

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entecavir Sandoz, 0,5 mg, tabletki powlekane

Entecavir Sandoz, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Entecavir Sandoz, 0,5 mg*

Każda tabletką powlekana zawiera 0,5 mg entekawiru (*Entecavirum*) w postaci entekawiru jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 114,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

*Entecavir Sandoz, 1 mg*

Każda tabletką powlekana zawiera 1 mg entekawiru (*Entecavirum*) w postaci entekawiru jednowodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 228,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

*Entecavir Sandoz, 0,5 mg*

Biała, okrągła tabletką powlekana o średnicy około 8,0 mm, z wytłoczonym napisem „SZ” na jednej stronie i „108” na drugiej stronie.

*Entecavir Sandoz, 1 mg*

Różowa, okrągła tabletką powlekana o średnicy około 10,0 mm, z wytłoczonym napisem „SZ” na jednej stronie i „109” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Zarówno w przypadku wyrównanej, jak i niewyrównanej czynności wątroby wskazanie to opiera się na danych z badania klinicznego u nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów pacjentów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg.

Informacje na temat pacjentów z opornym na leczenie lamiwudyną wirusowym zapaleniem wątroby typu B, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

### Dzieci i młodzież

Entekawir jest także wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikacją wirusa oraz trwale podwyższoną aktywność AlAT w surowicy lub histologicznie potwierdzony, umiarkowany do ciężkiego stan zapalny i (lub) zwłóknienie wątroby.

Informacje na temat podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### Dawkowanie

#### *Wyrównana czynność wątroby*

*Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów:* zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi 0,5 mg raz na dobę, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

*Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną* (tzn. ze stwierdzoną wiremią podczas leczenia lamiwudyną lub z mutacjami warunkującymi oporność na lamiwudynę [LVDr]), patrz punkty 4.4 i 5.1: zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi 1 mg raz na dobę, 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 lub 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, 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 pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie co najmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs albo stwierdzenia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4);
- u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub stwierdzenia braku skuteczności leczenia. Podczas leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ocenę w celu potwierdzenia, że wybrany sposób leczenia jest nadal odpowiedni dla danego pacjenta.

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

### *Dzieci i młodzież*

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania u dzieci i młodzieży dostępny jest produkt leczniczy Entecavir Sandoz w postaci tabletek powlekanych o mocy 0,5 mg, a do podania dawek mniejszych niż 0,5 mg może być dostępny entekawir w roztworze doustnym.

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 razie kontynuowania leczenia należy ocenić wobec zagrożeń związanych z przedłużonym leczeniem, w tym także pojawieniem się opornego wirusa zapalenia wątroby typu B.

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

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 32,6 kg powinny otrzymywać dobową dawkę w postaci jednej tabletki 0,5 mg, niezależnie od posiłków. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 32,6 kg może być dostępny entekawir w roztworze doustnym.

#### *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 pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie co najmniej 3-6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs bądź 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 HBeAg leczenie należy prowadzić do uzyskania serokonwersji HBs lub do 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 leku w zależności od wieku. Dawkę należy dostosować do wydolności nerek pacjenta (patrz zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami 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 ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CADO) zaleca się modyfikację dawki. Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej, stosując entekawir w roztworze doustnym, zgodnie z tabelą.

Alternatywnie, gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować wydłużając odstępy między kolejnymi dawkami, patrz tabela. Proponowane zmiany dawki określono przez ekstrapolację ograniczonych danych, ale ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie.

Dlatego należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

| Klirens kreatyniny<br>(ml/min) | Dawkowanie entekawiru*                              |   |
|--------------------------------|---|---|
|                                | Pacjenci nieleczeni wcześniej analogami nukleozydów | Choroba wątroby oporna na leczenie lamiwudyną 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<br>0,5 mg co 48 godzin     | 0,5 mg raz na dobę  |
| 10 - 29                        | 0,15 mg raz na dobę* LUB<br>0,5 mg co 72 godzin     | 0,3 mg raz na dobę* LUB<br>0,5 mg co 48 godzin                                  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <10<br>Pacjenci poddawani<br>hemodializie lub<br>CADO** | 0,05 mg raz na dobę* LUB<br>0,5 mg co 5-7 dni | 0,1 mg raz na dobę* LUB<br>0,5 mg co 72 godzin |
|---|---|--|

\* Do podania dawek <0,5 mg zaleca się entekawir w roztworze doustnym.

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Entecavir Sandoz należy podawać doustnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). Proponowane zmiany dawki określono przez ekstrapolację ograniczonych danych, ale ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Dlatego należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

#### *Zaostrzenie zapalenia wątroby*

Spontaniczne zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B są względnie częste i charakteryzują się przemijającym zwiększeniem aktywności ALAT w surowicy. U niektórych pacjentów po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się aktywność ALAT w surowicy i zmniejszyć miano DNA HBV (patrz punkt 4.8). U osób leczonych entekawirem zaostrzenia w czasie leczenia występują średnio (mediana) po 4-5 tygodniach. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby zwiększeniu aktywności ALAT w surowicy z reguły nie towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy ani dekompensacja czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby ryzyko dekompensacji czynności wątroby w wyniku zaostrzenia zapalenia wątroby jest większe, dlatego ich stan należy ściśle obserwować w czasie leczenia.

Ostre nasilenie zapalenia wątroby zgłaszano również 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 większość z nich ma charakter samoograniczający się. Jednak opisywano ciężkie zaostrzenia, w tym zakończone zgonem.

