

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum 0,5 mg.

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 62,5 mg monohydrátu laktosy.

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami. Na jedné straně je vyraženo „M“ a na druhé „EA“. Průměr: přibližně 6,8 mm.

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami. Na jedné straně je vyraženo „M“ a na druhé „EB“. Průměr: přibližně 8,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Entecavir Mylan je indikován k léčbě chronické infekce virem hepatitidy B (HBV, viz bod 5.1) u dospělých pacientů

- s kompenzovaným jaterním onemocněním a prokázanými známkami aktivní virové replikace, přetrvávajícími zvýšenými hodnotami sérové alaninaminotransferázy (ALT) a histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou.
- s dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.4).

Tato indikace je založena, jak pro pacienty s kompenzovaným, tak dekompenzovaným jaterním onemocněním, na výsledcích klinických studií u pacientů dosud neléčených nukleosidy s HBeAg pozitivní a HBeAg negativní HBV infekcí. Pokud jde o pacienty s hepatitidou B refrakterní na lamivudin, viz body 4.2, 4.4 a 5.1.

Přípravek Entecavir Mylan je také indikován k léčbě chronické infekce HBV u pediatrických pacientů dosud neléčených nukleosidy ve věku od 2 do < 18 let s kompenzovaným onemocněním jater, s prokázanými známkami aktivní virové replikace a s trvale zvýšenými hodnotami ALT v séru, nebo s histologicky prokázaným středně těžkým až těžkým zánětem a/nebo fibrózou. S ohledem na rozhodnutí o zahájení léčby u pediatrických pacientů, viz body 4.2, 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B.

Přípravek Entecavir Mylan je k dostání pouze jako 0,5mg a 1mg potahované tablety. Pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety spolknout nebo pro které je doporučeno snížení dávky, mohou být k dispozici jiné přípravky s obsahem entekaviru s vhodnější formulací.

Dávkování

Kompenzované jaterní onemocnění

Pacienti dosud neléčení nukleosidy

Doporučená dávka u dospělých je 0,5 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Pacienti refrakterní na lamivudin (tj. s průkazem viremie při užívání lamivudinu nebo s přítomností mutací rezistence na lamivudin [LVDr]) (viz body 4.4 a 5.1)

Doporučená dávka u dospělých je 1 mg jednou denně, která se musí užívat nalačno (více než 2 hodiny před jídlem a více než 2 hodiny po jídle) (viz bod 5.2). Pokud jsou přítomny mutace LVDr, má být dána přednost kombinaci entekaviru s druhým antivirovým přípravkem (který se nepodílí na zkrřížené rezistenci ani s lamivudinem, ani s entekavirem) před monoterapií entekavirem (viz bod 4.4).

Dekompenzované jaterní onemocnění

Doporučená dávka pro dospělé pacienty s dekompenzovaným jaterním onemocněním je 1 mg denně, která se užívá nalačno (tzn. dříve než 2 hodiny před jídlem a déle než 2 hodiny po jídle; viz bod 5.2). Pro pacienty s hepatitidou B refrakterní na lamivudin - viz body 4.4 a 5.1.

Trvání léčby:

Optimální trvání léčby není známo. O ukončení léčby může být rozhodnuto v následujících případech:

- u HBeAg pozitivních dospělých pacientů má léčba trvat alespoň 12 měsíců po dosažení sérokonverze HBe (ztráta HBeAg a ztráta HBV DNA s průkazem anti-HBe ve 2 vzorcích séra po sobě odebraných v intervalu alespoň 3 - 6 měsíců) nebo do sérokonverze HBs nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4).
- u HBeAg negativních dospělých pacientů má léčba trvat alespoň do sérokonverze HBs, případně do ztráty účinnosti. U dlouhodobé léčby trvající více než 2 roky se doporučuje provádět pravidelné přehodnocení k potvrzení, že je vhodné pokračovat v odpovídající terapii.

Pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním nebo cirrhózou se nedoporučuje přerušovat léčbu.

Pediatrická populace

Pro odpovídající dávkování u pediatrické populace je k dispozici Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety a pro dávky nižší než je 0,5 mg je k dispozici entekavir ve formě perorálního roztoku.

Rozhodnutí o léčbě pediatrických pacientů má být založeno na pečlivém zvážení individuálních potřeb pacienta a s odkazem na aktuální pediatrické léčebné postupy, včetně znalosti počátečních výsledků histologického vyšetření. Přínosy dlouhodobé virové suprese s pokračující léčbou musí být zváženy v porovnání s rizikem prodloužené léčby, včetně možnosti vzniku rezistentního viru hepatitidy B.

Hodnoty ALT v séru mají být trvale zvýšené po dobu nejméně 6 měsíců před léčbou pediatrických pacientů s kompenzovaným onemocněním jater v důsledku HBeAg pozitivní chronické hepatitidy B; a po dobu alespoň 12 měsíců u pacientů s HBeAg- negativním onemocněním.

Pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností alespoň 32,6 kg má být podávána jedna 0,5mg tableta jednou denně, s jídlem nebo bez něj. Perorální roztok má být použit pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 32,6 kg.

Délka léčby u pediatrických pacientů

Optimální trvání léčby není známo. V souladu s platnými směrnici pediatrické praxe mohou být důvody pro ukončení léčby následující:

- U HBeAg pozitivních pediatrických pacientů má léčba trvat po dobu nejméně 12 měsíců po dosažení nedetekovatelné HBV DNA a sérokonverze HBeAg (ztráta HBeAg a detekce anti-HBe ve dvou po sobě odebraných vzorcích séra alespoň v rozmezí 3 - 6 měsíců) či do sérokonverze HBs, nebo pokud dojde ke ztrátě účinnosti. Hodnoty ALT a HBV DNA v séru mají být po ukončení léčby pravidelně sledovány. (viz bod 4.4).
- U HBeAg negativních pediatrických pacientů má léčba trvat do dosažení sérokonverze HBs, nebo pokud dojde ke ztrátě účinnosti.

Farmakokinetika u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla studována.

Starší pacienti

Není třeba upravovat dávku podle věku. Dávka se má upravit podle renální funkce pacienta (viz doporučená dávka u poruchy funkce ledvin a bod 5.2).

Pohlaví a etnická příslušnost

Není třeba upravovat dávku podle pohlaví nebo etnické příslušnosti.

Porucha funkce ledvin

Clearance entekaviru se snižuje s klesající clearance kreatininu (viz bod 5.2). U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně pacientů na hemodialýze nebo kontinuální peritoneální dialýze (CAPD), je doporučeno upravit dávkování. Doporučuje se snížení denní dávky použitím entekaviru ve formě perorálního roztoku. Pokud není perorální roztok k dispozici, jako alternativa úpravy dávky se může prodloužit interval mezi dávkami, jak je také podrobněji uvedeno v tabulce. Navrhované úpravy dávky jsou založeny na extrapolaci omezených dat a jejich bezpečnost a účinnost nebyly klinicky hodnoceny. Proto se má pečlivě monitorovat virologická odpověď.

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka entekaviru*	
	Pacienti dosud neléčení nukleosidy	Lamivudin-refrakterní nebo s dekompenzovaným jaterním onemocněním
≤ 50	0,5 mg jednou denně	1 mg jednou denně
30–49	0,25 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 48 hodin	0,5 mg jednou denně
10–29	0,15 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 72 hodin	0,3 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 48 hodin
<10 Hemodialýza nebo CAPD**	0,05 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 5–7 dní	0,1 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 72 hodin

* Pro dávky < 0,5 mg se doporučuje entekavir ve formě perorálního roztoku.

** Ve dnech, kdy se provádí hemodialýza, se entekavir podává po hemodialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávkování upravovat.

Způsob podání

Přípravek Entecavir Mylan se užívá perorálně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). Navrhované úpravy dávky jsou založeny na extrapolaci omezených dat a jejich bezpečnost a účinnost nebyla klinicky hodnocena. Proto se má pečlivě monitorovat virologická odpověď.

Exacerbace hepatitidy:

Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B je relativně běžná a je charakterizovaná přechodným zvýšením hodnot ALT v séru. Po zahájení protivirové terapie se mohou hodnoty ALT v séru u některých pacientů zvýšit, přičemž sérové hodnoty HBV DNA klesají (viz bod 4.8). U pacientů léčených entekavirem byl medián doby do nástupu exacerbace 4 - 5 týdnů. U pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním nebývají obvykle tyto vzestupy hodnot ALT v séru doprovázeny zvýšením sérové koncentrace bilirubinu nebo jaterní dekompenzací. Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním nebo s cirhózou mohou mít zvýšené riziko jaterní dekompenzace po exacerbaci hepatitidy, a proto mají být v průběhu terapie pečlivě sledováni.

Akutní exacerbace hepatitidy byla hlášena také u pacientů, u nichž byla léčba hepatitidy B ukončena (viz bod 4.2). Exacerbace po léčbě bývá obvykle spojena se zvýšenými hodnotami HBV DNA a většinou spontánně odezní. Byly však hlášeny i případy těžké exacerbace včetně úmrtí.

