

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entecavir Alvogen, 0,5 mg, tabletki powlekane

Entecavir Alvogen, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entecavir Alvogen, 0,5 mg, tabletki powlekane

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

Entecavir Alvogen, 1 mg, tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Każda tabletkę powlekana 1 mg zawiera 242 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Entecavir Alvogen, 0,5 mg, tabletki powlekane

Biała tabletkę owalnego kształtu o rozmiarze około 10,1 mm x 3,7 mm z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można dzielić na równe połowy.

Entecavir Alvogen, 1 mg, tabletki powlekane

Różowa tabletkę owalnego kształtu o rozmiarze około 12,8 mm x 4,8 mm z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można dzielić na równe połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkt 5.1) u osób dorosłych z:

- wyrównaną czynnością wątroby oraz 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, jak i niewyrównanej czynności wątroby, wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio analogami nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg. W przypadku pacjentów z opornym na lamiwudynę wirusowym zapaleniem wątroby typu B, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

Dzieci i młodzież

Leczenie przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych uprzednio analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w 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. 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

Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego 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, podawana z jedzeniem lub bez jedzenia.

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). W przypadku obecności mutacji 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

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na pusty żołądek (ponad 2 godziny przed posiłkiem a 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 trwania leczenia. Zaprzeszanie terapii można rozważyć w następujących przypadkach:

- u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do 12 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji antygenu 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 antygenu HBs, lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4);
- u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji antygenu HBs lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia. W przypadku 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 z marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

W celu właściwego dawkowania u dzieci i młodzieży dostępny jest produkt leczniczy Entecavir Alvogen w postaci tabletek powlekanych o mocy 0,5 mg, a dla dawek mniejszych niż 0,5 mg może być dostępny produkt leczniczy w postaci roztworu doustnego.

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 z 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 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 z jedzeniem lub bez jedzenia. Dzieciom i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 32,6 kg można podać roztwór doustny.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

Nie jest znany optymalny czas trwania 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 antygeny HBeAg leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego stężenia DNA HBV oraz po serokonwersji antygeny 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 antygeny HBs, lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia. Po zaprzestaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miano DNA HBV w surowicy (patrz punkt 4.4);
- u dzieci i młodzieży z ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg leczenie należy prowadzić do uzyskania serokonwersji antygeny HBs lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia.

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

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego w zależności od wieku. Dawkę należy dostosować do czynności nerek pacjenta (patrz dawkowanie zalecane w przypadku zaburzeń czynności nerek oraz punkt 5.2).

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

Zaburzenia czynności nerek: klirens entekawiru zmniejsza się wraz z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 5.2). Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD). Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej stosując roztwór doustny entekawiru zgodnie z tabelą. Zamiennie, w przypadku gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, także patrz tabela. Propozycję zmian dawkowania określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy uważnie kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

Dawkowanie entekawiru

Klirens kreatyniny (ml/min)	Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów	Brak odpowiedzi na lamiwudynę lub niewyrównana czynność
≥ 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 do 7 dni	0,1 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 72 godziny

* w przypadku dawek < 0,5 mg, zalecany jest entekawir w postaci roztworu doustnego

** w dniu hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy

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

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: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). Propozycję zmian dawkowania określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności 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 w surowicy zwiększenie aktywności ALAT i zmniejszenie miana DNA 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 się dekompensacja czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby ryzyko wystąpienia dekompensacji czynności wątroby w następstwie zaostrzenia zapalenia wątroby jest większe, dlatego należy ich ściśle obserwować w czasie leczenia.

Ostre nasilenie wirusowego zapalenia wątroby 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. Jednakże zgłaszano ciężkie zaostrzenia, w tym zaostrzenia kończące się zgonem.