Wśród otrzymujących entekawir pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni analogami nukleozydów, mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosiła 23-24 tygodni i w większości przypadków zaostrzenia dotyczyły pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy przez co najmniej 6 miesięcy regularnie kontrolować kliniczne i laboratoryjne parametry czynności wątroby. W razie konieczności należy ponownie wdrożyć leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B.

#### *Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby*

U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (bez względu na przyczynę), zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu C wg Childa-Turcotte'a-Pugha (CTP), częściej niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby obserwuje się ciężkie zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby. U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby również może istnieć zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej oraz szczególnych nerkowych zdarzeń niepożądanych,

takich jak zespół wątrobowo-nerkowy. Dlatego należy w tej grupie pacjentów ściśle kontrolować stan kliniczny i parametry laboratoryjne (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

#### *Kwasica mleczanowa i ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby*

Podczas stosowania analogów nukleozydów obserwowano przypadki (czasami zakończone zgonem) kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi), zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir jest analogiem nukleozydu, takiego ryzyka nie można wykluczyć. W razie gwałtownego zwiększenia aktywności aminotransferazy, postępującej hepatomegalii lub kwasicy metabolicznej (mleczanowej) o nieznannej etiologii, leczenie analogami nukleozydów należy przerwać. Na rozwój kwasicy mleczanowej mogą wskazywać łagodne objawy dotyczące układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i ból brzucha. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się zgonem, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby i (lub) stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek i zwiększone stężenie mleczanów w surowicy.

Należy zachować ostrożność przepisując analogi nukleozydów pacjentom (zwłaszcza otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby. Stan tych pacjentów należy ściśle kontrolować.

W celu odróżnienia, czy przyczyną zwiększenia aktywności aminotransferaz jest odpowiedź na leczenie, czy ma ono 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, które kodują substytucje warunkujące oporność na lamiwudynę, mogą prowadzić do pojawienia się wtórnych substytucji, w tym związanych z opornością na entekawir (ETVr). U małego odsetka pacjentów opornych na leczenie lamiwudyną stwierdzano przed rozpoczęciem leczenia substytucje warunkujące ETVr w miejscach rtT184, rtS202 lub rtM250. U pacjentów ze szczepami HBV opornymi na lamiwudynę istnieje większe ryzyko rozwoju oporności na podawany później entekawir niż u pacjentów bez oporności 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 kontrolować odpowiedź wirusologiczną i 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 połączenie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną lub 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. Dlatego 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 lub entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Biorcy przeszczepu wątroby*

U otrzymujących cyklosporynę lub takrolimus pacjentów po przeszczepieniu wątroby należy uważnie kontrolować czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia entekawirem i w trakcie jego trwania (patrz punkt 5.2).

#### *Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D*

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

#### *Pacjenci z jednocześnie występującym zakażeniem HIV (ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności) i HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego*

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

#### *Pacjenci z zakażeniem HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie leczenie przeciwretrowirusowe*

Entekawir badano u 68 dorosłych zakażonych HIV i HBV, otrzymujących HAART obejmującą lamiwudynę (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów bez HBeAg, z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HIV, z małą liczbą komórek CD4 (<200 komórek/mm<sup>3</sup>).

#### *Uwagi ogólne*

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

#### *Entecavir Sandoz zawiera laktozę*

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy 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 jego stosowanie z produktami leczniczymi, które osłabiają czynność nerek lub konkurują w aktywnym wydzielaniu kanalikowym, może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu każdego z tych produktów leczniczych. Poza lamiwudyną, adefowirem dipiwoksylem i fumaranem tenofowiru dizoproksyłu, nie badano skutków jednoczesnego podawania entekawiru z produktami leczniczymi wydalanymi przez nerki lub wpływającymi na czynność nerek. Należy ściśle kontrolować, czy podczas stosowania entekawiru z tymi produktami leczniczymi nie występują u pacjenta działania niepożądane.

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Kobiety w wieku rozrodczym*

Ponieważ potencjalne zagrożenia dla rozwoju płodu nie są znane, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

### *Ciąża*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania entekawiru u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję entekawiru stosowanego w dużych dawkach (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Entecavir Sandoz 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 należy przestrzegać zalecanych procedur w celu zapobiegania zakażeniu noworodka wirusem HBV.

### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy entekawir przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały przenikanie entekawiru do mleka (szczegóły, patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci. Karmienie piersią należy przerwać na czas stosowania produktu Entecavir Sandoz.

### *Płodność*

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu entekawiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, zmęczenie oraz senność są częstymi działaniami niepożądanymi, 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 stwierdzanymi (niezależnie od ciężkości) działaniami niepożądanymi, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, były: ból głowy (9%), zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Zgłaszano również zaostrzenia zapalenia wątroby w trakcie leczenia entekawirem i po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4 i c. „*Opis wybranych działań niepożądanych*”).

### *b. Tabela zestawienie działań niepożądanych*

Ocena działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu z okresu po wprowadzeniu entekawiru do obrotu oraz czterech badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą, w których 1720 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby otrzymywało przez okres do 107 tygodni entekawir (n=862) lub lamiwudynę (n=858), patrz punkt 5.1. Profile bezpieczeństwa w tych badaniach (w tym nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych) entekawiru w dawce dobowej 0,5 mg (679 wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z dodatnim lub ujemnym wynikiem HBeAg, których mediana czasu leczenia wynosiła 53 tygodnie), entekawiru w dawce dobowej 1 mg (183 nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów, których mediana czasu leczenia wynosiła 69 tygodni) i lamiwudyny, były porównywalne.