U pacientů léčených entekavirem, kteří doposud nedostávali nukleosidy, činil medián doby do nástupu exacerbace po léčbě 23 - 24 týdnů a nejčastěji byla hlášena u HBeAg negativních pacientů (viz bod 4.8). Po ukončení terapie hepatitidy B je třeba opakovaně monitorovat po dobu alespoň 6 měsíců jaterní funkce, a to jak klinicky, tak i laboratorně. V případě potřeby může být opodstatněno obnovení léčby hepatitidy B.

Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním:

U pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním, zejména u těch pacientů s klasifikačním skóre Child-Turcotte-Pugh (CTP) třídy C, byla v porovnání s pacienty s kompenzovanými jaterními funkcemi pozorována vyšší četnost závažných jaterních nežádoucích účinků (bez ohledu na příčinu). Rovněž pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním mohou mít vyšší riziko laktátové acidózy a specifických nežádoucích účinků na ledviny, jako např. hepatorenální syndrom. Z toho důvodu mají být u těchto pacientů pečlivě monitorovány klinické a laboratorní parametry (viz také body 4.8 a 5.1).

Laktátová acidóza a těžká hepatomegalie se steatózou:

Při používání nukleosidových analogů byl zaznamenán výskyt laktátové acidózy (při absenci hypoxemie), někdy fatální, která byla obvykle spojena s těžkou hepatomegalií a steatózou jater. Protože entekavir je nukleosidový analog, nelze toto riziko vyloučit. Léčbu nukleosidovými analogy je třeba přerušit, jestliže se hodnoty aminotransferázy rychle zvyšují, objeví-li se progresivní hepatomegalie nebo metabolická/laktátová acidóza neznámé etiologie. Na rozvoj laktátové acidózy

mohou ukazovat benigní zažívací problémy, jako jsou nauzea, zvracení a bolest břicha. Těžké případy, někdy s fatálním koncem, byly spojeny s pankreatitidou, selháním jater/steatózou jater, selháním ledvin a vysokými hodnotami laktátu v séru. Při předepisování nukleosidových analogů pacientům (zejména obézním ženám) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory pro onemocnění jater je nutná zvýšená opatrnost. Tito pacienti musí být pozorně sledováni.

Aby mohl lékař rozlišit, zda ke zvýšení hladin aminotransferáz došlo v rámci odpovědi na léčbu, nebo zda by to mohlo ukazovat na laktátovou acidózu, musí se ujistit, že změny hodnot ALT jsou spojeny se zlepšením dalších laboratorních markerů chronické hepatitidy B.

Rezistence a specifické upozornění u pacientů refrakterních na lamivudin:

Mutace u HBV polymeráz, které kódují substituce rezistence na lamivudin, mohou vést k následnému objevení sekundárních substitucí, včetně substitucí spojených s rezistencí na entekavir (ETVr). U malého procenta pacientů refrakterních na lamivudin ETVr substituce na reziduiích rtT184, rtS202 nebo rtM250 byly přítomny na začátku léčby. U pacientů s HBV, kteří jsou rezistentní na lamivudin, je vyšší riziko rozvoje následné rezistence na entekavir než u pacientů bez rezistence na lamivudin. Kumulativní pravděpodobnost vzniku genotypové rezistence na entekavir po 1, 2, 3, 4 a 5 letech léčby ve studiích u lamivudin-refrakterních byla postupně 6 %, 15 %, 36 %, 47 % a 51 %. Virologická odpověď má být běžně sledována u populace refrakterní na lamivudin a mají být prováděny příslušné testy na rezistenci. U pacientů se suboptimální virologickou odpovědí po 24 týdnech léčby entekavirem má být zvážena modifikace léčby (viz body 4.5 a 5.1). Pokud se zahajuje léčba u pacientů s HBV rezistentní na lamivudin v anamnéze, má být upřednostněno užití kombinace entekaviru s druhým antivirotikem (které nevykazuje zkříženou rezistenci ani s lamivudinem ani s entekavirem) před entekavirem v monoterapii.

Dřívější rezistence HBV na lamivudin je spojena se zvýšeným rizikem pro následnou rezistenci na entekavir bez ohledu na stupeň onemocnění jater; virologický průlom u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním může být spojen s vážnými klinickými komplikacemi daného onemocnění jater. Proto má být u pacientů jak s dekompenzovaným onemocněním jater, tak s rezistentním HBV na lamivudin upřednostněn entekavir s dalším antivirotikem (které nevykazuje zkříženou rezistenci ani s lamivudinem ani s entekavirem) před entekavirem v monoterapii.

Pediatrická populace

Byla pozorována nižší míra virologické odpovědi (HBV DNA < 50 IU/ml) u pediatrických pacientů s výchozí hodnotou HBV DNA $\leq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (viz bod 5.1). Entekavir má být podáván těmto pacientům pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby převyšuje potenciální riziko pro dítě (např. rezistence). Protože někteří pediatrickí pacienti mohou vyžadovat dlouhodobou nebo dokonce celoživotní léčbu chronické aktivní hepatitidy B, má být věnována pozornost vlivu entekaviru na budoucí možnosti léčby.

Příjemci transplantátů jater

U příjemců transplantátů jater užívajících cyklosporin nebo takrolimus je třeba před terapií entekavirem a v jejím průběhu pečlivě hodnotit renální funkce (viz bod 5.2).

Souběžná infekce s hepatitidou C nebo D:

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti entekaviru u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy C nebo D.

Pacienti koinfikovaní virem lidské imunodeficiencie (HIV)/HVB, kteří souběžně neužívají antiretrovirovou léčbu:

U pacientů koinfikovaných HIV/HBV, kteří souběžně nedostávali účinnou léčbu HIV, nebyl entekavir hodnocen. U pacientů s infekcí HIV, kterým byl podáván entekavir k léčbě chronické hepatitidy B a

kteří nedostávali vysoce účinnou antiretrovirovou léčbu (HAART), se objevila rezistence HIV (viz bod 5.1). Proto nemá být entekavir použit u pacientů koinfikovaných HIV/HBV, kteří nejsou léčeni HAART. Entekavir nebyl zkoušen v léčbě infekce HIV, a pro toto použití se nedoporučuje.

Pacienti koinfikovaní HIV/HVB, kteří souběžně užívají antiretrovirovou léčbu:

Entekavir byl hodnocen u 68 dospělých s koinfekcí HIV/HBV, kterým byla podávána léčba HAART obsahující lamivudin (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici žádná data ohledně účinnosti entekaviru u HBeAg-negativních pacientů koinfikovaných HIV. Existují pouze omezená data týkající se pacientů koinfikovaných HIV, kteří mají nízký počet CD4 buněk (< 200 buněk/mm³).

Obecně:

Pacienty je třeba upozornit, že nebylo prokázáno, že by léčba entekavirem snižovala riziko přenosu HBV a že je tedy třeba i nadále dodržovat příslušná opatření.

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože se entekavir vylučuje převážně ledvinami (viz bod 5.2), souběžné podávání jiných léků, snižujících renální funkce nebo s ním kompetujících o aktivní tubulární sekreci, může zvyšovat koncentrace těchto léků v séru. S výjimkou lamivudinu, adefovir-dipivoxilu a tenofovir-disoproxil-fumarátu nebyly účinky souběžného podávání entekaviru s léčivými, jež se vylučují ledvinami nebo ovlivňují renální funkce, hodnoceny. Je-li entekavir podáván souběžně s takovými léky, je třeba pacienty pečlivě monitorovat kvůli výskytu nežádoucích účinků.

Mezi entekavirem a lamivudinem, adefovirem nebo tenofovirem nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

Entekavir není substrátem, induktorem ani inhibítorem enzymů cytochromu P450 (CYP450) (viz bod 5.2). Není tedy pravděpodobné, že by při užívání entekaviru mohlo dojít k interakcím účinných látek zprostředkovaným cytochromem CYP450.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k tomu, že potenciální rizika pro vyvíjející se plod nejsou známa, mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání entekaviru těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Entecavir Mylan nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Neexistují žádné údaje o vlivu entekaviru na přenos HBV z matky na novorozence. Proto je třeba podniknout příslušná opatření, aby nedošlo k neonatální akvizici HBV.

Kojení

Není známo, zda se entekavir u lidí vylučuje do mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování entekaviru do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojene novorozence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Entecavir Mylan přerušeno.

