

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entecavir Stada, 0,5 mg, tabletki powlekane

Entecavir Stada, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entecavir Stada, 0,5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 0,5 mg entekawiru (w postaci entekawiru jednowodnego).

Entecavir Stada, 1 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 1 mg entekawiru (w postaci entekawiru jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 0,5 mg tabletkę powlekana zawiera 121 mg laktozy jednowodnej.

Każda 1 mg tabletkę powlekana zawiera 242 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Entecavir Stada, 0,5 mg, tabletki powlekane

Białe tabletki owalnego kształtu, wielkości około 10,1 mm x 3,7 mm, z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe połowy.

Entecavir Stada, 1 mg, tabletki powlekane

Różowe tabletki owalnego kształtu, wielkości około 12,8 mm x 4,8 mm, z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

##### **Wskazania u osób dorosłych**

Leczenie 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) i 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 antygenu 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.

## **Dzieci i młodzież**

Leczenie przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży wieku od 2 do 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikację wirusa oraz trwale podwyższoną aktywność AlAT w surowicy lub histologicznie potwierdzony, umiarkowany do ciężkiego, stan zapalny i (lub) zwłóknienie wątroby. Co do 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 zostać rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Dawkowanie

#### *Wyrównana czynność wątroby*

*Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów* zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 0,5 mg raz na dobę, niezależnie od posiłków.

*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 czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem i ponad 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 czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem i ponad 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*

Nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie 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 wykrycie przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4),
- u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub do zaniku skuteczności leczenia. W przypadku długotrwałego leczenia, trwającego ponad 2 lata, zaleca się regularną 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 Entecavir Stada dostępny jest w postaci tabletek powlekanych 0,5 mg. W przypadku dawek poniżej 0,5 mg dostępny może być 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 początkowego 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 przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i wyrównaną czynnością wątroby, a przez co najmniej 12 miesięcy u pacjentów z tą chorobą i ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg.

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. Dla pacjentów o masie ciała poniżej 32,6 kg dostępny może być roztwór doustny.

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

Nie jest znany optymalny czas leczenia. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki 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 wykrycie przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs bądź do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia. Po zaprzestaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność ALAT i stężenie 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 zaniku skuteczności leczenia.

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

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

*Płeć i rasa:* nie jest wymagane dostosowywanie dawki leku w zależności od płci czy rasy pacjenta.

*Zaburzenia czynności nerek:* klirens entekawiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny (patrz punkt 5.2). Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD). W przypadku konieczności zmniejszenia dawki dobowej leku zaleca się stosowanie roztworu doustnego, zgodnie z tabelą. Zamiennie, w przypadku gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, jak przedstawiono również w tabeli. Proponowane modyfikacje dawkowania oparte są na ekstrapolacji ograniczonych danych, a bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tych dawek 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 godzin	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 godzin

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

\*\* w dniu hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy.

*Zaburzenia czynności wątroby:* u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **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:* Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Proponowane modyfikacje dawkowania oparte są na ekstrapolacji ograniczonych danych, a bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tych dawek nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

*Zaostrzenie 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 w surowicy w miarę zmniejszania się stężenia DNA wirusa HBV (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 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 należy ich 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 jednakże ciężkie przypadki zaostrzenia choroby, także kończące się zgonem.

Wśród pacjentów, którzy nie byli leczeni wcześniej analogami nukleozydów, średni czas do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosił 23 - 24 tygodnie. W większości przypadków zaostrzenia dotyczyły pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (patrz punkt 4.8). Przez okres przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy regularnie kontrolować czynność wątroby, na podstawie parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Jeśli to 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 klasyfikacji Child-Turcotte-Pugh (CTP), częściej obserwuje się ciężkie zdarzenia niepożądane

związane z czynnością wątroby niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Także pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby mogą być obciążeni wyższym ryzykiem wystąpienia kwasicy mleczanowej i szczególnych nerkowych zdarzeń niepożądanych, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy. Z tego powodu należy dokładnie monitorować stan kliniczny i parametry laboratoryjne w tej populacji pacjentów (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

*Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby:* podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez hipoksemii), zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir należy do analogów nukleozydów, nie można wykluczyć takiego ryzyka. Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowne zwiększenie aktywności aminotransferaz, postępująca hepatomegalia lub kwasica metaboliczna/mleczanowa o nieznannej etiologii. Łagodne objawy pokarmowe, takie jak nudności, wymioty oraz ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się śmiercią, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby lub stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek oraz podwyższone stężenie mleczań w surowicy.