Działania niepożądane o co najmniej możliwym związku z leczeniem entekawirem wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstości 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

|  |   |
|--|---|
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>          | rzadko: reakcje rzekomoanafilakyczne              |
| <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, niestrawność |
| <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                                 |

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

Leczenie trwające ponad 48 tygodni: podczas kontynuacji leczenia entekawirem przez okres, którego mediana wynosiła 96 tygodni, nie stwierdzono nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

### *c. Opis wybranych działań niepożądanych*

#### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydami, u 5% z nich aktywność ALAT była ponad 3-krotnie większa niż wartość początkową, u <1% aktywność ALAT przekraczała ponad 2-krotnie wartość początkową, a stężenie bilirubiny całkowitej było ponad 2-krotnie większe niż górna granica normy (GGN) i ponad 2-krotnie większe niż wartość początkowa. Stężenie albuminy poniżej 2,5 g/dl stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów, aktywność amylazy ponad 3-krotnie większą niż wartość początkowa odnotowano u 2% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie przekraczającą wartość początkową u 11% pacjentów, a liczbę płytek <50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, u 4% z nich stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową, u <1% zwiększenie aktywności ALAT ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie przekraczającym GGN i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zwiększenie aktywności amylazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową odnotowano u 2% pacjentów, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową u 18% pacjentów, a zmniejszenie liczby płytek krwi <50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

#### Zaostrzenia w czasie leczenia

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

#### Zaostrzenia po zakończeniu leczenia

U pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym także entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach z udziałem osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów, u 6% pacjentów otrzymujących entekawir i u 10% otrzymujących lamiwudynę stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT w czasie obserwacji



po zakończeniu leczenia [ponad 10-krotnie większe niż GGN i ponad 2-krotnie większe niż wartość odniesienia (minimalna wartość początkowa lub ostatnia oznaczona w czasie leczenia)]. Wśród otrzymujących entekawir pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT wynosi 23-24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności AlAT dotyczyło pacjentów bez HBeAg. W badaniach u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% pacjentów otrzymujących entekawir i u żadnego pacjenta otrzymującego lamiwudynę. Jednak obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów.

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

#### *d. Dzieci i młodzież*

Informacje o bezpieczeństwie stosowania entekawiru u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat opierają się na dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV: jednym badaniu farmakokinetycznym 2 fazy (badanie 028) i jednym badaniu 3 fazy (badanie 189). W badaniach tych uczestniczy 195 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, leczonych entekawirem przez średnio (mediana) 99 tygodni. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży otrzymujących entekawir były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych entekawiru u osób dorosłych (patrz podpunkt a. „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa” i punkt 5.1) z wyjątkiem następujących działań niepożądanych obserwowanych u dzieci i młodzieży:

- bardzo częste działania niepożądane: neutropenia.

#### *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 (badanie 048), w którym pacjenci otrzymywali entekawir w dawce 1 mg/dobę (n=102) lub adefowir dipiwoksyl w dawce 10 mg/dobę (n=89). W porównaniu z działaniami niepożądanymi podanymi w punkcie b. „Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych”, u pacjentów otrzymujących przez 48 tygodni entekawir stwierdzono wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego [zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi (2%)]. Skumulowany odsetek zgonów w badaniu wynosił 23% (23/102), a przyczyny zgonów, tak jak oczekiwano w tej populacji, były głównie związane z chorobą wątroby. Skumulowany odsetek przypadków raka wątrobowokomórkowego w badaniu wynosił 12% (12/102). Ciężkie działania niepożądane były głównie związane z chorobą wątroby, a ich skumulowana częstość w badaniu wyniosła 69%. U pacjentów z większą wartością wskaźnika wg CTP na początku badania ryzyko rozwoju ciężkich działań niepożądanych było większe (patrz punkt 4.4).

##### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W 48. tygodniu spośród leczonych entekawirem pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby u żadnego nie stwierdzono zwiększonej aktywności AlAT ponad 10-krotnie wobec GGN ani ponad dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej. U 1% pacjentów odnotowano zwiększenie aktywności AlAT ponad 2-krotne w stosunku do wartości początkowej oraz zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ponad 2-krotne wobec GGN i ponad 2-krotne w stosunku do wartości początkowej. Stężenie albumin <2,5 g/dl stwierdzono u 30% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie większą niż wartość początkowa u 10%, a liczbę płytek <50 000/mm<sup>3</sup> u 20%.

##### Doświadczenie u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV

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

## Płeć i wiek

Nie stwierdza się istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa entekawiru w zależności od płci ( $\approx 25\%$  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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 osób zdrowych, którzy otrzymali 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 wewnętrznego, nukleozydy i nukleotydy - inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AF10

#### **Mechanizm działania**

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

#### **Aktywność przeciwwirusowa**

Entekawir hamuje syntezę DNA HBV (redukcja o 50%,  $EC_{50}$ ) w stężeniu  $0,004 \mu\text{M}$  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  $0,026 \mu\text{M}$  (zakres od  $0,010$  do  $0,059 \mu\text{M}$ ). Wirusy rekombinowane warunkujące oporność na adefowir, zawierające podstawienia rtN236T lub rtA181V, pozostają w pełni wrażliwe na entekawir. Analiza działania hamującego entekawiru na zestaw szczepów HIV-1 wyizolowanych z hodowli laboratoryjnych i od hospitalizowanych pacjentów, z zastosowaniem różnych komórek i warunków oznaczenia wykazała, że wartości  $EC_{50}$  zmieniają się od  $0,026$  do  $>10 \mu\text{M}$ . Najmniejsze wartości  $EC_{50}$  obserwowano, gdy w badaniu stosowano zmniejszoną ilość wirusa. W kulturach komórkowych wybrany do substytucji M184I entekawir w stężeniach mikromolowych potwierdził działanie hamujące w dużych stężeniach. Szczep HIV zawierający podstawienie M184V wykazał utratę wrażliwości na entekawir (patrz punkt 4.4).