Fertilita

Toxikologické studie u zvířat, kterým byl podáván entekavir, neprokázaly známky poruchy fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě, únava a somnolence jsou časté nežádoucí účinky, které mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky různého stupně závažnosti s alespoň možnou souvislostí s entekavirem bolest hlavy (9%), únava (6%), závratě (4%) a nauzea (3%). Během léčby entekavirem a po jejím přerušení byla také hlášena exacerbace hepatitidy (viz bod 4.4 a . *Popis vybraných nežádoucích účinků*).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků vychází ze zkušeností postmarketingového sledování a čtyř klinických studií, při nichž 1 720 pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy B a kompenzovaným jaterním onemocněním užívalo ve dvojité zaslepeném režimu entekavir (n = 862) nebo lamivudin (n = 858) po dobu až 107 týdnů (viz bod 5.1). V těchto studiích byl porovnáván bezpečnostní profil včetně abnormalit laboratorních hodnot entekaviru 0,5 mg denně (679 pacientů doposud neužívajících nukleosidy HBeAg pozitivních nebo negativních a léčených po medián doby 53 týdnů), entekaviru 1 mg denně (183 pacientů refrakterních na lamivudin a léčených po medián doby 69 týdnů) a lamivudinu.

Nežádoucí účinky, které je možné alespoň považovat za související s léčbou entekavirem, jsou seřazeny podle jednotlivých orgánů a tělesných funkcí. Jejich frekvence je definována jako velmi časté ($\leq 1/10$); časté ($\leq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\leq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\leq 1/10000$ až $< 1/1000$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<i>Poruchy imunitního systému:</i>	vzácné: anafylaktoidní reakce
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	časté: insomnie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	časté: bolest hlavy, závratě, somnolence
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	časté: zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	časté: zvýšené hladiny aminotransferáz
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	méně časté: vyrážka, alopecie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	časté: únava

Byly hlášeny případy laktátové acidózy často ve spojení s jaterní dekompenzací, další závažné zdravotní stavy nebo lékové projevy (viz bod 4.4).

Léčba trvající déle než 48 týdnů: při pokračující léčbě entekavirem po medián doby 96 týdnů se neobjevily žádné nové bezpečnostní signály.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormality laboratorních hodnot:

Ve studiích u pacientů dosud neléčených nukleosidy byly u 5% zjištěny zvýšené hodnoty ALT na více než 3násobek oproti výchozí hodnotě a u < 1 % byly zjištěny zvýšené hodnoty ALT na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě společně se zvýšením celkového bilirubinu na více než 2násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě. Hodnoty albuminu < 2,5 g/dl se vyskytly u < 1 % pacientů, hodnoty amylázy více než 3násobně vyšší oproti výchozí hodnotě u 2 % pacientů, hodnoty lipázy více než 3násobně vyšší oproti výchozí hodnotě u 11% a počet trombocytů < 50 000/mm³ u < 1 % pacientů.

V klinických studiích u pacientů refrakterních na lamivudin byly u 4 % zjištěny zvýšené hodnoty ALT na více než 3násobek oproti výchozí hodnotě a u < 1 % byly zjištěny zvýšené hodnoty ALT na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě společně se zvýšením celkového bilirubinu na více než 2násobek horního limitu normálního rozmezí (ULN) a na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě. Hodnoty amylázy na více než 3násobek oproti výchozí hodnotě se vyskytly u 2 % pacientů, hodnoty lipázy na více než 3násobek oproti výchozí hodnotě u 18 % a počet trombocytů < 50 000/mm³ u < 1 % pacientů.

Exacerbace v průběhu léčby:

Ve studiích u pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy, se objevily zvýšené hodnoty ALT v průběhu léčby na více než 10násobek horního limitu normálního rozsahu a na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě u 2% pacientů léčených entekavirem oproti 4 % pacientů léčených lamivudinem. Ve studiích s pacienty refrakterními na lamivudin se objevily zvýšené hodnoty ALT v průběhu léčby více než 10násobně vyšší oproti hornímu limitu normálního rozmezí a více než 2násobně vyšší oproti výchozí hodnotě u 2% pacientů léčených entekavirem oproti 11% pacientů léčených lamivudinem. U pacientů léčených entekavirem se zvýšení hodnot ALT objevilo s mediánem doby nástupu 4–5 týdnů a stav se při pokračující léčbě obvykle upravil. Ve většině případů šlo o snížení virové nálože o $\leq 2 \log_{10}/\text{ml}$ před zvýšením hodnot ALT nebo v průběhu tohoto zvýšení. Doporučuje se po dobu léčby pravidelně sledovat hepatální funkce.

Exacerbace po přerušení léčby:

Akutní exacerbace hepatitidy byla hlášena u pacientů, kteří přerušili protivirovou léčbu hepatitidy B včetně terapie entekavirem (viz bod 4.4). Ve studiích s pacienty, kteří doposud neužívali nukleosidy, se při sledování po léčbě objevily zvýšené hodnoty ALT u 6% pacientů léčených entekavirem a u 10% pacientů léčených lamivudinem (více než 10násobně vyšší než horní limit normálního rozmezí a více než 2násobně vyšší oproti referenční hodnotě [minimální výchozí hodnota nebo poslední měření při ukončení podávání léku]). Medián doby nástupu zvýšení hodnot ALT činil u pacientů léčených entekavirem, kteří doposud neužívali nukleosidy, 23–24 týdnů a 86 % (24/28) případů zvýšení hodnot ALT bylo zaznamenáno u HBeAg negativních pacientů. Ve studiích s pacienty refrakterními na lamivudin, jež zahrnovaly pouze omezený počet sledovaných pacientů, se zvýšené hodnoty ALT objevily u 11% pacientů léčených entekavirem a u žádného pacienta léčeného lamivudinem během sledování po léčbě.

V klinických studiích byla léčba entekavirem ukončena, jestliže pacient dosáhl předem specifikovanou odpověď. Při ukončení léčby bez ohledu na odpověď na terapii může být četnost zvýšení hodnot ALT vyšší.

Pediatrická populace

Bezpečnost entekaviru u pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let věku je založena na dvou klinických studiích u pacientů s chronickou HBV infekcí; jedna farmakokinetická studie fáze 2 (studie 028) a jedna studie fáze 3 (studie 189). Tyto studie poskytují zkušenosti se 195 HBeAg- pozitivními pacienty dosud neléčenými nukleosidy léčenými entekavirem s mediánem doby léčby 99 týdnů.

Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů, kteří podstupovali léčbu entekavirem, byly shodné s těmi, které byly pozorovány v klinických studiích entekaviru u dospělých (viz a. Shrnutí bezpečnostního profilu a bod 5.1) s následující výjimkou u pediatrických pacientů:

- velmi časté nežádoucí účinky: neutropenie.

Další zvláštní populace

Zkušenost u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním: bezpečnostní profil entekaviru u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním byl zhodnocen v randomizované otevřené komparativní studii, ve které byl pacientům podáván entekavir 1 mg denně (n = 102) nebo adefovir-dipivoxil 10 mg denně (n = 89) (studie 048). Ve srovnání s nežádoucími účinky zmíněnými v bodě b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků byl u pacientů léčených entekavirem pozorován ještě další nežádoucí účinek (pokles krevního bikarbonátu o 2 %) ve 48. týdnu. Kumulativní výskyt mortality ve studii byl 23 % (23/102), a případy úmrtí souvisely s onemocněním jater, očekávatelně v této populaci. Kumulativní výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) ve studii byl 12 % (12/102). Závažné nežádoucí účinky byly obecně spojeny s jaterním onemocněním s kumulativní frekvencí 69 %. Pacienti s vysokými počátečními hodnotami CTP skóre byli ve vyšším riziku rozvoje závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Abnormality laboratorních hodnot: až do 48. týdne žádný z pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním léčených entekavirem neměl zvýšené hodnoty ALT o více než 10násobek horního limitu normálního rozsahu ani o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě, a 1% pacientů mělo zvýšené hodnoty ALT na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě společně se zvýšením celkového bilirubinu na více než 2násobek horního limitu normálního rozsahu a na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě. Hodnoty albuminu < 2,5 g/dl se vyskytly u 30 % pacientů, hodnoty lipázy více než 3násobně vyšší oproti výchozí hodnotě u 10 % a počet trombocytů < 50 000/mm³ u < 20 % pacientů.

Zkušenosti u pacientů se souběžnou HIV infekcí:

Bezpečnostní profil entekaviru byl u omezeného počtu pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV, kteří byli léčeni v režimu HAART zahrnujícím lamivudin (vysoce aktivní antiretrovirová terapie), podobný bezpečnostnímu profilu pacientů s monoinfekcí HBV (viz bod 4.4).

Pohlaví/věk:

V bezpečnostním profilu entekaviru se v souvislosti s pohlavím (≈ 25% žen v klinických studiích) nebo věkem (≈ 5% pacientů starších 65 let) neobjevil žádný zjevný rozdíl.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním pacientů entekavirem jsou omezené. U zdravých jedinců, kteří užívali do 20 mg/den po dobu 14 dnů a jednorázové dávky do 40 mg, se neobjevily žádné neočekávané nežádoucí reakce. Jestliže dojde k předávkování, pacient musí být sledován kvůli projevům toxicity a v případě potřeby se musí zahájit standardní podpůrná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy.