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania analogów nukleozydów jakimkolwiek pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób wątroby. Pacjentów tych należy ściśle obserwować. W celu odróżnienia zwiększenia aktywności aminotransferaz będącego wynikiem odpowiedzi na leczenie od ich podwyższenia 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 (ETVr). U małego odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, substytucje warunkujące ETVr w miejscach rtT184, rtS202 lub rtM250 występowały przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów zakażonych szczepami HBV opornymi na lamiwudynę prawdopodobieństwo rozwoju oporności na podawany później entekawir jest większe 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 suboptymalną odpowiedzią wirusologiczną po 24 tygodniach leczenia entekawirem należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). Rozpoczynając leczenie 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 jest związana 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:* Zaobserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi wirusologicznej (DNA HBV <50 j.m./ml) 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 zakażeni jednocześnie ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV i wirusem HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego:* nie badano entekawiru u pacjentów zakażonych wirusami HIV i HBV, którzy nie otrzymywali jednocześnie skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności HIV stwierdzono w przypadkach, gdy entekawir stosowano w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów zakażonych wirusem HIV, niepoddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwwirusowej (HAART) (patrz punkt 5.1). Z tego powodu nie należy stosować leczenia entekawirem u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HIV i HBV, którzy nie otrzymują terapii HAART. Entekawiru nie badano w leczeniu zakażenia wirusem HIV i nie zaleca się jego stosowania w tym wskazaniu.

*Pacjenci równocześnie zakażeni wirusami HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie leczenie przeciwretrowirusowe:* entekawir badano u 68 osób dorosłych zakażonych wirusami HIV i HBV, u których stosowano schemat HAART zawierający lamiwudynę (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg, z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV. Ograniczone są dane dotyczące pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV, z niską liczbą komórek CD4 (< 200 komórek/mm<sup>3</sup>).

*Ogólnie:* należy pouczyć pacjentów, że nie zostało dowiedzione, iż leczenie entekawirem zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa HBV na inne osoby, dlatego też należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

*Laktoza:* każda tabletkę zawierająca dobową dawkę tego produktu leczniczego wynoszącą 0,5 mg zawiera także 121 mg laktozy, a każda tabletkę zawierająca dobową dawkę tego produktu leczniczego wynoszącą 1 mg zawiera 242 mg laktozy.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **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, dipiwoksylem adefowiru i fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie badano efektów jednoczesnego podawania entekawiru z produktami leczniczymi wydalnymi przez nerki lub wpływającymi na czynność nerek. Należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych w przypadku podawania entekawiru z takimi produktami leczniczymi.

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

Entekawir nie jest substratem, nie indukuje ani nie hamuje aktywności enzymów zależnych od cytochromu P450 (CYP450) (patrz punkt 5.2). Z tego względu mało prawdopodobne jest 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, zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcyjne.

*Ciąża:* brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania entekawiru u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania wysokich dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Produktu Entecavir Stada nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Brak danych dotyczących wpływu entekawiru na przenoszenie zakażenia wirusem HBV z matki na noworodka. Dlatego też należy przestrzegać zalecanych procedur mających na celu zapobiegnięcie 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 ryzyka dla niemowląt. Podczas leczenia produktem Entecavir Stada należy przerwać karmienie piersią.

*Płodność:* badania toksykologiczne u zwierząt otrzymujących entekawir nie wykazały zaburzeń 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 oraz obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

W badaniach klinicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby najczęściej stwierdzane działania niepożądane, o dowolnym nasileniu, 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 c. *Opis wybranych działań niepożądanych*).

##### *b. Tabela zestawienie działań niepożądanych*

Ocena działań niepożądanych opiera się na wynikach z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu i czterech badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie 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). Profile bezpieczeństwa entekawiru w dawce 0,5 mg na dobę (679 wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów, z dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg i medianą leczenia wynoszącą 53 tygodnie), entekawiru w dawce 1 mg na dobę (183 nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów i medianą leczenia wynoszącą 69 tygodni) i lamiwudyny, obejmujące także wyniki badań laboratoryjnych, były porównywalne w tych badaniach.

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające (co najmniej możliwy) związek z leczeniem entekawirem, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	rzadko: reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	często: bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często: ból głowy, zawroty głowy, senność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często: wymioty, biegunka, nudności, objawy dyspeptyczne
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: zwiększona aktywność aminotransferaz
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	niezbyt często: wysypka, łysienie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	często: zmęczenie

Zgłaszano przypadki kwasicy mleczanowej, często związane z dekompensacją czynności wątroby, innymi poważnymi stanami medycznymi lub ekspozycją na leki (patrz punkt 4.4).