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

### **Oporność w hodowlach komórkowych**

W porównaniu z dzikim typem wirusa, wirusy LVD<sub>r</sub> zawierające substytucje rtM204V i rtL180M w obrębie odwrotnej transkryptazy wykazują 8-krotnie mniejszą wrażliwość na entekawir. Wprowadzenie dodatkowych zmian aminokwasów warunkujących rozwój ETV<sub>r</sub> w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 zmniejsza wrażliwość na entekawir w hodowlach komórkowych. Substytucje stwierdzone w wirusach wyizolowanych z materiału klinicznego [rtT184A, C, F, G, I, L, M lub S, rtS202 C, G lub I i (lub) rtM250I, L lub V] dodatkowo zmniejszają wrażliwość na entekawir od 16- do 741-krotnie w porównaniu z dzikim typem wirusa. Szczepy odporne na lamiwudynę z rtL180M i rtM204V w połączeniu z substytucją aminokwasową w pozycji rtA181C wykazują 16- do 122-krotne zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na entekawir. Substytucje warunkujące ETV<sub>r</sub> w pozostałych pozycjach rtT184, rtS202 i rtM250 mają tylko niewielki wpływ na wrażliwość na entekawir, a nie obserwowano ich w przypadku braku substytucji powodujących LVD<sub>r</sub> 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.

### **Doświadczenia kliniczne**

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

W badaniach u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby poprawę histologiczną definiowano jako zmniejszenie wartości początkowej o co najmniej dwa punkty w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella. Odpowiedź na leczenie pacjentów z początkową wartością 4 (marskość) w skali włóknienia Knodella była porównywalna z ogólną odpowiedzią w zakresie wszystkich parametrów uwzględnianych w ocenie skuteczności leczenia (u wszystkich pacjentów czynność wątroby była wyrównana). 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 były  $\geq 2$ -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 (miano DNA HBV w 48. tygodniu <400 kopii/ml) u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni nukleozydami, z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg. Niezależnie od początkowych wartości 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 randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, 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<br>0,5 mg raz<br>na dobę                 | LVD<br>100 mg raz<br>na dobę | ETV<br>0,5 mg raz<br>na dobę                | LVD<br>100 mg raz<br>na dobę |
| n   | 314 <sup>a</sup>                             | 314 <sup>a</sup>             | 296 <sup>a</sup>                            | 287 <sup>a</sup>             |
| Poprawa histologiczna <sup>b</sup>                                  | 72%*   | 62%                          | 70%*  | 61%                          |
| Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka                                | 39%  | 35%                          | 36%   | 38%                          |
| Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka                            | 8%   | 10%                          | 12%   | 15%                          |
| n   | 354  | 355                          | 325   | 313                          |
| Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup> | -6,86*                                       | -5,39                        | 5,04*                                       | -4,53                        |
| DNA HBV niewykrywalne metodą PCR <sup>c</sup><br>(<300 kopii/ml)    | 67%*   | 36%                          | 90%*  | 72%                          |
| Normalizacja aktywności ALAT (≤1 x GGN)                             | 68%*   | 60%                          | 78%*  | 71%                          |
| Serokonwersja HBeAg   | 21%  | 18%                          |   |                              |

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

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

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

<sup>c</sup> test Cobas Amplificor firmy Roche bazujący na technice PCR (granica oznaczalności = 300 kopii/ml)

#### Doświadczenie u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, z wyrównaną czynnością wątroby

Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, z udziałem nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (026), wśród których 85% w momencie rozpoczęcia leczenia wykazywało w genomie wirusa mutacje LVDr. Pacjentów otrzymujących na początku badania lamiwudynę zakwalifikowano do grupy otrzymującej entekawir w dawce 1 mg na dobę bez okresu wypłukania leku ani okresu jednoczesnego stosowania obu leków (n=141) lub do grupy przyjmującej w dalszym ciągu lamiwudynę w dawce 100 mg raz na dobę (n=145). Wyniki po 48 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli.

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

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

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

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

<sup>c</sup> test Cobas Amplificor firmy Roche bazujący na technice PCR (granica oznaczalności = 300 kopii/ml)

#### Wyniki leczenia dłuższego niż 48 tygodni

Leczenie zakończono w 48. tygodniu lub w drugim roku leczenia, gdy osiągnięte zostały określone

wcześniej kryteria odpowiedzi klinicznej. Były nimi: supresja wirerii HBV (DNA HBV <0,7 MEq/ml w odniesieniu do bDNA) i utrata HBeAg (u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg) lub aktywność AlAT <1,25 x GGN (u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg). Stan pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną, obserwowano jeszcze przez dodatkowe 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. U pacjentów, którzy spełnili kryteria wirusologiczne odpowiedzi klinicznej, ale nie spełnili kryteriów serologicznych lub biochemicznych, kontynuowano leczenie w warunkach zaślepienia próby. Pacjentom, którzy nie spełnili kryteriów odpowiedzi wirusologicznych, proponowano leczenie alternatywne.