ATC kód: J05AF10

Mechanismus účinku

Entekavir, nukleosidový analog guanosinu působící proti HBV polymeráze, je účinně fosforylován na aktivní trifosfátovou (TP) formu, která má nitrobuněčný poločas 15 hodin. Kompeticí s přirozeným substrátem deoxyguanosem TP entekavir-TP funkčně inhibuje 3 aktivity virové polymerázy: (1) priming polymerázy HBV, (2) reverzní transkripci negativního vlákna DNA z pregenomové messenger-RNA a (3) syntézu pozitivního vlákna HBV DNA. Entekavir-TP K_i pro polymerázu HBV DNA je 0,0012 μM . Entekavir-TP je slabým inhibitorem buněčných DNA polymeráz α , β a δ s hodnotami K_i 18 až 40 μM . Kromě toho působení vysokých dávek entekaviru nemělo žádné relevantní nežádoucí účinky na syntézu polymerázy γ ani mitochondriální DNA v buňkách HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antivirový účinek

Entekavir inhibuje v lidských buňkách HepG2 infikovaných divokým typem HBV syntézu HBV DNA (snížení o 50 %, EC_{50}) při koncentraci 0,004 μM . Medián hodnoty EC_{50} pro entekavir proti LVDr HBV (rtL180M a rtM204V) byla 0,026 μM (rozsah 0,010 - 0,059 μM). Rekombinantní viry kódující adefovir-rezistentní substituce na rtN236T nebo rtA181V zůstaly na entekavir plně vnímavé.

Analýza inhibiční aktivity entekaviru proti panelu laboratorních a klinických HIV-1 izolátů za použití různých buněk a metod ukázala hodnoty EC_{50} v rozsahu od 0,026 do $> 10 \mu\text{M}$; nižší hodnoty EC_{50} byly pozorovány při použití snížených hladin viru v testu. V buněčné kultuře entekavir v mikromolárních koncentracích selektoval M184I substituci, což potvrzuje inhibiční tlak při vysokých koncentracích entekaviru. HIV varianty obsahující M184V substituci vykazaly ztrátu citlivosti na entekavir (viz bod 4.4).

U kombinovaných testů HBV v buněčné kultuře se abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir ani zidovudin nechovaly antagonisticky vůči anti-HBV účinkům entekaviru v širokém rozsahu koncentrací. U antivirových testů HIV nebyl entekavir v mikromolárních koncentracích antagonistický vůči anti-HIV účinkům v buněčné kultuře těchto šesti NRTI nebo emtricitabinu.

Rezistence v buněčné kultuře

Ve vztahu k divokému typu HBV vykazují LVDr viry obsahující substituce rtM204V a rtL180M v reverzní transkriptáze osminásobně nižší citlivost na entekavir. Inkorporace dalších změn ETVr aminokyselin rtT184, rtS202 nebo rtM250 snižuje citlivost na entekavir v buněčné kultuře. Substituce pozorované v klinických izolátech (rtT184A, C, F, G, I, L, M nebo S; rtS202 C, G nebo I; a/nebo rtM250I, L nebo V) dále snižovaly citlivost na entekavir 16 -741krát ve srovnání s divokým typem viru. Kmeny rezistentní na lamivudin obsahující rtL180M a rtM204V v kombinaci se substitucí aminokyseliny rtA181C vedly k 16 až 122násobnému snížení citlivosti fenotypů na entekavir. ETVr substituce na reziduích rtT184, rtS202 a rtM250 měly pouze mírný vliv na citlivost na entekavir a v nepřítomnosti LVDr substitucí nebyly pozorovány u více než 1000 sekvencovaných vzorků pacientů. Rezistence je zprostředkována redukcí vazby inhibitoru na pozměněnou HBV reverzní transkriptázu a rezistentní HBV vykazují sníženou replikační kapacitu v buněčné kultuře.

Klinická zkušenost:

Prokázaný přínos vychází z histologických, virologických, biochemických a sérologických odpovědí po 48 týdnech léčby v aktivně kontrolovaných klinických studiích, jež zahrnovaly 1 633 dospělých

pacientů s chronickou hepatitidou B s průkazem virové replikace a kompenzovaným jaterním onemocněním. Bezpečnost a účinnost entekaviru byla také hodnocena v aktivně kontrolované klinické studii u 191 pacientů infikovaných HBV s dekompenzovaným jaterním onemocněním a v klinické studii u 68 pacientů koinfikovaných HBV i HIV.

Ve studiích u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním bylo histologické zlepšení definováno jako snížení skóre nekrózy/zánětu podle Knodella o ≤ 2 body oproti výchozí hodnotě bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy. Odpověď pacientů s výchozím skóre fibrózy 4 podle Knodella (cirhóza) byla srovnatelná s celkovou odpovědí u všech měřítek účinnosti (všichni pacienti měli kompenzované jaterní onemocnění). Vysoké výchozí hodnoty Knodellova skóre nekrózy/zánětu (> 10) souvisely s větším histologickým zlepšením u pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy. Výchozí hodnoty ALT ≤ 2 násobek ULN a výchozí hodnoty HBV DNA $\geq 9,0 \log_{10}$ kopií/ml byly spojeny s vyššími stupni virologické odpovědi (48. týden HBV DNA < 400 kopií/ml) u HBeAg pozitivních pacientů dosud neléčených nukleosidy. Bez ohledu na výchozí hodnoty u většiny pacientů došlo k histologické a virologické odpovědi na léčbu.

Zkušenosti u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním, kteří doposud neužívali nukleosidy
Výsledky 48 týdenních randomizovaných, dvojité zaslepených studií srovnávajících entekavir (ETV) s lamivudinem (LVD) u HBeAg pozitivních (022) a HBeAg negativních (027) pacientů jsou uvedeny v následující tabulce.

	Pacienti dosud neléčení nukleosidy			
	HBeAg pozitivní (studie 022)		HBeAg negativní (studie 027)	
	ETV 0,5 mg jednou denně	LVD 100 mg jednou denně	ETV 0,5 mg jednou denně	LVD 100 mg jednou denně
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologické zlepšení ^b	72%*	62%	70%*	61%
Zlepšení skóre fibrózy podle Ishaka	39%	35%	36%	38%
Zhoršení skóre fibrózy podle Ishaka	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Snížení virové nálože (\log_{10} kopií/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedetekovatelná HBV DNA (< 300 kopií/ml podle PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizace ALT (≥ 1 násobek ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Sérokonverze HBeAg	21%	18%		

*p hodnota v porovnání s lamivudinem $< 0,05$

^a pacienti s hodnotitelnou výchozí histologií (výchozí skóre nekrózy/zánětu podle Knodella ≤ 2)

^b primární cílový parametr

^c Roche Cobas Amplicor PCR Assay (LLOQ = 300 kopií/ml)

Zkušenosti u pacientů refrakterních na lamivudin s kompenzovaným jaterním onemocněním:

V randomizované, dvojité zaslepené studii u pacientů s pozitivním HBeAg, kteří byli rezistentní na lamivudin (026), kdy u 85 % pacientů na začátku byla přítomna mutace LVDr, pacienti užívající lamivudin při vstupu do studie buď přešli na entekavir 1 mg jednou denně, a to bez washout období a overlap období (n = 141), nebo pokračovali v léčbě lamivudinem 100 mg jednou denně (n = 145). Výsledky po 48 týdnech jsou uvedeny v následující tabulce.

	Lamivudin-refrakterní
	HBeAg pozitivní (studie 026)

	ETV 1,0 mg jednou denně	LVD 100 mg jednou denně
n	124 ^a	116 ^a
Histologické zlepšení ^b	55%*	28%
Zlepšení skóre fibrózy podle Ishaka	34%*	16%
Zhoršení skóre fibrózy podle Ishaka	11%	26%
n	141	145
Snížení virové nálože (log ₁₀ kopií/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Nedetekovatelná HBV DNA (< 300 kopií/ml podle PCR) ^c	19%*	1%
Normalizace ALT (≥ 1násobek ULN)	61%*	15%
Sérokonverze HBeAg	8%	3%

* p hodnota v porovnání s lamivudinem < 0,05

^a pacienti s hodnotitelnou výchozí histologií (výchozí skóre nekrózy/zánětu podle Knodella ≤ 2)

^b primární cílový parametr

^c Roche Cobas Amplicor PCR Assay (LLOQ = 300 kopií/ml)

Výsledky po 48 týdnech léčby

Léčba byla ukončena, když byla po 48 týdnech nebo v druhém roce léčby dosažena předem stanovená kritéria odpovědi. Jako kritéria odpovědi byla stanovena virologická suprese HBV (HBV DNA < 0,7 mekv/ml podle bDNA) a ztráta HBeAg (u HBeAg pozitivních pacientů) nebo ALT < 1,25krát ULN (u HBeAg negativních pacientů). Pacienti s odpovědí byli sledováni dalších 24 týdnů po ukončení léčby. Pacienti, kteří měli virologickou, ale nikoli sérologickou nebo biochemickou odpověď, pokračovali v léčbě v zaslepeném režimu. Pacientům, kteří neměli virologickou odpověď, byla nabídnuta alternativní léčba.