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

#### *c. Opis wybranych działań niepożądanych*

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: w badaniach klinicznych u 5% pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydami aktywność ALAT ponad 3-krotnie przekraczała wartość początkową. U mniej niż 1% aktywność ALAT przekraczała ponad 2-krotnie wartość początkową, a stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało ponad 2-krotnie górną granicę normy (GGN) i ponad 2-krotnie wartość początkową. Stężenie albumin poniżej 2,5 g/dl stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów, aktywność amylazy ponad 3-krotnie przekraczającą wartość początkową obserwowano u 2% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie przekraczającą wartość początkową u 11% pacjentów, a liczbę płytek poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych u 4% pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową, a u mniej niż 1% zwiększenie aktywności ALAT ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie przekraczającym górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zwiększenie aktywności amylazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 2% pacjentów, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające 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, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, u 2% leczonych entekawirem i 4% leczonych lamiwudyną stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT w trakcie leczenia przekraczające 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 11% leczonych lamiwudyną stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT w trakcie leczenia przekraczające 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. U większości wzrost aktywności ALAT ustępował w miarę kontynuacji leczenia i było związane ze zmniejszeniem liczby kopii  $\geq 2 \log_{10}$  /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 przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących osoby uprzednio nieleczone analogami nukleozydów, u 6% pacjentów otrzymujących entekawir i 10% otrzymujących lamiwudynę stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia [przekraczające 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 to 23 - 24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności AlAT dotyczyło pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg. W badaniach obejmujących pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% otrzymujących entekawir, natomiast nie obserwowano tego zjawiska u żadnego z pacjentów otrzymujących lamiwudynę, przy czym obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów.

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

#### *d. Dzieci i młodzież*

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania entekawiru u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat opierają się na dwóch trwających badaniach klinicznych z udziałem osób z przewlekłym zakażeniem wirusem HBV; jednym badaniem fazy 2 oceniającym farmakokinetykę (badanie 028) i jednym badaniem fazy 3 (badanie 189). Badania te dostarczyły dotychczas danych uzyskanych w grupie 195 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny 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 a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa oraz punkt 5.1).

#### *e. 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 na dobę (n = 102) lub dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg na dobę (n = 89) (badanie 048). Biorąc pod uwagę działania niepożądane podane w punkcie b. „Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych”, do tygodnia 48 łącznie u pacjentów leczonych entekawirem stwierdzono wystąpienie jednego, dodatkowego działania niepożądanego [zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi (2%)]. Skumulowany odsetek zgonów w badaniu wyniósł 23% (23/102), a przyczyny zgonów, tak jak oczekiwano w tej populacji, były głównie związane z chorobą wątroby. Skumulowana częstość występowania raka wątrobowokomórkowego (HCC) w badaniu wyniosła 12% (12/102). Ciężkie zdarzenia niepożądane na ogół dotyczyły wątroby, ze skumulowaną częstością w badaniu wynoszącą 69%. U pacjentów z wysokimi wartościami punktacji w klasyfikacji CTP na początku badania ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było większe (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: do 48. tygodnia łącznie u żadnego z pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, leczonych entekawirem nie stwierdzono zwiększonej aktywności AlAT ponad 10-krotnie w stosunku do GGN i ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej, a u 1% pacjentów stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT ponad dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie w stosunku do GGN i ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej. Stężenie albumin poniżej 2,5 g/dl stwierdzono u 30% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie wyższą od wartości początkowej u 10%, a liczbę płytek poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> – u 20%.

Doświadczenie u pacjentów równocześnie zakażonych wirusem HIV: profil bezpieczeństwa entekawiru określony na podstawie obserwacji ograniczonej liczby pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusami HIV i HBV, otrzymujących terapię HAART (ang. highly active antiretroviral therapy – wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe) zawierające lamiwudynę, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów zakażonych tylko wirusem HBV (patrz punkt 4.4).

Płeć i wiek: nie stwierdza się wyraźnych różnic w profilu bezpieczeństwa entekawiru w zależności od płci ( $\approx 25\%$  kobiet w badaniach klinicznych) i wieku ( $\approx 5\%$  pacjentów w wieku  $> 65$  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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
E-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przypadkami przedawkowania entekawiru u pacjentów jest ograniczone. Nie obserwowano niespodziewanych działań niepożądanych u zdrowych osób otrzymujących entekawir w dawce do 20 mg na dobę przez okres do 14 dni, ani u osób zdrowych, które otrzymały do 40 mg jednorazowo. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia, a w razie konieczności zastosować standardowe postępowanie wspomagające.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.  
Kod ATC: J05AF10

**Mechanizm działania:** entekawir, analog guanozyny, wykazujący działanie hamujące polimerazę HBV, ulega wydajnej fosforylacji do aktywnej postaci trójfosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem – trójfosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy działania polimerazy wirusowej: (1) inicjacja polimerazy HBV, (2) odwrotna transkrypcja ujemnej nici DNA z pregenomowego informacyjnego RNA i (3) synteza dodatkowej nici DNA wirusa HBV. Stała  $K_i$  entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA wirusa HBV wynosi  $0,0012 \mu\text{M}$ . Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowych polimeraz DNA  $\alpha$ ,  $\beta$ , i  $\delta$  z wartościami stałej  $K_i$  wynoszącymi od 18 do  $40 \mu\text{M}$ . Ponadto ekspozycja na duże dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę  $\gamma$  ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Aktywność przeciwwirusowa:** entekawir hamuje syntezę DNA wirusa HBV (redukcja o 50%, EC<sub>50</sub>) w stężeniu  $0,004 \mu\text{M}$  w ludzkich komórkach HepG2 transfekowanych dzikim typem wirusa HBV. Mediana wartości EC<sub>50</sub> dla entekawiru w odniesieniu do wirusa HBV z mutacjami związanymi z opornością 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<sub>50</sub> zmieniają się od 0,026 do > 10 µM. Niższe wartości EC<sub>50</sub> obserwowano w próbkach o zmniejszonej ilości wirusa.