#### *Pacjenci nieleczeni wcześniej analogami nukleozydów*

Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 022):

Leczenie entekawirem do 96 tygodni (n=354) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV <300 kopii/ml ocenianego techniką PCR wyniósł 80%, normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 87% pacjentów, u 31% pacjentów nastąpiła serokonwersja HBeAg, a u 2% serokonwersja HBsAg (zanik HBsAg u 5%). W przypadku lamiwudyny (n=355) łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV <300 kopii/ml ocenianego techniką PCR wyniósł 39%, normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 79% pacjentów, u 26% pacjentów nastąpiła serokonwersja HBeAg, a u 2% serokonwersja HBsAg (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 wyniosła <300 kopii/ml oceniana metodą PCR, podczas gdy normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1 \times$  GGN) uzyskano u 79% leczonych entekawirem i 68% leczonych lamiwudyną.

Pacjenci z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 027):

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

Spośród 26 pacjentów leczonych entekawirem i 28 leczonych lamiwudyną ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA HBV <300 kopii/ml oceniane metodą PCR uzyskano odpowiednio u 96% i 64%, zaś normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1 \times$  GGN) odpowiednio 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 z 57 (96%) stwierdzono wcześniej zdefiniowaną (patrz powyżej) poprawę w badaniu histologicznym, a u 50 z 57 (88%) uzyskano  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia  $\geq 2$  wg skali Ishaka, u 25 z 43 (58%) zmniejszenie było  $\geq 2$ -punktowe. Wszyscy pacjenci (10 na 10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 w skali włóknienia wg Ishaka) uzyskało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie (mediana zmniejszenia od wartości początkowej wynosiła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu wszyscy pacjenci mieli HBV DNA <300 kopii/ml,

a u 49 z 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy była  $\leq 1 \times$  GGN. U wszystkich 57 pacjentów wynik HBsAg pozostał dodatni.

#### *Brak odpowiedzi na lamiwudynę*

Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 026):

Leczenie entekawirem do 96 tygodni (n=141) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego techniką PCR wyniósł 30%, normalizacja aktywności AlAT - 85%, a serokonwersja HBeAg 17%.

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

#### *Wiek i płeć*

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

#### *Długoterminowe badanie obserwacyjne*

Badanie 080 było randomizowanym, otwartym badaniem obserwacyjnym fazy 4. oceniającym długoterminowe ryzyko leczenia entekawirem (ETV, n = 6216) lub inną standardową terapią nukleozydową stosowaną w leczeniu HBV (nie-ETV) (n = 6162) przez okres do 10 lat, u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV. Głównymi klinicznymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były ogólna liczba nowotworów złośliwych (zdarzenie złożone obejmujące HCC i złośliwe nowotwory inne niż HCC), progresja choroby wątroby związana z HBV, złośliwe nowotwory inne niż HCC, HCC oraz zgony, w tym zgony związane z chorobą wątroby. W badaniu tym ETV nie był związany ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych w porównaniu ze stosowaniem schematów leczenia bez entekawiru (nie-ETV), co oceniono na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie nowotwory złośliwe (ETV n = 331, nie-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8–1,1]) lub indywidualnego punktu końcowego dla nowotworów złośliwych innych niż HCC (ETV n = 95, nie-ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82–1,5]). Zgłoszona liczba zdarzeń związanych z progresją choroby wątroby spowodowaną zakażeniem HBV i liczba przypadków HCC były porównywalne w grupie otrzymującej ETV i grupie nie-ETV. Najczęściej zgłaszanym nowotworem złośliwym w grupie ETV i nie-ETV był HCC, a następnymi nowotwory przewodu pokarmowego.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

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

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

|  | Tydzień 24.             |  | Tydzień 48.             |  |
|--|-------------------------|--|-------------------------|--|
|  | ETV 1 mg<br>raz na dobę | Adefowir<br>dipiwoksyl<br>10 mg raz na<br>dobę | ETV 1 mg<br>raz na dobę | Adefowir<br>dipiwoksyl<br>10 mg raz na<br>dobę |

| n   | 100          | 91          | 100          | 91          |
|---|--------------|-------------|--------------|-------------|
| <b>HBV DNA<sup>a</sup></b>  |              |             |              |             |
| Odsetek pacjentów z nieoznaczalnym HBV DNA (<300 kopii/ml) <sup>b</sup>                     | 49% *        | 16%         | 57% *        | 20%         |
| Średnia zmiana HBV DNA wobec wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup> | -4,48*       | -3,40       | -4,66        | -3,90       |
| Wartość wskaźnika CTP bez zmian lub polepszenie <sup>b,d</sup>                              | 66%          | 71%         | 61%          | 67%         |
| <b>MELD</b>   |              |             |              |             |
| Średnia zmiana wobec wartości początkowej <sup>c,e</sup>                                    | -2,0         | -0,9        | -2,6         | -1,7        |
| Utrata HBsAg <sup>b</sup>   | 1%           | 0           | 5%           | 0           |
| <b>Normalizacja<sup>f</sup>:</b>  |              |             |              |             |
| 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 Cobas Amplicor firmy Roche bazujący na technice PCR (granica oznaczalności = 300 kopii/ml)

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

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

<sup>d</sup> Definiowane jako zmniejszenie lub brak zmiany kategorii wg CTP wobec wartości początkowej

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

<sup>f</sup> W mianowniku liczba pacjentów z wartościami początkowymi poza normą.

\* p<0,05

GGN – górna granica normy; DGN – dolna granica normy

Czas do wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) lub zgonu (którekolwiek wystąpiło wcześniej) był porównywalny w obu grupach badanych: skumulowany procent zgonów w trakcie badania wynosił odpowiednio 23% (23/102) i 33% (29/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowirem dipiwoksylem, a skumulowany procent HCC w trakcie badania wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowirem dipiwoksylem. U pacjentów z substytucją LVDr na początku leczenia odsetek pacjentów z wartością HBV DNA<300 kopii/ml wynosił w 24. tygodniu 44% w grupie entekawiru i 20% w grupie adefowiru, a w 48. tygodniu 50% w grupie entekawiru i 17% w grupie adefowiru.