Wśród pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni analogami nukleozydów, średni czas do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosił 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 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 obserwuje się ciężkie zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby mogą mieć także zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej i szczególnych nerkowych zdarzeń niepożądanych, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy. Z tego powodu należy dokładnie monitorować objawy kliniczne i wskaźniki 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 zaobserwowano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi), zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir należy do klasy analogów nukleozydów, takiego ryzyka nie można wykluczyć. Należy zaprzestać leczenia analogami

nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowny wzrost 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, zaburzenie czynności wątroby lub stłuszczenie wątroby, zaburzenie czynności nerek oraz powiększone 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. Pacjentów tych należy ściśle obserwować.

W celu odróżnienia zwiększenia aktywności aminotransferaz, będącego wynikiem odpowiedzi na leczenie, od zwiększenia ich aktywności potencjalnie związanego z kwasicą mleczanową, lekarz powinien upewnić się, że wraz ze zmianami 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 ze szczepami HBV opornymi na lamiwudynę występuje większe ryzyko rozwoju oporności na podawany później entekawir 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 badanych 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 jest związana ze zwiększonym ryzykiem powstania oporności na podawany później entekawir, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby; u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby przełom wirusologiczny może spowodować poważne komplikacje 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 równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego: nie badano entekawiru u pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV, którzy nie otrzymywali jednocześnie skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności na HIV stwierdzono w przypadkach, gdy entekawir stosowano w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z zakażeniem HIV, niepoddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwwirusowej (HAART) (patrz punkt 5.1). Z tego powodu nie należy stosować leczenia entekawirem u pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV, którzy nie otrzymują HAART. Entekawiru nie badano 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 równocześnie zakażonych 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. Dane dotyczące tych pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV, u których odsetek komórek CD4 jest niski (< 200 komórek/mm³) są ograniczone.

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

Laktoza: ten produkt leczniczy zawiera 121 mg laktozy w każdej dawce dobowej 0,5 mg lub 242 mg laktozy w każdej dawce dobowej 1 mg.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Dla tej grupy pacjentów dostępny jest bezlaktozowy roztwór doustny.

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 skutków jednoczesnego podawania entekawiru z produktami leczniczymi wydalانymi przez nerki lub wpływającymi na czynność nerek. Należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych u pacjentów w przypadku jednoczesnego podawania entekawiru z tymi produktami leczniczymi.

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie 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 skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża: brak wystarczających danych dotyczących stosowania entekawiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ produktu leczniczego stosowanego w dużych dawkach na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Leku Entecavir Alvogen 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 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 zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Entecavir Alvogen należy przerwać karmienie piersią.

Płodność: badania toksykologiczne u zwierząt otrzymujących entekawir nie wykazały zaburzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, zmęczenie oraz senność, to często występujące objawy niepożądane, które mogą zaburzać 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, 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 leczenia i po zaprzestaniu leczenia entekawirem (patrz punkt 4.4 i *c. Opis wybranych działań niepożądanych*).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu i wynikach czterech badań klinicznych, z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, w których 1 720 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 uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów, z dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny 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 nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, były w tych badaniach porównywalne.

Działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, zostały wymienione poniżej 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko: reakcje anafilaktoidalne

Zaburzenia psychiczne: często: bezsenność

<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	często: bóle głowy, zawroty głowy, senność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	często: wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	często: zwiększenie aktywności aminotransferaz
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	niezbyt często: wysypka, łysienie
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	często: zmęczenie

Notowano przypadki kwasicy mleczanowej, często związane z dekompensacją czynności wątroby, innymi poważnymi stanami medycznymi lub narażeniem na lek (patrz punkt 4.4).

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: w badaniach klinicznych u 5% pacjentów nieleczonych uprzednio analogami nukleozydów 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/mm³ 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% chorych, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową stwierdzono u 18%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm³ u mniej niż 1% pacjentów.