W hodowlach komórkowych entekawir w stężeniach mikromolowych, wybrany do substytucji M184I, potwierdził działanie hamujące w dużych stężeniach. Szczep wirusa HIV zawierający podstawienie M184V wykazał utratę wrażliwości na entekawir (patrz punkt 4.4).

W złożonych badaniach wirusa 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 wirusowi HBV. W testach działania przeciwwirusowego w odniesieniu do wirusa 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 LVDr, zawierające substytucje rtM204V i rtL180M w obrębie odwrotnej transkryptazy, wykazują 8-krotnie mniejszą wrażliwość na entekawir w porównaniu do dzikiego typu wirusa. Wprowadzenie dodatkowych zmian aminokwasów warunkujących rozwój ETVr 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 do dzikiego typu wirusa. Pojedyncze substytucje warunkujące ETVr w pozycjach rtT184, rtS202 i rtM250 mają tylko niewielki wpływ na wrażliwość na entekawir. Nie obserwowano ich w przypadku braku substytucji powodujących LVDr w więcej niż 1000 sekwencjonowanych próbek pobranych od pacjentów. Oporność jest powodowana przez zmniejszenie wiązania inhibitora ze zmienioną odwrotną transkryptazą wirusa HBV, a odporny wirus 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 aktywnym preparatem kontrolnym, z udziałem 1633 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, dowiedzioną replikacją wirusa i wyrównaną czynnością wątroby. Bezpieczeństwo i skuteczność entekawiru oceniano także w kontrolowanym badaniu klinicznym z aktywnym preparatem kontrolnym u 191 pacjentów zakażonych wirusem HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i w badaniu klinicznym u 68 pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HBV i HIV.

W badaniach u 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 (wszyscy 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 wyższe od górnej granicy normy i początkowe wartości miana DNA wirusa HBV  $\leq$  9,0 log<sub>10</sub> kopii/ml były związane z wyższą częstością odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (48. tydzień – miano DNA wirusa HBV < 400 kopii/ml) u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni nukleozydami, z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg. Niezależnie od charakterystyki początkowej u większości pacjentów stwierdzono histologiczną oraz wirusologiczną odpowiedź na leczenie.

Doświadczenia u pacjentów uprzednio nieotrzymujących analogów nukleozydów, z wyrównaną czynnością wątroby:

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

	Pacjenci uprzednio nieleczeni nukleozydami			
	Dodatni wynik oznaczenia antygeny HBeAg (badanie 022)		Ujemny wynik oznaczenia antygeny 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 miana wirusa (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA wirusa HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Normalizacja aktywności ALAT (w granicach normy)	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> Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml)

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

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupie pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną (026), wśród których 85% w momencie rozpoczęcia leczenia wykazywało w genomie wirusa mutacje LVD<sub>r</sub>, u pacjentów otrzymujących lamiwudynę w momencie włączenia do badania 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 uzyskane po 48 tygodniach przedstawiono w tabeli.

	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną	
	Dodatni wynik oznaczenia antygeny 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 miana wirusa (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48

DNA wirusa HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Normalizacja aktywności ALAT (w granicach normy)	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> 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. Kryteria odpowiedzi to supresja wirerii HBV (DNA wirusa HBV < 0,7 MEq/ml w odniesieniu do bDNA) i utrata antygenu HBeAg (u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg) lub ALAT poniżej 1,25-krotności górnej granicy normy (u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg). Pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź, obserwowano jeszcze przez 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:*

Po przedłużeniu do 96 tygodni leczenia entekawirem pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 022) (n = 354) uzyskano skumulowane odsetki odpowiedzi: u 80% pacjentów zmniejszyło się miano DNA wirusa HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR, u 87% nastąpiła normalizacja ALAT, u 31% nastąpiła serokonwersja HBeAg i u 2% serokonwersja HBsAg (u 5% zanik antygenu HBsAg). W przypadku lamiwudyny (n = 355) uzyskano następujące skumulowane odsetki odpowiedzi: miano DNA wirusa HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR u 39%, normalizacja ALAT u 79%, serokonwersja HBeAg u 26% i 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% spośród 243 pacjentów leczonych entekawirem i u 39% spośród 164 pacjentów leczonych lamiwudyną liczba kopii DNA wirusa HBV oceniana metodą PCR wynosiła < 300/ml, podczas gdy normalizację ALAT (wartość w granicach normy) uzyskano u 79% pacjentów leczonych entekawirem i 68% pacjentów leczonych lamiwudyną.

Wśród pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 027) leczonych do 96 tygodni entekawirem (n = 325) lub lamiwudyną (n = 313) uzyskano następujące skumulowane odsetki odpowiedzi: zmniejszenie miana DNA wirusa HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR odpowiednio u 94% i 77%, zaś normalizację ALAT u 89% i 84% badanych.

