczości: u samców myszy obserwowano zwiększoną częstość nowotworów płuc, gdy narażenie ponad 4- i 2-krotnie przewyższało narażenie występujące u ludzi (dawki odpowiednio 0,5 mg i 1 mg). Rozwój nowotworu poprzedzała proliferacja pneumocytów. Nie stwierdzono tego u szczurów, psów ani małp, co wskazuje, że kluczowe zjawisko w powstaniu nowotworu płuc u myszy jest gatunkowo specyficzne. Zwiększoną częstość innych nowotworów, w tym glejaków mózgu u samic i samców szczurów, raka wątroby u samców myszy, łagodnych guzów naczyniowych u samic myszy i gruczolaków oraz raków wątroby u samic szczurów obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie na lek było duże przez całe życie zwierzęcia. Jednak nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromelozę

Makrogol 400

Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium zawierające 30 tabletek powlekanych.

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium perforowane jednodawkowe zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Francja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.