Pacienti dosud neléčení nukleosidy

HBeAg pozitivní (studie 022): při léčbě entekavirem po dobu až 96 týdnů (n = 354) mělo kumulativní četnost odpovědi 80 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR, 87 % u normalizace ALT, 31 % u sérokonverze HBeAg a 2 % u sérokonverze HBsAg (5 % u ztráty HBsAg). U lamivudinu (n = 355) činila kumulativní četnost odpovědi 39% u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR, 79% u normalizace ALT, 26% u sérokonverze HBeAg a 2% u sérokonverze HBsAg (3% u ztráty HBsAg).

Na konci dávkování mezi pacienty, kteří pokračovali v léčbě po 52 týdnech (medián 96 týdnů), mělo 81 % z 243 léčených entekavirem a 39 % ze 164 léčených lamivudinem HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR, zatímco k normalizaci ALT (≥ 1krát ULN) došlo u 79 % pacientů léčených entekavirem a u 68 % pacientů léčených lamivudinem.

HBeAg negativní (studie 027): při léčbě entekavirem po dobu až 96 týdnů (n = 325) mělo kumulativní četnost odpovědi 94 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a 89 % u normalizace ALT oproti 77 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a 84 % u normalizace ALT u pacientů léčených lamivudinem (n = 313).

Z 26 pacientů léčených entekavirem a 28 pacientů léčených lamivudinem, kteří pokračovali v léčbě po 52 týdnech (medián 96 týdnů), mělo 96 % pacientů léčených entekavirem a 64 % pacientů léčených lamivudinem při ukončení léčby HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR. K normalizaci ALT (≥ 1krát ULN) došlo při ukončení léčby u 27% pacientů léčených entekavirem a 21% pacientů léčených lamivudinem.

U pacientů, kteří splnili kritéria odpovědi definovaná v protokolu, přetrvávala odpověď po dobu 24 týdnů v sledování po léčbě u 75 % (83/111) respondentů léčených entekavirem oproti 73 % (68/93) respondentů léčených lamivudinem ve studii 022 a ve studii 027 u 46 % (131/286) respondentů

léčených entekavirem oproti 31 % (79/253) respondentů léčených lamivudinem. Během 48 týdnů sledování po ukončení léčby došlo ke ztrátě odpovědi u značného počtu HBeAg negativních pacientů.

Výsledky biopsie jater: u 57 pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy z pivotních studií 022 (HBeAg pozitivní) a 027 (HBeAg negativní) a kteří byli dále zařazeni do dlouhodobé navazující studie, byly hodnoceny dlouhodobé výsledky biopsie jater. Dávka entekaviru byla 0,5 mg denně v pivotních studiích (průměrná expozice 85 týdnů) a 1 mg denně v navazující studii (průměrná expozice 177 týdnů), ve které 51 pacientů dostávalo zpočátku lamivudin (medián doby trvání 29 týdnů). Z těchto pacientů 55/57 (96 %) mělo histologické zlepšení, jak bylo předem definováno (viz výše), a 50/57 (88 %) mělo ≤ 1 bodové snížení skóre fibrózy podle Ishaka. Z pacientů, s výchozí hodnotou skóre fibrózy podle Ishaka ≤ 2 , mělo 25/43 (58 %) ≤ 2 bodové snížení. Všichni pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou nebo cirhózou na počátku (Ishak skóre 4, 5 nebo 6) měli ≤ 1 bodové snížení (medián snížení oproti výchozímu stavu byl 1,5 bodu). V čase dlouhodobé biopsie měli všichni pacienti HBV DNA < 300 kopií/ml a 49/57 (86%) pacientů mělo sérové hodnoty ALT ≥ 1 krát ULN. Všechny 57 pacientů zůstalo HBsAg pozitivních.

Lamivudin-refrakterní

HBeAg pozitivní (studie 026): při léčbě entekavirem po dobu až 96 týdnů (n = 141) byla kumulativní četnost odpovědi 30 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a 85 % u normalizace ALT a 17 % u sérokonverze HBeAg.

Ze 77 pacientů, kteří pokračovali v léčbě po 52 týdnech (medián 96 týdnů), mělo 40 % pacientů při ukončení léčby HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a k normalizaci ALT (≥ 1 krát ULN) došlo při ukončení léčby u 81 % pacientů.

Věk/pohlaví

Nebyl žádný patrný rozdíl v účinnosti entekaviru s ohledem na pohlaví ($\approx 25\%$ žen v klinických studiích) nebo věk ($\approx 5\%$ pacientů starších než 65 let).

Dlouhodobá studie s následným sledováním

Studie 080 byla randomizovaná, observační otevřená studie fáze 4 k posouzení dlouhodobých rizik léčby entekavirem (ETV, n = 6 216) nebo jiné standardní léčby nukleosidovými kyselinami HBV (non-ETV) (n = 6 162) po dobu až 10 let u subjektů s chronickou infekcí HBV (CHB). Hlavními hodnocenými událostmi klinického hodnocení byl celkový počet maligních nádorů (kombinovaný počet HCC maligních nádorů a maligních nádorů bez HCC), progresse onemocnění HBV související s játry, maligní nádory bez HCC, HCC, a úmrtí, včetně úmrtí souvisejících s jaterními onemocněními. V této studii nebyl ETV spojen se zvýšeným rizikem výskytu maligních nádorů ve srovnání s použitím léčby bez ETV, podle hodnocení buď kombinovaným koncovým ukazatelem celkových maligních nádorů (ETV n = 331, bez ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8–1,1]) nebo individuálním koncovým ukazatelem maligního nádoru jiného než HCC (ETV n = 95, bez ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82–1,5]). Hlášené události týkající se progresse onemocnění HBV související s játry a HCC byly srovnatelné ve skupinách ETV i bez ETV. Nejčastěji hlášenou malignitou v obou skupinách ETV i bez ETV byl HCC následovaný zhoubnými nádory gastrointestinálního traktu.

Speciální populace

Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním:

Studie 048 zahrnovala 191 pacientů s HBeAg pozitivní nebo negativní chronickou HBV infekcí a projevy jaterní dekompenzace definovanými jako CTP skóre 7 a vyšší. Pacienti užívali entekavir 1 mg jednou denně nebo adefovir-dipivoxil 10 mg jednou denně. Pacienti nebyli dříve léčeni pro HBV nebo byli předléčeni (s vyloučením předchozí léčby entekavirem, adefovir-dipivoxilem, nebo tenofovir-disoproxil-fumarátem). Na počátku měli pacienti průměrnou hodnotu skóre CTP 8,59 a u 26 % z nich bylo stanoveno CTP třídy C. Průměrná výchozí hodnota skóre MELD (Model for End Stage Liver Disease) bylo 16,23. Průměrná hodnota HBV DNA v séru, stanoveno PCR, byla 7,83 log₁₀ kopií/ml a průměrná hodnota ALT v séru byla 100 U/l; 54 % pacientů bylo HBeAg pozitivních a 35 % pacientů mělo substituci LVDr ve výchozím stavu. Entekavir vykázal vyšší účinnost než adefovir-dipivoxil v primárním cílovém parametru účinnosti, kterým byla změna průměrné hodnoty HBV DNA

v séru, stanoveno PCR, ve 24. týdnu ve srovnání s výchozím stavem. Výsledky vybraných cílových parametrů studie v týdnech 24 a 48 jsou uvedeny v tabulce:

	Týden 24		Týden 48	
	ETV 1 mg jednou denně	Adefovir- dipivoxil 10 mg jednou denně	ETV 1 mg jednou denně	Adefovir- dipivoxil 10 mg jednou denně
n	100	91	100	91
HBV DNA^a				
Pod hranicí detekovatelnosti (< 300 kopií/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě (\log_{10} kopií/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stálé nebo zlepšené CTP skóre ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD skóre Průměrná změna oproti výchozí hodnotě ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Ztráta HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizace:^f				
ALT ($\geq 1 \times$ ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin ($\leq 1 \times$ LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin ($\geq 1 \times$ ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinový čas ($\geq 1 \times$ ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopií/ml).

^b NC = F (noncompleter = failure; osoba, která nedokončila studii = selhání léčby), tzn. ukončení léčby před týdnem analýzy, včetně důvodů jako úmrtí, nedostatečná účinnost, nežádoucí účinky, noncompliance / ztráta sledování, se počítají jako selhání (např. HBV DNA ≤ 300 kopií/ml).

^c NC = M (noncompleter = missing; osoba, která nedokončila studii = ztracená).

^d Definované jako pokles nebo žádná změna oproti výchozím hodnotám CTP skóre.

^e Průměrná výchozí hodnota MELD skóre byla 17,1 pro entekavir a 15,3 pro adefovir-dipivoxil.

^f Jmenovatelem jsou pacienti s abnormálními hodnotami na počátku sledování.