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

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

Wyniki biopsji wątroby: U 57 uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z badań podstawowych 022 (dodatni wynik oznaczenia antygenu HBeAg) oraz 027 (ujemny wynik oznaczenia antygenu 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). W tej grupie u 55 spośród 57 pacjentów (96%) stwierdzono wcześniej zdefiniowaną (patrz tekst powyżej) poprawę w badaniu histologicznym, a u 50 na 57 pacjentów (88%) stwierdzono obniżenie punktacji nasilenia włóknienia wg skali Ishaka o  $\geq 1$  punkt. Wśród pacjentów z początkową punktacją nasilenia włóknienia  $\geq 2$  wg skali Ishaka u 25 na 43 pacjentów (58%) stwierdzono obniżenie tej punktacji o  $\geq 2$  punkty. Wszyscy pacjenci (10/10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 punktów w skali nasilenia włóknienia wg Ishaka) stwierdzono obniżenie punktacji o  $\geq 1$  punkt (mediana obniżenia punktacji w stosunku do wartości początkowej wyniosła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu u wszystkich pacjentów miano DNA wirusa HBV wynosiło  $< 300$  kopii/ml, a u 49 na 57 pacjentów (86%) aktywność AIAT w surowicy była  $\leq 1 \times$  GGN. U wszystkich 57 pacjentów utrzymał się dodatni wynik oznaczenia HBsAg.

#### *Brak odpowiedzi na lamiwudynę:*

Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 026), leczonych entekawirem przez okres do 96 tygodni ( $n = 141$ ), skumulowane odsetki odpowiedzi wyniosły 30% dla kryterium miana DNA wirusa HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego metodą PCR, 85% dla kryterium normalizacji aktywności AIAT i 17% dla kryterium serokonwersji HBeAg.

Spośród 77 pacjentów leczonych entekawirem ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA wirusa HBV  $< 300$  kopii/ml w ocenie metodą PCR uzyskano u 40%, a normalizację aktywności AIAT ( $\leq 1 \times$  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 w wieku  $> 65$  lat).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:* w badaniu 048, 191 pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem HBV, z dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i objawami niewyrównanej czynności wątroby, definiowanej jako punktacja wg klasyfikacji CTP wynosząca 7 punktów lub więcej, otrzymywało entekawir w dawce 1 mg na dobę lub dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli wcześniej leczeni z powodu zakażenia wirusem HBV lub byli leczeni (wykluczając wcześniejsze leczenie entekawirem, dipiwoksylem adefowiru lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru). Na początku leczenia średnia wartość punktacji wg klasyfikacji CTP wynosiła 8,59, a 26% pacjentów należało do klasy C wg tej klasyfikacji. Średnia wartość wskaźnika MELD (ang. Model for End Stage Liver Disease – model dla schyłkowej choroby wątroby) na początku leczenia wynosiła 16,23. Na początku leczenia średnia wartość miana DNA wirusa HBV w surowicy oznaczonego metodą PCR wynosiła 7,83  $\log_{10}$  kopii/ml, a średnia aktywność AIAT w surowicy – 100 U/l; u 54% pacjentów uzyskano dodatni wynik oznaczenia antygeny HBeAg, a u 35% pacjentów – substytucje LVDr. Entekawir wykazał przewagę nad dipiwoksylem adefowiru w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była średnia zmiana miana DNA wirusa HBV w surowicy, badanego metodą PCR, w 24. tygodniu w stosunku do wartości początkowej. Wyniki wybranych punktów końcowych badania w 24. i 48. tygodniu przedstawiono 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
DNA wirusa HBV <sup>a</sup>				
Odsetek pacjentów z nieoznaczalnym mianem DNA wirusa HBV (< 300 kopii/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
CTP - punktacja bez zmian lub poprawa <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
Punktacja MELD				
Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Utrata HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizacja: <sup>f</sup>				
AlAT (≤ 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> Test Roche COBAS AmpliCor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml).

<sup>b</sup> NC=F (pacjent, który nie zakończył badania=niepowodzenie), oznacza, że przerwanie leczenia przed tygodniem, dla którego przeprowadzono analizy, w tym przyczyny przerwania, takie jak zgon, brak skuteczności, zdarzenia niepożądane, nieprzestrzeganie zaleceń lub utrata z obserwacji, są traktowane jako niepowodzenia (np. DNA wirusa HBV ≥ 300 kopii/ml).

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

<sup>d</sup> Definiowane jako obniżenie lub brak zmiany punktacji wg klasyfikacji CTP w stosunku do wartości początkowej.

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

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

\*p<0,05

GGN=górna granica normy, DGN=dolna granica normy.

Czas do wystąpienia HCC lub zgonu (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) był porównywalny w obu grupach badanych: skumulowany odsetek zgonów w badaniu wynosił odpowiednio 23% (23/102) i 33% (29/89) u pacjentów leczonych entekawirem i dipiwoksylem adefowiru, a skumulowany odsetek przypadków HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i dipiwoksylem adefowiru.