Zaostrzenia w czasie leczenia: w badaniach obejmujących pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów, u 2% leczonych entekawirem i 4% leczonych lamiwudyną w trakcie leczenia obserwowano zwiększenie aktywności AlAT 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 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 zwiększenie aktywności AlAT ustępowało podczas kontynuacji leczenia i było związane 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 leczenie entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących osoby uprzednio nieleczone analogami nukleozydów, u 6% chorych otrzymujących entekawir i 10% otrzymujących lamiwudynę stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia [przekraczające ponad 10-krotnie GGN i ponad 2-krotnie wartość odniesienia (minimalna wartość początkowa lub ostatnia oznaczona w czasie leczenia)]. U pacjentów

uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów, otrzymujących entekawir, mediana czasu wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT to 23-24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności AlAT dotyczyło pacjentów bez HBeAg. W badaniach obejmujących pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% otrzymujących entekawir i u żadnego pacjenta otrzymującego lamiwudynę. Jednak obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów.

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

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 HBV; jednym badaniem fazy 2 oceniającym farmakokinetykę (badanie 028) i jednym badaniem fazy 3 (badanie 189). W badaniach tych uczestniczy 195 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, którzy nie otrzymywali uprzednio analogów nukleozydów, leczonych entekawirem przez okres, którego mediana wynosi 99 tygodni. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali 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/dobę (n = 102) lub dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg/dobę (n = 89) (badanie 048). Biorąc pod uwagę działania niepożądane podane w punkcie *b. Tabela wykaz działań niepożądanych*, u pacjentów leczonych entekawirem przez 48 tygodni stwierdzono wystąpienie jednego, dodatkowego działania niepożądanego [zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi (2%)]. Skumulowany procent zgonów w badaniu wynosił 23% (23/102), a przyczyny zgonów, tak jak oczekiwano w tej populacji, były głównie związane z chorobą wątroby. Skumulowany procent przypadków raka wątrobowokomórkowego w badaniu wynosił 12% (12/102). Ciężkie zdarzenia niepożądane były głównie związane z chorobą wątroby, ze skumulowaną częstością w badaniu wynoszącą 69%. Pacjenci z większą wartością wskaźnika wg CTP na początku badania mieli większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: w 48. tygodniu pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby, leczeni entekawirem nie mieli 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 poniżej 2,5 g/dl stwierdzono u 30% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie większą niż wartość początkowa u 10%, a liczbę płytek poniżej 50 000/mm³ u 20%.

Doświadczenie dotyczące pacjentów równocześnie zakażonych HIV: profil bezpieczeństwa entekawiru określony na podstawie obserwacji ograniczonej liczby pacjentów równocześnie zakażonych HIV i HBV, otrzymujących HAART (ang. highly active antiretroviral therapy – wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe) 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

(\approx 25% kobiet w badaniach klinicznych) i wieku (\approx 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 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 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 zdrowych osób, 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 nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.
Kod ATC: J05AF10

Mechanizm działania: entekawir, 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) inicjacja polimerazy HBV, (2) odwrotna transkrypcja ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i (3) synteza dodatkowej nici DNA HBV. Stała K_i entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi 0,0012 μ M. Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA α , β i δ ze stałą K_i wynoszącą od 18 do 40 μ M. Ponadto narażenie na duże dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę γ ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ($K_i > 160 \mu$ M).

Aktywność przeciwwirusowa: entekawir hamuje syntezę DNA HBV (redukcja o 50%, EC_{50}) w stężeniu 0,004 μ M w ludzkich komórkach HepG2 zakażonych dzikim typem HBV. Mediana EC_{50} entekawiru w odniesieniu do HBV z mutacjami oporności na lamiwudynę (LVDr) (rtL180M i rtM204V) wynosi 0,026 μ M (zakres 0,010-0,059 μ 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 $> 10 \mu$ 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. Szczepy HIV zawierające podstawienie M184V wykazały utratę wrażliwości na entekawir (patrz punkt 4.4).

W złożonych badaniach HBV przeprowadzonych w hodowlach komórkowych, abakawir, dydanozyna, lamiwudyna, stawudyna, tenofowir lub 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, ang. *nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors*) 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 HBV. 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. Substytucje warunkujące ETVr w pozostałych 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 HBV, a odporny HBV wykazuje zmniejszoną zdolność replikacji w hodowlach komórkowych.