* $p < 0.05$

ULN=horní limit normálního rozsahu, LLN=dolní limit normálního rozsahu.

Čas do vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) nebo úmrtí (cokoli nastalo dříve) byl srovnatelný v obou léčených skupinách; kumulativní výskyt mortality byl u pacientů léčených entekavirem 23 % (23/102), resp. 33 % (29/89) u pacientů léčených adefovir-dipivoxilem a kumulativní výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) byl 12 % (12/102), resp.

Z pacientů se substitucemi LVDr na počátku studie bylo pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml 44 % pro entekavir a 20 % pro adefovirem ve 24. týdnu, ve 48. týdnu jich bylo 50 % pro entekavir a 17 % pro adefovir.

HIV/HBV koinfikovaní pacienti, kteří souběžně užívají HAART

Studie 038 zahrnovala 67 pacientů HBeAg pozitivních a 1 pacienta HBeAg negativního, kteří byli koinfikovaní HIV. Pacienti měli stabilně kontrolovaný HIV (HIV RNA < 400 kopií/ml) s relapsem viremie HBV v režimu HAART zahrnujícím lamivudin. Režimy HAART nezahrnovaly emtricitabin nebo tenofovir-disoproxil-fumarát. Na začátku studie měli pacienti léčení entekavirem medián doby před léčbou lamivudinem 4,8 roku a medián počtu CD4 494 buněk/mm³ (pouze 5 subjektů mělo počet

CD4 buněk < 200 buněk/mm³). Pacienti pokračovali ve svém lamivudinovém režimu a byli zařazeni do skupiny, která navíc dostávala entekavir 1 mg jednou denně (n = 51), nebo placebo (n = 17) po dobu 24 týdnů, po které následovalo období dalších 24 týdnů, kdy všichni pacienti dostávali entekavir. Po 24 týdnech bylo snížení virové nálože HBV významně vyšší u entekaviru (-3,65 v porovnání se zvýšením 0,11 log₁₀ kopií/ml). U pacientů, kteří byli původně zařazeni do skupiny léčené entekavirem, bylo snížení HBV DNA po 48 týdnech -4,20 log₁₀ kopií/ml, k normalizaci ALT došlo u 37 % pacientů s abnormálními výchozími hodnotami ALT a u žádného z těchto pacientů nedošlo k sérokonverzi HBeAg.

Pacienti koinfikovaní HIV/HVB, kteří souběžně neužívají HAART:

U pacientů koinfikovaných HIV/HBV, kteří souběžně nedostávali účinnou léčbu HIV, nebyl entekavir hodnocen. U pacientů koinfikovaných

HIV/HBV, kteří dostávali entekavir v monoterapii bez léčby HAART, bylo hlášeno snížení HIV RNA. V některých případech byla pozorována selekce varianty HIV M184V, což má dopad na selekci režimů HAART, které mohou pacienti brát později. Proto se nemá entekavir za těchto podmínek užívat kvůli možnosti vývoje rezistence na léčbu infekce HIV (viz bod 4.4).

Příjemci transplantátů jater

Bezpečnost a účinnost entekaviru v dávce 1 mg jednou denně byla hodnocena v jednoramenné studii u 65 pacientů, kteří prodělali transplantaci jater z důvodu komplikací chronické infekce HBV a kteří měli v době transplantace hladiny HBV DNA <172 IU/ml (přibližně 1000 kopií/ml). Studovanou populaci tvořilo 82 % mužů, 39 % bělochů a 37 % Asiatů, v průměrném věku 49 let; 89 % pacientů bylo v době transplantace onemocnění HBeAg negativních. Z toho 61 pacientů, u kterých se dala hodnotit účinnost, dostávalo entekavir po dobu alespoň 1 měsíce, 60 pacientů rovněž dostávalo imunoglobulin (HBIG) proti hepatitidě B jako součást potransplantační profylaxe. Z těchto 60 pacientů dostávalo 49 léčbu HBIG víc než 6 měsíců. V týdnu 72 po transplantaci neměl žádný z 55 sledovaných případů virologický relaps HBV [definovanou jako HBV DNA ≤50 IU/ml (přibližně 300 kopií/ml)] a ani u zbývajících 6 pacientů nebyl virologický relaps hlášen. Všech 61 pacientů bylo po transplantaci HBsAg negativních, 2 z nich se později stali HBsAg pozitivní navzdory nedetekovatelné hladině HBV DNA (<6 IU/ml). Četnost výskytu a povaha nežádoucích účinků v této studii byly v souladu s tím, co se u pacientů s transplantací jater očekávalo, a v souladu se známým bezpečnostním profilem entekaviru.

Pediatrická populace

Studie 189 je studie o účinnosti a bezpečnosti entekaviru u 180 dětí a dospívajících dosud neléčených nukleosidy ve věku od 2 do < 18 let s HBeAg pozitivní chronickou hepatitidou B, kompenzovaným onemocněním jater a zvýšenou ALT. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, první skupina užívala zaslepenou léčbu entekavirem 0,015 mg/kg až do 0,5 mg/den (N=120) a druhá skupina užívala placebo (N=60). Randomizace byla stratifikována podle věku (2 až 6 let, > 6–12 let, a > 12 až < 18 let). Vstupní demografické údaje a charakteristiky HBV onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny i napříč věkovými skupinami srovnatelné. Při vstupu do studie byla průměrná HBV DNA 8,1 log₁₀ IU/ml a průměrná ALT byla 103 U/l napříč skupinami pacientů v této studii. Výsledky hlavních parametrů účinnosti ve 48. týdnu a 96. týdnu jsou uvedeny v tabulce níže.

	Entekavir		Placebo*
	Týden 48	Týden 96	Týden 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml a sérokonverze HBeAg ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IU/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
Sérokonverze HBeAg ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Normalizace ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IU/ml ^a			
Výchozí HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Výchozí HBV DNA	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

$\leq 8 \log_{10}$ IU/ml			
--------------------------	--	--	--

^a NC = F (pacient s nedokončenou léčbou = selhání)

* Pacienti, kteří byli randomizováni na placebo a kteří nedosáhli sérokonverze HBe v 48. týdnu, byli pro druhý rok trvání studie převedeni do otevřené studie entekaviru; proto jsou dostupná randomizovaná komparativní data jen do 48. týdne.

Zhodnocení pediatrické rezistence je založeno na údajích ze dvou klinických studií (028 a 189) u HBeAG-pozitivních pediatrických pacientů dosud neléčených nukleosidy s chronickou infekcí HBV. Tyto dvě studie obsahují údaje o rezistenci u 183 pacientů léčených a monitorovaných v 1. roce a u 180 pacientů léčených a monitorovaných v 2. roce. Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů s dostupnými vzorky, kteří dosáhli virologického průlomu v 96. týdnu, nebo dosáhli hodnot HBV DNA ≤ 50 IU/ml ve 48. nebo 96. týdnu. Během 2. roku byla genotypová rezistence na ETV zjištěna u 2 pacientů (1,1% kumulativní pravděpodobnost rezistence ve 2. roce).

Klinická rezistence u dospělých:

Pacienti v klinických studiích iniciálně léčení entekavirem v dávce 0,5 mg (dosud neléčení nukleosidy) nebo dávkou 1 mg (refrakterní na lamivudin), u kterých byla v průběhu léčby, v nebo po týdnu 24, měřena PCR HBV DNA, byli monitorováni na rezistenci.

Až do konce 240. týdne ve studiích s pacienty dosud neléčenými nukleosidy, genotypový důkaz ETVr substitucí na rtT184, rtS202 nebo rtM250 byl identifikován u 3 pacientů léčených entekavirem, u 2 z nich došlo k virologickému průlomu (viz tabulka). Tyto substituce byly pozorovány pouze v přítomnosti LVDr substitucí (rtM204V a rtL180M).

Vznikající genotypové rezistence na entekavir až do konce 5. roku, studie pacientů bez předchozí léčby nukleosidy					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 ^a	Rok 4 ^a	Rok 5 ^a
Pacienti léčení a monitorováni na rezistenci ^b	663	278	149	121	108
Pacienti ve specifickém roce se:					
- vznikající genotypové ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotypové ETVr ^c s virologickým průlomem ^d	1	0	1	0	0
Kumulativní pravděpodobnost:					
- vznikající genotypové ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypové ETVr ^c s virologickým průlomem ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Výsledky odrážejí užívání entekaviru v dávce 1 mg u 147 ze 149 pacientů v 3. roce a všechny pacienty v 4. a 5. roce a kombinovanou léčbu entekavir-lamivudin (následovanou dlouhodobou terapií entekavirem) po dobu (medián) 20 týdnů u 130 ze 149 pacientů v 3. roce a po dobu 1 týdne u 1 ze 121 pacientů v 4. roce v navazující studii.