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

*Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusami HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie terapię HAART:* badanie 038 objęło 67 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 1 pacjenta z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV. Uczestniczyli w nim pacjenci ze stabilnym i kontrolowanym przebiegiem zakażenia wirusem HIV (RNA wirusa HIV < 400 kopii/ml), u których doszło do nawrotu wirerii HBV w trakcie leczenia według schematu HAART zawierającego lamiwudynę. Schemat HAART nie zawierał emtrycytabiny ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru. W chwili rozpoczęcia badania w grupie leczonej entekawirem mediana okresu wcześniejszego leczenia lamiwudyną wynosiła 4,8 roku, a mediana liczby limfocytów CD4 - 494 komórek/mm<sup>3</sup> (tylko u 5 osób liczba limfocytów CD4 wynosiła < 200 komórek/mm<sup>3</sup>).

U pacjentów kontynuowano leczenie 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 miana wirusa HBV było

znamiennie większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 wobec wzrostu o 0,11 log<sub>10</sub> kopii/ml). U pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy leczonej entekawirem, w 48. tygodniu badania zmniejszenie miana DNA wirusa HBV wynosiło -4,20 log<sub>10</sub> kopii/ml, normalizację aktywności AlAT uzyskano u 37% pacjentów, u których początkowo stwierdzano nieprawidłową aktywność tego enzymu, a u żadnego z pacjentów nie uzyskano serokonwersji HBeAg.

*Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, nieotrzymujący jednocześnie terapii HAART:* nie badano entekawiru u pacjentów zakażonych wirusami HIV i HBV, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw wirusowi HIV. Opisywano zmniejszenie miana RNA wirusa HIV u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusami HIV i HBV otrzymujących entekawir w monoterapii bez terapii HAART. W pewnych przypadkach obserwowano selekcję szczepu M184V wirusa HIV, co może mieć wpływ na wybór schematu HAART, który pacjent może otrzymać w przyszłości. Dlatego ze względu na możliwy rozwój oporności wirusa HIV, nie należy stosować entekawiru w takim przypadku (patrz punkt 4.4).

*Biorcy przeszczepów wątroby:* bezpieczeństwo stosowania i skuteczność entekawiru stosowanego w dawce 1 mg raz na dobę oceniano w badaniu bez grupy kontrolnej u 65 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z powodu powikłań przewlekłego zakażenia wirusem HBV, u których miano DNA wirusa HBV w momencie przeszczepienia wynosiło < 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 oznaczenia antygeny 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. 49 spośród tych 60 pacjentów otrzymywało terapię HBIG przez ponad 6 miesięcy. W 72. tygodniu po przeszczepieniu w żadnym z 55 obserwowanych przypadków nie zanotowano nawrotu wirusologicznego HBV [zdefiniowanego jako miano DNA wirusa HBV ≥ 50 IU/ml (około 300 kopii/ml)], nie zgłoszono również nawrotu wirusologicznego w momencie cenzurowania u pozostałych 6 pacjentów. U wszystkich 61 pacjentów po przeszczepieniu nastąpił zanik antygeny HBsAg, a u 2 z nich ponownie stwierdzono później dodatni wynik oznaczenia antygeny HBsAg pomimo utrzymywania się niewykrywalnego poziomu wirusa HBV (< 6 IU/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 nastolatków w wieku od 2 do < 18 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg i przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wyrównaną czynnością wątroby oraz podwyższoną aktywnością AlAT. Pacjentom losowo przydzielano (2:1) zaślepienie leczenie entekawirem w dawce 0,015 mg/kg mc. do 0,5 mg na 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 (zakażenia wirusem HBV) w obu grupach leczniczych i w poszczególnych grupach wiekowych były porównywalne. Średnia wartość miana DNA wirusa HBV w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 8,0 log<sub>10</sub> IU/ml, a średnia aktywność AlAT – 103 U/l w badanej populacji. Wyniki w zakresie głównych punktów końcowych oceny skuteczności w 48. i 96. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

	Entekawir		Placebo*
	Tydzień 48	Tydzień 96	Tydzień 48
<b>n</b>	120	120	60
DNA wirusa HBV < 50 IU/ml i serokonwersja HBeAg <sup>a</sup>	24,2%	35,8%	3,3%
DNA wirusa HBV < 50 IU/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 IU/ml <sup>a</sup>			
Początkowe miano DNA wirusa HBV > 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Początkowe miano DNA wirusa HBV ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

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

\* Pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo, u których nie wystąpiła serokonwersja HBe do 48. tygodnia, na drugi rok badania przeniesiono do grupy otrzymującej entekawir w warunkach otwartej próby: 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 wirusem HBV i dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, biorących udział w dwóch toczących się badaniach klinicznych (028 i 189). Te 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 wirusa HBV ≥ 50 IU/ml w 48. lub 96. tygodniu. W ciągu 2. roku oporność genotypową na ETV wykryto u 2 pacjentów (skumulowane prawdopodobieństwo oporności 1,1% w ciągu 2. roku).