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

W badaniach u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby poprawę histologiczną definiowano jako obniżenie wartości początkowej o dwa lub więcej punktów w zakresie zmian martwiczozapalnych 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 martwiczozapalnego w skali Knodella (> 10) wiązała się z większą poprawą w ocenie histologicznej u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami. Początkowe aktywności AlAT były ≥ 2 -krotnie większe od górnej granicy normy oraz początkowe wartości miana DNA HBV $\leq 9,0 \log_{10}$ kopii/ml były związane z wyższym współczynnikiem odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (48. tydzień - miano DNA HBV < 400 kopii/ml) u pacjentów, którzy uprzednio nie byli leczeni nukleozydami, z dodatnim wynikiem oznaczenia 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 po 48 tygodniach skuteczność leczenia entekawirem (ETV) i lamiwudyną (LVD) 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 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Poprawa histologiczna ^b	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 ₁₀ kopii/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizacja AlAT (aktywność w granicach normy)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonwersja HBeAg	21%	18%		

*wartość p w porównaniu z lamiwudyną < 0,05

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

^b pierwszorzędowy punkt końcowy badania

^c Roche Cobas AmpliCor PCR assay (LLOQ = 300 kopii/ml)

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

W tabeli przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, oceniających po 48 tygodniach wyniki leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną (026), wśród których 85% w momencie rozpoczęcia leczenia wykazywało w genomie wirusa mutacje LVD_r. Pacjenci otrzymywali lamiwudynę na początku badania. Następnie, bez okresu wypłukania leku ani okresu równoczesnego stosowania obu leków, zmieniono leczenie na entekawir w dawce 1 mg raz na dobę (n = 141) lub kontynuowano leczenie lamiwudyną w dawce 100 mg raz na dobę (n = 145).

	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 ^a	116 ^a
Poprawa histologiczna ^b	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 ₁₀ kopii/ml) ^c	-5,11*	-0,48
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) ^c	19%*	1%
Normalizacja AlAT (aktywność w granicach normy)	61%*	15%
Serokonwersja HBeAg	8%	3%

*wartość p w porównaniu z lamiwudyną < 0,05

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

^b pierwszorzędowny punkt końcowy badania

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (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 utrata HBeAg (u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg) lub AlAT poniżej 1,25 górnej granicy normy (u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg). Pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną, 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. Tym, którzy nie spełnili kryteriów wirusologicznych odpowiedzi klinicznej 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 sumaryczną odpowiedź kliniczną: u 80% chorych obniżyło się miano DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR, u 87% nastąpiła normalizacja AlAT, u 31% nastąpiła serokonwersja HBeAg i u 2% serokonwersja HBsAg (5% zaniku HBsAg). W przypadku lamiwudyny (n = 355) sumarycznie uzyskano następujące wyniki: miano DNA 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% z 243 leczonych entekawirem i u 39% ze 164 leczonych lamiwudyną, liczba kopii HBV DNA wynosiła < 300 kopii/ml oceniana metodą PCR, podczas gdy normalizację AlAT (aktywność w granicach normy) uzyskano u 79% leczonych entekawirem i 68% leczonych lamiwudyną.

Wśród pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 027) leczonych do 96 tygodni entekawirem (n = 325) lub lamiwudyną (n = 313) uzyskano następującą sumaryczną odpowiedź kliniczną: obniżenie miana DNA 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, u których prowadzono leczenie dłużej niż 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia obniżenie miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR uzyskano odpowiednio u 96% i 64%, zaś normalizację AlAT (aktywność w granicach normy) u 27% i 21% badanych.

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 tekst powyżej), poprawę w badaniu histologicznym, a 50 spośród 57 (88%) miało ≥ 1 -punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia ≥ 2 wg Ishaka, 25 spośród 43 (58%) miało ≥ 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 ≥ 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 spośród 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy była \leq GGN. U wszystkich 57 pacjentów pozostał dodatni wynik HBsAg.