#### *Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV, otrzymujący również HAART*

Badanie 038 objęło 67 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 1 pacjenta z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, z jednoczesnym zakażeniem HIV. Uczestnicy badania mieli stabilne i kontrolowane zakażenie HIV (HIV RNA <400 kopii/ml) z nawrotem wirerii HBV w trakcie leczenia HAART zawierającego lamiwudynę. Schemat HAART nie zawierał emtrycytyny ani fumaranu tenofowiru dizoproksylu. W chwili rozpoczęcia badania w grupie leczonej entekawirem mediana okresu wcześniejszego leczenia lamiwudyną wynosiła 4,8 roku, a mediana liczby komórek CD4 494/mm<sup>3</sup> (tylko u 5 osób liczba komórek CD4 wynosiła <200 komórek/mm<sup>3</sup>). U pacjentów kontynuowano leczenie lamiwudyną, podając dodatkowo przez 24 tygodnie entekawir w dawce 1 mg raz na dobę (n=51) lub placebo (n=17), a w ciągu kolejnych 24 tygodni wszyscy otrzymywali entekawir. W 24. tygodniu zmniejszenie liczby kopii HBV było znamienne większe u pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 vs wzrost o 0,11 log<sub>10</sub> kopii/ml). U pacjentów od początku otrzymujących entekawir zmniejszenie miana DNA HBV w 48. tygodniu badania wyniosło -4,20 log<sub>10</sub> kopii/ml, normalizację ALAT uzyskano u 37% osób z początkową, nieprawidłową aktywnością ALAT, a u żadnego z pacjentów nie uzyskano serokonwersji HBeAg.

#### *Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV i HBV, nieotrzymujący również HAART*

Nie oceniano działania entekawiru u pacjentów z zakażeniem HIV i HBV, którzy nie otrzymywali

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

#### *Biorcy przeszczepów wątroby*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność entekawiru w dawce 1 mg raz na dobę oceniano w jednoramiennym badaniu u 65 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z powodu powikłań przewlekłego zakażenia HBV, u których wartość HBV DNA w momencie przeszczepienia wynosiła <172 IU/ml (około 1000 kopii/ml). Populacja badana składała się w 82% z mężczyzn, w 39% z rasy kaukaskiej i 37% z rasy azjatyckiej, średni wiek wynosił 49 lat, u 89% pacjentów wynik HBeAg był ujemny w momencie przeszczepienia. Z 61 pacjentów, u których możliwa była ocena skuteczności (otrzymywali entekawir przez co najmniej 1 miesiąc), 60 otrzymywało także immunoglobulinę przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIG) w ramach schematu profilaktyki potransplantacyjnej. Z tych 60 pacjentów 49 otrzymywało terapię HBIG przez ponad 6 miesięcy. W 72. tygodniu po przeszczepieniu w żadnym z 55 obserwowanych przypadków nie zanotowano nawrotu wirusologicznego HBV [zdefiniowany jako wartość HBV DNA  $\geq 50$  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 HBsAg mimo utrzymywania niewykrywalnego poziomu HBV DNA (<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*

Badanie 189 miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania entekawiru u 180 nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wyrównaną czynnością wątroby oraz zwiększoną aktywnością AlAT. Pacjentów przydzielono losowo (2:1) do zaślepionego leczenia entekawirem w dawce od 0,015 mg/kg mc. do 0,5 mg/dobę (N=120) lub placebo (N=60). Randomizacja była stratyfikowana według grupy wiekowej (2 do 6 lat; >6 do 12 lat i >12 do <18 lat). Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby HBV były porównywalne w 2 ramionach leczenia oraz między grupami wiekowymi. Przy rozpoczęciu leczenia średnie miano DNA HBV wynosiło 8,1 log<sub>10</sub> IU/ml, a średnia aktywność AlAT 103 IU/l w badanej populacji. Wyniki głównych punktów końcowych oceny skuteczności w 48. i 96. tygodniu przedstawiono w poniższej tabeli.

|   | Entekawir     |               | Placebo*    |
|---|---------------|---------------|-------------|
|   | Tydzień 48.   | Tydzień 96.   | Tydzień 48. |
| <b>n</b>  | 120           | 120           | 60          |
| HBV DNA <50 IU/ml i serokonwersja HBeAg <sup>a</sup>      | 24,2%         | 35,8%         | 3,3%        |
| HBV DNA <50 IU/ml <sup>a</sup>                            | 49,2%         | 64,2%         | 3,3%        |
| Serokonwersja HBeAg <sup>a</sup>                          | 24,2%         | 36,7%         | 10,0%       |
| Normalizacja AlAT <sup>a</sup>                            | 67,5%         | 81,7%         | 23,3%       |
| HBV DNA <50 IU/ml <sup>a</sup>                            |               |               |             |
| Początkowe miano HBV DNA <8 log <sub>10</sub> IU/ml       | 82,6% (38/46) | 82,6% (38/46) | 6,5% (2/31) |
| Początkowe miano HBV DNA $\geq 8$ 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 zakończył badania=niepowodzenie)

\* Pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo, u których nie wystąpiła serokonwersja HBe przed 48. tygodniem, przeniesiono na drugi rok badania do otwartego ramienia



entekawiru, dlatego porównanie danych z randomizacji dostępne jest tylko dla 48. tygodnia.