**Oporność kliniczna:** 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 wirusa HBV metodą PCR w 24. lub po 24. tygodniu leczenia.

W czasie 240 tygodni w badaniu u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami genotypowe dowody na substytucje ETV<sup>r</sup> w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 stwierdzono u 3 pacjentów leczonych entekawirem, przy czym u 2 z nich doszło do przełomu wirusologicznego (patrz tabela). Substytucje te stwierdzono tylko w przypadku występowania substytucji LVD<sup>r</sup> (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 i monitorowani pod kątem rozwoju oporności <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Liczba pacjentów w poszczególnych latach z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETV <sup>r</sup> <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypową ETV <sup>r</sup> <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETV <sup>r</sup> <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETV <sup>r</sup> <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 (z następczym długotrwałym leczeniem entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu typu „rollover” (dopuszczającego włączanie pacjentów, którzy już wcześniej uczestniczyli w tym badaniu).

<sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA wirusa 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 o  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej nadiru wartości DNA wirusa HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnych oznaczeniach 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, co sugeruje, 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 (wzrost o  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej nadiru). Występowanie oporności na entekawir w badaniach u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną do 240. tygodnia włącznie zebrano w tabeli.

Genotypowa oporność na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach z udziałem 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 i monitorowani pod kątem rozwoju oporności <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Liczba pacjentów w poszczególnych latach 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 typu „rollover”.

<sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar miana DNA wirusa 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 o  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej nadiru wartości DNA wirusa HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnych oznaczeniach 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 początkowym mianem DNA wirusa HBV  $< 10^7 \log_{10}$  kopii/ml, 64% (9/14) uzyskało w 48. tygodniu wartość miana DNA wirusa HBV  $< 300$  kopii/ml. U tych 14 pacjentów współczynnik oporności genotypowej na entekawir był niższy (skumulowane prawdopodobieństwo 18,8% w okresie 5 lat obserwacji) niż w całej badanej populacji (patrz tabela). Także u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, którzy w 24. tygodniu uzyskali wartość miana DNA wirusa HBV oznaczonego metodą PCR  $< 10^4 \log_{10}$  kopii/ml, współczynnik oporności był niższy 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 szybko się wchłania, maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 0,5-1,5 godzin. Do tej pory nie określono bezwzględnej biodostępności leku. W oparciu o ocenę ilości leku wydalanego w postaci niezmienionej z moczem, biodostępność oszacowano na co najmniej 70%. W szerokim zakresie dawkowania podczas podawania dawek wielokrotnych od 0,1 do 1 mg obserwuje się proporcjonalny wzrost  $C_{max}$  i pola pod krzywą stężenia leku w czasie (AUC). Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania raz na dobę z około 2-krotną kumulacją.  $C_{max}$  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.

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 godz. po posiłku wobec 0,75 godz. na czczo), zmniejszenie  $C_{max}$  o 44-46% i zmniejszenie AUC o 18-20%. Zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC w przypadku przyjmowania leku podczas posiłków 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 około 13% leku wiąże się z białkami osocza.

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

*Eliminacja:* entekawir jest wydalany głównie przez nerki. W stanie stacjonarnym około 75% podanego leku wydalano się z moczem w stanie niezmienionym. Klirens nerkowy nie zależy od dawki i mieści się w granicach 360-471 ml/min, co sugeruje, że entekawir przenika do moczu zarówno podczas przesączania kłębuszkowego, jak i w procesie wydzielania kanalikowego. Po osiągnięciu  $C_{max}$  stężenie entekawiru w osoczu zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy z końcowym półokresem eliminacji wynoszącym około 128-149 godzin. Stwierdzony wskaźnik kumulacji leku w trakcie dawkowania raz na dobę wynosi około 2, co sugeruje, że efektywny półokres kumulacji wynosi około 24 godziny.

*Zaburzenia czynności wątroby:* parametry farmakokinetyczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby były zbliżone do parametrów obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością tego narządu.

*Zaburzenia czynności nerek:* klirens entekawiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny. W czasie 4-godzinnej hemodializy usuwane jest około 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.

	Początkowe zmniejszenie klirensu kreatyniny (ml/min)					
	Brak > 80  (n = 6)	Łagodne > 50; ≤ 80  (n = 6)	Umiarkowa 30-50  (n = 6)	Ciężkie 20- < 30  (n = 6)	Ciężkie leczenie hemodializą  (n = 6)	Ciężkie leczenie CAPD  (n = 4)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC <sub>(0-T)</sub>	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(ng·h /ml)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
(CV)						
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	Nie dotyczy	Nie dotyczy
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

*Po przeszczepieniu wątroby:* ekspozycja na entekawir u pacjentów zakażonych HBV po przebytych przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę A lub takrolimus (n = 9) w ustalonych dawkach, była około dwukrotnie wyższa niż u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. U tych pacjentów do wyższej ekspozycji na entekawir przyczyniały się zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

*Płeć:* Wartość AUC była o 14% większa u kobiet niż u mężczyzn, co wynikało z różnic w czynności nerek i masie ciała. Po uwzględnieniu poprawki na różnice klirensu kreatyniny i masy ciała, nie stwierdzano istotnych różnic w stopniu ekspozycji na lek między 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 młode, w wieku od 20 do 40 lat (średni wiek kobiet – 29 lat, mężczyzn – 25 lat).