^b Zahrnuje pacienty s alespoň jedním měřením HBV DNA pomocí PCR v anebo po 24. týdnu léčby až do 58. týdne (1. rok), po 58. týdnu až do 102. týdne (2. rok), anebo po 102. týdnu až do 156. týdne (3. rok), po 156. týdnu až do 204. týdne (4. rok) nebo po 204. týdnu až do 252. týdne (5. rok).

^c Pacienti měli také LVDr substituce.

^d $\leq 1 \log_{10}$ zvýšení nad nejnižší hodnotu u HBV DNA podle PCR, potvrzeno následnými měřeními nebo na konci otevřeného časového bodu.

ETVr substituce (kromě LVDr substitucí rtM204V/I \pm rtL180M) byly pozorovány na začátku sledování v izolátech u 10/187 (5%) pacientů refrakterních na lamivudin léčených entekavirem a monitorovaných na rezistenci, což naznačuje, že předchozí léčba lamivudinem může selektovat tyto substituce vedoucí k rezistenci a že v malém počtu mohou existovat před léčbou entekavirem. Až do konce 240. týdne došlo k virologickému průlomu ($\leq 1 \log_{10}$ zvýšení nad nejnižší hodnotu) u 3 z 10 pacientů. Vznikající rezistenci na entekavir ve studiích s pacienty rezistentními k lamivudinu až do konce 240. týdne shrnuje tabulka.

Genotypové rezistence na entekavir až do konce 5. roku, studie s pacienty refrakterními na léčbu lamivudinem					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 ^a	Rok 4 ^a	Rok 5 ^a
Pacienti léčeni a monitorováni na rezistenci ^b	187	146	80	52	33
Pacienti ve specifickém roce se:					
- vznikající genotypové ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotypové ETVr s virologickým průlomem ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulativní pravděpodobnost:					
- vznikající genotypové ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotypové ETVr ^c s virologickým průlomem ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Výsledky se týkají užívání kombinované léčby entekavir-lamivudin (po kterém následovala dlouhodobá terapie entekavirem) pro medián 13 týdnů u 48 z 80 pacientů v 3. roce, medián 38 týdnů u 10 z 52 pacientů ve 4. roce a pro medián 16 týdnů u 1 z 33 pacientů v 5. roce v navazující studii.

^b Zahrnuje pacienty s alespoň jedním měřením HBV DNA pomocí PCR v anebo po 24. týdnu léčby až do 58. týdne (1. rok), po 58. týdnu až do 102. týdne (2. rok), anebo po 102. týdnu až do 156. týdne (3. rok), po 156. týdnu až do 204. týdne (4. rok) nebo po 204. týdnu až do 252. týdne (5. rok).

^c Pacienti měli také LVDr substituce.

^d $\leq 1 \log_{10}$ zvýšení nad nejnižší hodnotu u HBV DNA podle PCR, potvrzeno následnými měřeními nebo na konci otevřeného časového bodu.

^e ETVr vyskytující ve kterémkoliv roce; virologický průlom v daném roce.

Mezi pacienty refrakterními na lamivudin s výchozí hodnotou HBV DNA $< 10^7 \log_{10}$ kopií/ml dosáhlo 64 % (9/14) HBV DNA < 300 kopií/ml ve 48. týdnu. Těchto 14 pacientů mělo nižší míru genotypové rezistence na entekavir (kumulativní pravděpodobnost 18,8% během 5 let sledování) než v celé studované populaci (viz tabulka). Pacienti refrakterní na lamivudin, kteří dosáhli HBV DNA $< 10^4 \log_{10}$ kopií/ml podle PCR ve 24. týdnu, měli také nižší výskyt rezistence než ti, kteří toho nedosáhli (5letá kumulativní pravděpodobnost 17,6 % [n = 50] versus 60,5 % [n = 135]).

Integrovaná analýza klinických studií fáze 2 a 3: Ze 17 klinických studií fáze 2 a 3 byla v integrované analýze údajů rezistence na entekavir po schválení registrace zjištěna po dobu léčby entekavirem vznikající rezistence na entekavir související se substitucí rtA181C u 5 z 1 461 pacientů. Tato substituce byla detekovaná pouze v přítomnosti rezistence na lamivudin související se substitucemi rtL180M a rtM204V.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Entekavir se rychle vstřebává, přičemž vrcholové koncentrace v plazmě dosahuje mezi 0,5–1,5 hodinou. Absolutní biologická dostupnost nebyla stanovena. Podle vylučování léčivého přípravku v nezměněné formě v moči byla biologická dostupnost odhadnuta na minimálně 70%. Po opakovaných dávkách v rozsahu od 0,1 mg do 1 mg dochází ke zvýšení C_{max} a hodnot AUC úměrně dávce. Ustálený stav je dosažen za 6–10 dnů při dávkování jednou denně s ≈ 2 násobnou kumulací. C_{max} a C_{min} v ustáleném stavu činí 4,2, respektive 0,3 ng/ml u dávky 0,5 mg a 8,2, respektive 0,5 ng/ml u dávky 1 mg. Tablety a perorální roztok byly bioekvivalentní u zdravých subjektů; obě formy jsou tedy vzájemně zaměnitelné.

Při podávání 0,5 mg entekaviru se standardní stravou s vysokým obsahem tuků (945 kcal, 54,6 g tuků) nebo nízkotučnou stravou (379 kcal, 8,2 g tuků) bylo zpoždění absorpce minimální (1–1,5 hodiny po jídle oproti 0,75 hodiny nalačno), snížení C_{max} činilo 44–46 % a snížení AUC 18–20 %. Nižší hodnoty

C_{max} a AUC při užívání s jídlem nejsou u pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy, považovány za klinicky významné, ale mohly by ovlivnit účinnost u pacientů refrakterních na lamivudin (viz bod 4.2).

Distribuce

Odhadovaný objem distribuce je u entekaviru vyšší než celkový objem vody v organismu. Vazba na lidské sérové bílkoviny *in vitro* činí $\approx 13\%$.

Biotransformace

Entekavir není substrátem, inhibitorem ani induktorem enzymového systému CYP450. Po podání ^{14}C -entekaviru nebyly pozorovány žádné oxidační ani acetylované metabolity a bylo zjištěno jen menší množství metabolitů fáze II, konjugátů glukoronidů a sulfátů.

Eliminace

Entekavir se vylučuje převážně ledvinami, přičemž v moči je při stabilním stavu zjištěno zhruba 75% dávky účinné látky v nezměněné podobě. Renální clearance nezávisí na dávce a pohybuje se od 360 do 471 ml/min, což naznačuje, že entekavir prochází jak glomerulární filtrací, tak i tubulární sekrecí. Po dosažení vrcholové hladiny se koncentrace entekaviru v plazmě snižuje biexponenciálně s terminálním eliminačním poločasem ≈ 128 –149 hodin. Pozorovaný index kumulace účinné látky je u dávkování jednou denně $\gg 2$ násobný, což ukazuje na efektivní poločas kumulace přibližně 24 hodin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické parametry u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater byly podobné jako u pacientů s normální funkcí jater.

Porucha funkce ledvin

Clearance entekaviru klesá s klesající clearance kreatininu. Při hemodialýze v délce 4 hodin bylo odstraněno $\approx 13\%$ dávky a 0,3 % bylo odstraněno pomocí CAPD. Farmakokinetika entekaviru po jednorázové dávce 1 mg u pacientů (bez chronické infekce virem hepatitidy B) je uvedena v následující tabulce:

	Výchozí clearance kreatininu (ml/min)					
	Normální funkce ledvin > 80 (n = 6)	Lehká porucha > 50; ≥ 80 (n = 6)	Středně těžká porucha 30-50 (n = 6)	Těžká porucha 20– <30 (n = 6)	Těžká porucha léčená hemodialýzou (n = 6)	Těžká porucha léčená CAPD (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	–	–
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Po transplantaci jater

Expozice entekaviru u příjemců transplantátů jater infikovaných HBV byla při stabilní dávce cyklosporinu A nebo takrolimu (n = 9) » 2násobná v porovnání se zdravými subjekty s normální funkcí ledvin. Změněná renální funkce přispívá u těchto pacientů k vyšší expozici entekaviru (viz bod 4.4).

Pohlaví

AUC byla o 14% vyšší u žen než u mužů, a to v důsledku rozdílů v renální funkci a tělesné hmotnosti. Po úpravě podle rozdílů v clearance kreatininu a tělesné hmotnosti nebyl mezi mužskými a ženskými subjekty zjištěn žádný rozdíl v expozici.

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku entekaviru byl hodnocen podle srovnání starších jedinců ve věku od 65 do 83 let (průměrný věk žen byl 69 let, průměrný věk mužů 74 let) s mladými subjekty ve věku od 20 do 40 let (průměrný věk žen byl 29 let, průměrný věk mužů 25 let). AUC byla u starších subjektů o 29% vyšší než u mladých subjektů, a to zejména z důvodu rozdílů v renální funkci a tělesné hmotnosti. Po úpravě podle rozdílů v clearance kreatininu a tělesné hmotnosti měly starší subjekty AUC o 12,5% vyšší než mladé subjekty. Populační farmakokinetická analýza zahrnující pacienty ve věku od 16 do 75 let neidentifikovala věk jako faktor významně ovlivňující farmakokinetiku entekaviru.