Brak odpowiedzi na lamiwudynę:

Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 026), leczonych entekawirem przez okres do 96 tygodni (n = 141), skumulowana odpowiedź na leczenie wystąpiła u 30% pacjentów dla kryterium miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR, u 85% oceniając normalizację AlAT i u 17% oceniając serokonwersję HBeAg. Spośród 77 pacjentów leczonych entekawirem ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR uzyskano u 40%, a normalizację AlAT (wartość w granicach normy) u 81% chorych.

Wiek i płeć:

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby: w badaniu 048, 191 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV, z dodatnim lub ujemnym oznaczeniem HBeAg i objawami niewyrównanej czynności wątroby, definiowanej jako wartość wskaźnika CTP 7 lub więcej, otrzymywało entekawir w dawce 1 mg raz na dobę lub dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli uprzednio leczeni albo byli leczeni (wykluczając wcześniejsze leczenie entekawirem, dipiwoksylem adefowiru lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru). Na początku leczenia średnia wartość wskaźnika CTP wynosiła 8,59, a 26% pacjentów miało kategorię C wg CTP. 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 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 pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była średnia zmiana wartości miana 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 ^a				
Odsetek pacjentów z wartością HBV DNA nieoznaczalną (< 300 kopii/ml)	49%*	16%	57%*	20%
Średnia zmiana wartości HBV DNA w stosunku do wartości początkowej (\log_{10} kopii/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90

CTP – wskaźnik bez zmian lub polepszenie ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Utrata HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizacja: ^f				
AlAT ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminy ($\geq 1 \times$ DGN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Czas protrombinowy ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Test Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml).

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

^c NC=M (pacjent, który nie zakończył badania=utrata z obserwacji).

^d Definiowane jako obniżenie lub brak zmiany kategorii w stosunku do początkowej wg CTP.

^e Średnia wartość początkowa MELD wynosiła 17,1 dla ETV i 15,3 dla dipiwoksylu adefowiru.

^f W mianowniku - liczba pacjentów z wartościami początkowymi poza granicą normy.

* p<0,05

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

Czas wystąpienia 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 dipiwoksylem adefowiru, a skumulowany procent HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i dipiwoksylem adefowiru.

U pacjentów z substytucją LVDr na początku leczenia, odsetek pacjentów z wartością miana HBV DNA <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 równocześnie 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 równoczesnym 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 dizoproksylu tenofowiru. W chwili rozpoczęcia badania w grupie lezonej entekawirem mediana okresu wcześniejszego leczenia lamiwudyną wynosiła 4,8 roku, a mediana liczby komórek CD4 494/mm³ (tylko u 5 osób liczba CD4 wynosiła < 200 komórek/mm³). 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 liczby kopii HBV było znamienne większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 vs wzrost o 0,11 log₁₀ kopii/ml). U pacjentów leczonych entekawirem w 48. tygodniu badania obniżenie miana DNA HBV wynosiło -4,20 log₁₀ kopii/ml, normalizację AlAT uzyskano u 37% chorych, którzy początkowo mieli nieprawidłową aktywność tego enzymu, a u żadnego z pacjentów nie uzyskano serokonwersji HBeAg.

Pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HBV, nieotrzymujący jednocześnie HAART: nie badano entekawiru u pacjentów zakażonych równocześnie HIV i HBV, którzy nie otrzymywali jednocześnie skutecznego leczenia przeciw HIV. U pacjentów otrzymujących entekawir w monoterapii bez HAART, zakażonych równocześnie HIV i HBV, 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 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 HBV, u których wartość miana 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 oznaczenia 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 miana HBV DNA ≥ 50 IU/ml (około 300 kopii/ml)], nie zgłoszono również nawrotu wirusologicznego u pozostałych 6 pacjentów, u których dokonano oceny w tym czasie. U wszystkich 61 pacjentów po przeszczepieniu nastąpił zanik HBsAg, a 2 z nich uzyskało później dodatni wynik oznaczenia HBsAg pomimo utrzymywania niewykrywalnego poziomu HBV DNA (<6 IU/ml). Częstość i charakter 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 uprzednio 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) zaślepienie 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 (od 2 do 6 lat; > 6 do 12 lat oraz > 12 do < 18 lat). Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby HBV były porównywalne pomiędzy 2 ramionami leczenia oraz pomiędzy grupami wiekowymi. Średnia wartość miana DNA HBV w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 8,1 log₁₀ 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.