Oceny oporności u dzieci i młodzieży dokonano na podstawie danych uzyskanych od dzieci i młodzieży nieleczonych wcześniej nukleozydami, z przewlekłym zakażeniem HBV i dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg, biorących udział w dwóch 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  $\geq 50$  IU/ml w 48. lub 96. tygodniu. W 2. roku oporność genotypową na ETV wykryto u 2 pacjentów (skumulowane prawdopodobieństwo oporności 1,1% w 2. roku).

### Oporność kliniczna u dorosłych

Rozwój oporności monitorowano u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, otrzymujących początkowo entekawir w dawce 0,5 mg (pacjenci nieleczeni wcześniej nukleozydami) lub 1,0 mg (pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną) z pomiarem DNA 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 ETVr w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 stwierdzono u 3 pacjentów leczonych entekawirem, a u 2 z nich doszło do przełomu wirusologicznego (patrz tabela). Substytucje te stwierdzono tylko w przypadku występowania substytucji LVDr (rtM204V i rtL180M).

| Powstanie genotypowej oporności na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach u pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydami |        |        |                     |                     |                     |
|--|--------|--------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | Rok 1. | Rok 2. | Rok 3. <sup>a</sup> | Rok 4. <sup>a</sup> | Rok 5. <sup>a</sup> |
| Leczeni pacjenci, u których monitorowany jest rozwój oporności <sup>b</sup>  | 663    | 278    | 149                 | 121                 | 108                 |
| <b>Liczba pacjentów w danym roku z:</b>  |        |        |                     |                     |                     |
| - wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>   | 1      | 1      | 1                   | 0                   | 0                   |
| - genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>  | 1      | 0      | 1                   | 0                   | 0                   |
| <b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>   |        |        |                     |                     |                     |
| - wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>  | 0,2%   | 0,5%   | 1,2%                | 1,2%                | 1,2%                |
| - genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>   | 0,2%   | 0,2%   | 0,8%                | 0,8%                | 0,8%                |

<sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w dawce 1 mg u 147 ze 149 pacjentów w 3. roku leczenia i u wszystkich pacjentów w 4. i 5. roku oraz stosowanie leczenia skojarzonego entekawirem z lamiwudyną przez średnio (mediana) 20 tygodni (po którym następowało długotrwałe leczenie entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu „rollover”.

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

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

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

Na początku leczenia obserwowano substytucje ETVr (poza substytucjami LVDr w pozycjach rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) w wirusach wyizolowanych od 10 ze 187 (5%) leczonych entekawirem pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, 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 podsumowano w tabeli.

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

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

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

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

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

Spośród pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną z początkową wartością HBV DNA  $< 10^7 \log_{10}$  kopii/ml, u 64% (9/14) uzyskano 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 ciągu 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) i 60,5% (n=135)].

*Zintegrowana analiza badań klinicznych fazy 2. i 3.:* Po wprowadzeniu leku do obrotu w zintegrowanej analizie danych dotyczących oporności na entekawir pochodzących z 17 badań klinicznych fazy 2. i 3., obecność oporności na entekawir związanej z substytucją w pozycji rtA181C wykryto u 5 z 1461 pacjentów podczas leczenia entekawirem. Substytucję tę wykryto tylko w obecności substytucji w pozycjach rtL180M i rtM204V związanych z opornością na lamiwudynę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Entekawir jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) osiąga po 0,5 do 1,5 godziny. Nie określono całkowitej biodostępności leku. Na podstawie nerkowego wydalania niezmiennego leku, biodostępność oszacowano na co najmniej 70%. Po podawaniu dawek wielokrotnych od 0,1 do 1 mg obserwuje się proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC. Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6 do 10 dni dawkowania raz na dobę, z około 2-krotną kumulacją. Wartości  $C_{max}$  i  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 4,2 i 0,3 ng/ml po podaniu dawki 0,5 mg oraz 8,2 i 0,5 ng/ml po podaniu dawki 1 mg. U zdrowych osób wykazano biorównoważność tabletek i roztworu doustnego, więc obie postacie farmaceutyczne można stosować zamiennie.

Podanie entekawiru w dawce 0,5 mg podczas standardowego wysokotłuszczowego posiłku (945 kcal,

54,6 g tłuszczu) lub lekkiego posiłku (379 kcal, 8,2 g tłuszczu) powoduje nieznaczne opóźnienie wchłaniania (1-1,5 godziny po posiłku wobec 0,75 godziny na czczo), zmniejszenie wartości  $C_{max}$  o 44-46% i zmniejszenie AUC o 18-20%. Zmniejszenia wartości  $C_{max}$  i AUC po przyjęciu leku z posiłkiem nie uważa się za istotne klinicznie u pacjentów nieotrzymujących wcześniej analogów nukleozydów, ale u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną może to wpływać na skuteczność leku (patrz punkt 4.2).

#### Dystrybucja

Szacowana objętość dystrybucji entekawiru przekracza całkowitą objętość wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza w badaniach *in vitro* wynosi około 13%.