Wartość AUC była o 29% większa u osób w podeszłym wieku, co wynikało głównie z różnic czynności nerek i masy ciała. Po uwzględnieniu różnic klirensu kreatyniny i masy ciała, wartość AUC u osób w podeszłym wieku była o 12,5% wyższa niż u pacjentów młodych.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów w przedziale wiekowym od 16 do 75 lat wykazała, że sam wiek nie jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru.

*Rasa:* Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że rasa nie jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru. Jednak wniosek ten można odnosić jedynie do osób rasy białej i żółtej, ze względu na za małą liczbę przedstawicieli innych ras.

*Dzieci i młodzież:* farmakokinetykę entekawiru w stanie stacjonarnym oceniano (badanie 028) w grupie dzieci i nastolatków 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 lek w pojedynczej dobowej dawce 0,5 mg. Wartości C<sub>max</sub>, AUC (0-24) i C<sub>min</sub> 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 lek w dawce 1,0 mg raz na dobę. Wartości C<sub>max</sub>, AUC (0-24) i C<sub>min</sub> 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 podaniu dawek wielokrotnych obserwowano odwracalne zapalenie okołonaczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Dawki niewywołujące tego działania odpowiadały ekspozycji 19- i 10-krotnie przekraczającej ekspozycję występującą u ludzi (odpowiednio po dawkach 0,5 i 1 mg). Zaburzeń tych nie obserwowano po podaniu dawek wielokrotnych w badaniach na innych gatunkach zwierząt, w tym na małpach, którym podawano entekawir codziennie przez rok, uzyskując ekspozycję  $\geq 100$ -krotnie przekraczającą wartości ekspozycji 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 wysokiej ekspozycji na działanie leku. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), przy ekspozycji  $\geq 26$ -krotnie przekraczającej ekspozycję występującą u ludzi. W badaniu na małpach prowadzonym przez okres 1 roku nie wykazano żadnych zmian w jądrach.

Gdy entekawir podawano ciężarnym samicom szczurów i królików, przy ekspozycji  $\geq 21$ -krotnie przekraczającej ekspozycję występującą u ludzi, nie obserwowano objawów embriotoksyczności ani działania toksycznego na przebieg ciąży. Przy wysokich wartościach ekspozycji u szczurów 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, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. Przy wysokich wartościach ekspozycji u królików opisywano objawy toksycznego działania na zarodek lub płód (resorpcja), zaburzenia kostnienia (kość gnykowa) i zwiększoną częstość występowania 13. żebra. W badaniu około- i pourodzeniowym u szczurów nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa. W innym badaniu, gdy entekawir podawano ciężarnym i karmiącym samicom szczurów w dawce 10 mg/kg, wykazano zarówno narażenie płodu na działanie leku, jak i wydzielanie entekawiru z mlekiem. U młodych szczurów, które otrzymały 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 stwierdzano tego objawu podczas podawania leku przy wartościach AUC  $\geq 92$  razy większych od wartości występujących u ludzi po zastosowaniu dawki 0,5 mg lub dawki równoważnej u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę margines ekspozycji, obserwacja ta nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego.

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 występowania nowotworów płuc, gdy ekspozycja  $\geq 4$ - i  $\geq 2$ -krotnie przewyższała ekspozycję występującą u ludzi (odpowiednio: po dawce 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 swoiste gatunkowo. 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 w przypadku wysokiej ekspozycji na lek przez całe życie zwierzęcia. Jednakże nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### 0,5 mg tabletki powlekane

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana kukurydziana

Krospowidon (typ A)

Magnezu stearynian

#### Otoczka Opadry White YS-1-7003:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza 3 mPas

Hypromeloza 6 mPas

Makrogol 400

Polisorbat 80

#### 1 mg tabletki powlekane

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana kukurydziana

Krospowidon (typ A)

Magnezu stearynian

#### Otoczka Opadry Pink 13B540014:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza 6 mPas

Makrogol 400

Polisorbat 80

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Każde tekturowe pudełko zawiera:

- 30 x 1 tabletki powlekane; 3 blistry po 10 x 1 tabletki powlekane w blistrach jednodawkowych OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, albo
- 90 x 1 tabletki powlekane; 9 blistrów po 10 x 1 tabletki powlekane w blistrach jednodawkowych OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

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

Entecavir Stada 0,5 mg: 24132

Entecavir Stada 1 mg: 24133

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017.07.20

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

2020.08.08

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)