	Entekawir		Placebo*
	Tydzień 48.	Tydzień 96.	Tydzień 48.
n	120	120	60
HBV DNA < 50 j.m./ml i serokonwersja HBeAg ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 j.m./ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
serokonwersja HBeAg ^a	24,2%	36,7%	10,0%
normalizacja aktywności ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 j.m./ml ^a			
Wyjściowe miano HBV DNA < 8 log ₁₀ j.m./ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Wyjściowe miano HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ j.m./ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC=F (pacjent, który nie zakończył badania=niepowodzenie)

* Pacjentów przydzielonych losowo do placebo, u których nie wystąpiła serokonwersja antygeny HBe przed 48. tygodniem, na drugi rok badania, przeniesiono do otwartego ramienia 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 uprzednio nukleozydami, z przewlekłym zakażeniem HBV

i dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, biorących udział w dwóch toczących się 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.

W czasie 240 tygodni w badaniu u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami genotypowe dowody na substytucje 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 uprzednio nieleczonych nukleozydami					
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3. ^a	Rok 4. ^a	Rok 5. ^a
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności ^b	663	278	149	121	108
Liczba pacjentów w kolejnych latach z:					
- wystąpieniem genotypowej ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotypową ETVr ^c z przełomem wirusologicznym ^d	1	0	1	0	0
Skumulowane prawdopodobieństwo:					
- wystąpienia genotypowej ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETVr ^c z przełomem wirusologicznym ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a 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 (w następstwie długotrwałego leczenia entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu „rollover”.

^b 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).

^c Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.

^d Zwiększenie $\geq 1 \log_{10}$ powyżej najniższej 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 najniższej wartości). Występowanie oporności na entekawir w badaniach u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną do 240. tygodnia zebrano w tabeli.

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

^a 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 „rollover”.

^b 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).

^c Pacjenci u których wystąpiły również substytucje LVDr.

^d Zwiększenie $\geq 1 \log_{10}$ powyżej najniższej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.

^e pojawienie się ETVr w jakimkolwiek roku; przełom wirusologiczny w określonym roku.

Spośród pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną z początkową wartością HBV DNA $< 107 \log_{10}$ kopii/ml, 64% (9/14) uzyskało w 48. tygodniu wartość HBV DNA < 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 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 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 wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu 0,5-1,5 godziny od podania. Nie określono całkowitej biodostępności leku. W oparciu o ocenę ilości leku wydalanego w postaci niezmiennionej z moczem, biodostępność oszacowano na nie mniej niż 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 równowagi uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania 1 raz na dobę z około 2-krotną kumulacją C_{max} i C_{min} w stanie równowagi 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 postaci 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 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 po podaniu z pożywieniem 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 enzymu CYP450. Po podaniu entekawiru znakowanego C¹⁴ 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 stacjonarym zwrotne wchłanianie niezmienionego leku z moczu wyniosło około 75% podanej dawki. 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 obniża się w sposób dwuwykładniczy z końcowym okresem półtrwania w fazie wydalania wynoszącym około 128-149 godzin. Stwierdzony wskaźnik kumulacji leku w trakcie dawkowania raz dziennie wynosi około 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 tego narządu.

Zaburzenia czynności nerek: klirens entekawiru zmniejsza się wraz z klirensiem kreatyniny. W czasie 4-godzinnej hemodializy usuwane jest około 13% podanej dawki, a 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.

Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny (ml/min)

	Brak > 80 (n = 6)	Małe > 50; ≤ 80 (n = 6)	Umiarkowane 30-50 (n = 6)	Ciężkie 20- < 30 (n = 6)	Ciężkie, leczenie hemodializą (n = 6)	Ciężkie, leczenie CAPD (n = 4)
C _{max} (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 _(0-T)	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: narażenie na entekawir u pacjentów zakażonych HBV po przebytych przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę A lub takrolimus (n = 9) w ustalonych dawkach, było około dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek.

U tych pacjentów do większego narażenia na entekawir 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 stopniu narażenia 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 było o 29% większe u osób w podeszłym wieku, co wynikało głównie z różnic w czynności nerek i masy ciała. Po uwzględnieniu różnic klirensu kreatyniny i masy ciała AUC u osób w podeszłym wieku było o 12,5% większe niż u osób młodych. Badanie farmakokinetyki w populacji osób w wieku od 16 do 75 lat wykazało, że sam wiek nie jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru.

Rasa: badanie farmakokinetyki w różnych populacjach nie wykazało, że rasa jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru. Jednak wniosek ten można odnosić jedynie do osób rasy białej i żółtej, z uwagi 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 uprzednio analogów nukleozydów, natomiast 19 otrzymywało wcześniej lamiwudynę. Ekspozycja na entekawir wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio 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 podaniu dawek wielokrotnych obserwowano przemijające zapalenia okołonaczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Dawki niewywołujące tego działania odpowiadały narażeniu 19- i 10-krotnie przekraczającemu narażenie występujące u ludzi (odpowiednio 0,5 mg 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 narażenie 100-krotnie lub więcej przekraczające narażenie występujące u ludzi.

W badaniach toksykologicznych, dotyczących rozrodczości, w których podawano szczurom entekawir przez okres do 4 tygodni, nie stwierdzano obniżonej płodności u samców ani u samic przy wysokim stopniu narażenia na działanie leku. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), jeżeli narażenie przekraczało ≥ 26 -krotnie narażenie występujące u ludzi. W badaniu na małpach przez okres 1 roku 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 na przebieg ciąży. U szczurów, gdy narażenie było większe, obserwowano objawy toksyczności u ciężarnych samic, toksyczne działanie na zarodek lub płód

(resorpcja), zmniejszenie masy ciała, 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 w odniesieniu do potomstwa. W innym badaniu, gdy entekawir podawano ciężarnym i karmiącym samicom szczurów w dawce 10 mg/kg mc., wykazano, że występuje zarówno narażenie płodu na działanie leku, jak i wydzielanie entekawiru z mlekiem. 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, obserwacja ta nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego.

Nie stwierdzano genotoksyczności w testach mikrobiologicznych mutagenności Ames'a, 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 klinicznie entekawir powodował zmiany chromosomalne w hodowlach komórkowych ludzkich limfocytów.

Dwuletnie badania rakotwórczości: u samców myszy obserwowano zwiększoną częstość nowotworów płuc, gdy narażenie \geq 4- i \geq 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

tabletki powlekane 0,5 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana żelowana
Krospowidon (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki *Opadry White YS-1-7003* o składzie:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 3 mPas
Hypromeloza 6 mPas
Makrogol 400
Polisorbat 80

tabletki powlekane 1 mg:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana żelowana
Krospowidon (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki *Opadry Pink 13B540014* o składzie:

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

2 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 pudełko zawiera albo:

- 30 tabletek powlekanych; 3 blistry po 10 tabletek powlekanych każdy; blistry jednodawkowe OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, albo
- 90 tabletek powlekanych; 9 blistrów po 10 tabletek powlekanych każdy; blistry jednodawkowe 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

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD
86, Bulgaria blvd.,
1680 Sofia
Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Entecavir Alvogen, 0,5 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24231

Entecavir Alvogen, 1 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 24232

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 2017 roku

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