#### Metabolizm

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

#### Wydalenie

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

| Początkowy klirens kreatyniny (ml/min) |                         |                            |                              |                            |  |                                   |
|--|-------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|
|  | Czynność prawidłowa >80 | Lekkie zaburzenia >50; ≤80 | Umiarkowane zaburzenia 30-50 | Ciężkie zaburzenia 20- <30 | Ciężkie zaburzenia, leczenie hemodializą | Ciężkie zaburzenia, leczenie CADO |
|  | (n=6)                   | (n=6)                      | (n=6)                        | (n=6)                      | (n=6)                                    | (n=4)                             |
| $C_{max}$ (ng/ml)<br>(CV%)             | 8,1<br>(30,7)           | 10,4<br>(37,2)             | 10,5<br>(22,7)               | 15,3<br>(33,8)             | 15,4<br>(56,4)                           | 16,6<br>(29,7)                    |
| AUC <sub>(0-T)</sub> (ng•h/ml)<br>(CV) | 27,9<br>(25,6)          | 51,5<br>(22,8)             | 69,5<br>(22,7)               | 145,7<br>(31,5)            | 233,9<br>(28,4)                          | 221,8<br>(11,6)                   |
| Cl <sub>kr</sub> (ml/min)<br>(OS)      | 383,2<br>(101,8)        | 197,9<br>(78,1)            | 135,6<br>(31,6)              | 40,3<br>(10,1)             | ND                                       | ND                                |
| CLT/F (ml/min)<br>(OS)                 | 588,1<br>(153,7)        | 309,2<br>(62,6)            | 226,3<br>(60,1)              | 100,6<br>(29,1)            | 50,6<br>(16,5)                           | 35,7<br>(19,6)                    |

CV: współczynnik zmienności; OD: odchylenie standardowe; Cl<sub>kr</sub>: klirens kreatyniny; CLT/F: klirens doustny; ND: nie dotyczy

#### *Po przeszczepieniu wątroby*

Narażenie na entekawir u pacjentów zakażonych HBV po przebytych przeszczepieniu wątroby, otrzymujących ustalone dawki cyklosporyny A lub takrolimusu (n=9), było około dwukrotnie większe niż u zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek. Zaburzenia czynności nerek przyczyniały się u tych pacjentów do większej ekspozycji na entekawir (patrz punkt 4.4).

#### *Płeć*

Wartość AUC była o 14% większa u kobiet niż u mężczyzn ze względu na różnice w czynności nerek i masie ciała. Po dostosowaniu według klirensu kreatyniny i masy ciała nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji między kobietami i mężczyznami.

#### *Osoby 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]). Wartość AUC u osób w podeszłym wieku była większa o 29% niż u osób młodych, co wynikało głównie z różnic klirensu kreatyniny i masy ciała. Po ich uwzględnieniu wartość AUC u osób w podeszłym wieku była o 12,5% większa niż u osób młodych. Populacyjna analiza farmakokinetyki obejmująca osoby w wieku od 16 do 75 lat nie wykazała, aby sam wiek był istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru.

#### *Rasa*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Farmakokinetykę entekawiru w stanie stacjonarnym oceniano (badanie 028) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby i z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, z których 24 nie otrzymywało wcześniej analogów nukleozydów. 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 uzyskanej u osób dorosłych otrzymujących dawkę 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.

### **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 większym niż narażenie u ludzi (odpowiednio po dawce 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 narażenie co najmniej 100-krotnie przekraczające narażenie u ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, w których entekawir podawano szczurom przez okres do 4 tygodni, nie stwierdzano zmniejszenia płodności samców ani samic przy dużej ekspozycji na działanie leku. W przeprowadzonych na gryzoniach i psach badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów) przy ekspozycji przekraczającej co najmniej 26-krotnie narażenie u ludzi. W trwającym rok badaniu na małpach nie wykazano żadnych zmian w jądrach.

Podawanie ciężarnym samicom szczura i królika entekawiru w dawce 21-krotnie przekraczającej narażenie u ludzi nie wywołało objawów działania embriotoksycznego ani toksycznego dla matek. U szczurów większa ekspozycja powodowała działanie toksyczne na ciężarne samice, działanie toksyczne na zarodek lub płód (resorpcja), mniejszą masę ciała płodów, wady ogona i kręgow, zaburzenie kostnienia (kręgi, segmenty mostka płodowego, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. U królików większa ekspozycja powodowała toksyczne działanie 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, w którym entekawir podawano ciężarnym i karmiącym samicom szczurów w dawce 10 mg/kg mc., wykazano zarówno narażenie płodu na działanie leku, jak i przenikanie entekawiru do mleka. U młodych szczurów, które otrzymywały entekawir od 4. do 80. dnia po urodzeniu, zaobserwowano umiarkowane osłabienie reakcji na bodziec akustyczny w okresie po leczeniu (od dnia 110. do 114. po urodzeniu), lecz nie podczas podawania leku przy wartościach AUC  $\geq 92$  razy większych niż u ludzi po zastosowaniu dawki 0,5 mg lub równoważnej dawki u dzieci i młodzieży. Przy uwzględnieniu marginesu ekspozycji nie wydaje się, aby obserwacja ta miała znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzono 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 w warunkach klinicznych entekawir powodował zmiany chromosomalne w hodowlach komórkowych ludzkich limfocytów.

#### Dwuletnie badania rakotwórczości

U samców myszy obserwowano zwiększoną częstość nowotworów płuc, gdy narażenie było ponad 4- i 2-krotnie większe niż narażenie 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 szczura, raka wątroby u samców myszy, łagodnych guzów naczyniowych u samic myszy i gruczolaków oraz raków wątroby u samic szczura obserwowano tylko przy dużym, trwającym całe życie zwierzęcia narażeniu na lek. Jednak nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. Dane z badań klinicznych, patrz punkt 5.1.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typ A)  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka*

Hypromeloz 2910  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk

Dodatkowo tabletki 1 mg:  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Blister:  
3 lata

Butelka z HDPE:

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

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

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub w białe butelki z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry: 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Butelki: 30 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

Entecavir Sandoz, 0,5 mg      Pozwolenie nr 24057

Entecavir Sandoz, 1 mg      Pozwolenie nr 24058

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.06.2017 r.

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

19.02.2021 r.