Etnická příslušnost:

Populační farmakokinetická analýza neidentifikovala etnickou příslušnost jako faktor významně ovlivňující farmakokinetiku entekaviru. Závěry lze však činit pouze pro bělochy a Asiaty, protože v ostatních kategoriích bylo jen velmi málo subjektů.

Pediatrická populace

Byla hodnocena farmakokinetika entekaviru v ustáleném stavu (studie 028) u 24 pediatrických subjektů dosud neléčených nukleosidy HBeAg-pozitivních pediatrických subjektů ve věku od 2 do < 18 let s kompenzovaným onemocněním jater již dříve léčených lamivudinem. Expozice entekaviru u pacientů dosud neléčených nukleosidy a léčených jednou denně dávkou entekaviru 0,015 mg/kg až do maximální dávky 0,5 mg byla podobná expozici dosažené u dospělých léčených jednou denně v dávce 0,5 mg. Hodnoty C_{max} , AUC (024) a C_{min} pro tyto subjekty byly 6,31 ng/ml a 18,33 ng h/ml a 0,28 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při toxikologických studiích opakovaného podávání na psech byl pozorován reverzibilní perivaskulární zánět v centrálním nervovém systému, u nějž dávky s nulovým účinkem odpovídaly expozici 19krát a 10krát vyšší než u lidí (při dávce 0,5 mg, respektive 1 mg). Toto zjištění nebylo pozorováno ve studiích s opakovaným podáváním na jiných druzích včetně opic, jimž byl entekavir podáván denně po dobu 1 roku při expozici ≤ 100 krát vyšší než u lidí.

Při reprodukčních toxikologických studiích, při nichž byl zvířatům podáván entekavir po dobu až 4 týdnů, nebyly pozorovány známky snížené fertility u potkaních samic nebo samic při vysokých expozicích. Testikulární změny (semiferózní tubulární degenerace) byly patrné při toxikologických studiích opakovaného podávání na hlodavcích a psech při expozicích ≤ 26 krát vyšších než u lidí. V jednoleté studii na opicích nebyly zjištěny žádné změny varlat.

U březích potkanů a králíků, jimž byl podán entekavir, hladiny s nulovým efektem na embryotoxicitu nebo mateřskou toxicitu odpovídaly expozicím ≤ 21 krát vyšším než u lidí. U potkanů byla při vysoké expozici pozorována mateřská toxicita, embryofetální toxicita (resorpce), nižší tělesná hmotnost plodu,

malformace ocasu a obratlů, snížená osifikace (obratle, hrudní kost a články prstů) a nadbytečné lumbální obratle a žebra. U králíků byla při vysoké expozici pozorována embryofetální toxicita (resorpce), snížená osifikace (jazylka) a vyšší incidence 13. žebra. Při peri-postnatální studii na potkanech nebyly na mláďatech pozorovány žádné nežádoucí účinky. V samostatné studii, při níž byl entekavir podáván březím a kojícím potkanům v dávce 10 mg/kg, byla prokázána jak fetální expozice entekaviru, tak i jeho vylučování do mateřského mléka. U mláďat potkanů byl podáván entekavir 4. až 80. den po narození a byla zjištěna mírně snížená akustická úleková reakce v období zotavování (110. - 114. den po narození), ale ne v průběhu podávání přípravku v daném období, a to s AUC hodnotami ≤ 92 krát vyššími než u lidí užívajících 0,5 mg dávku nebo u dětí s ekvivalentní dávkou. Vzhledem k rozpětí dané expozice je význam tohoto zjištění pravděpodobně klinicky nevýznamný.

Při Amesově mikrobiálním testu mutagenity, testu genových mutací savčích buněk a transformačním testu s embryonálními buňkami syrského křečka nebyly zjištěny žádné známky genotoxicity. Také mikronukleární studie a studie oprav DNA na potkanech byla negativní. Entekavir byl při koncentracích značně vyšších, než jsou koncentrace dosahované klinicky, klastogenní pro lidské lymfocytové kultury.

Dvouleté studie kancerogenity: u myších samců byla při expozicích ≤ 4 a ≤ 2 krát vyšších než u lidí při dávce 0,5 mg, respektive 1 mg pozorována vyšší incidence tumorů plic. Vzniku tumoru předcházela proliferace pneumocytů v plicích, která nebyla pozorována u potkanů, psů ani opic, což naznačuje, že hlavní faktor při vzniku tumoru plic u myší je pravděpodobně druhově specifický. Vyšší incidence jiných tumorů včetně mozkových gliomů u potkaních samců a samic, karcinomů jater u myších samců, benigních vaskulárních tumorů u myších samic a adenomů jater a karcinomů u potkaních samic byly pozorovány pouze při vysoké celoživotní expozici. Nebylo však možné přesně stanovit hladiny s nulovým účinkem. Prediktivita těchto zjištění pro lidi není známa. Pro klinická data, viz bod 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Krosopovidon

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Oxid titaničitý (E171)

Hypromelosa

Makrogol 400

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC blistry s hliníkovou fólií obsahující 30 potahovaných tablet.

Perforované jednodávkové OPA/Al/PVC blistry s hliníkovou fólií obsahující 30 x 1 nebo 90 x 1 potahovaných tablet.

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem obsahující 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 21. června 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irsko

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom –2900
Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety
entecavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum
0,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaných tablet
90 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

entecavir mylan 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety
entecavirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety
entecavirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety
entecavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum
0,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

entecavir mylan 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety
entecavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum
0,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety
entecavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající 1 mg entecavirum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
30 x 1 potahovaných tablet
90 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

entecavir mylan 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety
entecavirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety
entecavirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety
entecavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající 1 mg entecavirum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

entecavir mylan 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety
entecavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající 1 mg entecavirum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety entecavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Entecavir Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Entecavir Mylan užívat
3. Jak se přípravek Entecavir Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Entecavir Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Entecavir Mylan a k čemu se používá

Přípravek Entecavir Mylan, tablety je protivirový lék, který se používá k léčbě chronické (vleklé) infekce virem hepatitidy B (zánětu jater typu B, HBV) u dospělých. Přípravek Entecavir Mylan se může použít u osob, jejichž játra jsou poškozena, ale stále fungují dostatečně (kompenzované jaterní onemocnění), a u osob, jejichž játra jsou poškozena a jejich funkce není dostatečná (dekompenzované jaterní onemocnění).

Entecavir Mylan tablety se také používají k léčbě chronické (vleklé) HBV infekce u dětí a dospívajících ve věku od 2 let až do 18 let. Přípravek Entecavir Mylan se může použít u dětí, jejichž játra jsou poškozena, ale stále dostatečně fungují (kompenzované jaterní onemocnění).

Infekce virem hepatitidy B může vést k poškození jater. Přípravek Entecavir Mylan snižuje množství viru ve Vašem těle a zlepšuje stav jater.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Entecavir Mylan užívat

Neužívejte přípravek Entecavir Mylan

- **jestliže jste alergický(á)** na entekavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Entecavir Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- **jestliže jste někdy měl(a) potíže s ledvinami**, sdělte to svému lékaři. Je to důležité, protože přípravek Entecavir Mylan se z těla vylučuje ledvinami a může být potřeba upravit Vaši dávku nebo dávkovací režim.
- **nepřestávejte užívat Entecavir Mylan bez porady s lékařem**, protože Vaše onemocnění by se mohlo po přerušení léčby zhoršit. Až bude léčba přípravkem Entecavir Mylan ukončena, Váš lékař Vás bude i nadále po několik měsíců sledovat a provádět krevní testy.

- **proberte se svým lékařem, zda Vaše játra pracují dostatečně**, a pokud ne, jaký to může mít vliv na léčbu přípravkem Entecavir Mylan.
- **jestliže jste současně infikován(a) virem HIV** (virus lidské imunitní nedostatečnosti), řekněte to svému lékaři. Přípravek Entecavir Mylan neužívejte k léčbě hepatitidy B, pokud současně neužíváte léky na léčbu HIV, protože účinnost léčby HIV by v budoucnosti mohla být snížena. Přípravek Entecavir Mylan neléčí infekci HIV.
- **užívání přípravku Entecavir Mylan neznamená, že nemůžete virem hepatitidy B (HBV) nakazit jiné lidi** při sexuálním styku nebo tělesnými tekutinami (včetně kontaminace krví). Je proto důležité dodržovat příslušná opatření, aby se ostatní od vás nenakazili virem HBV. Osoby, jimž hrozí riziko nákazy virem HBV, se mohou chránit očkováním.
- **přípravek Entecavir Mylan patří do skupiny léků, které mohou způsobit laktátovou acidózu** (nadbytek kyseliny mléčné v krvi) a zvětšení jater. Příznaky, jako jsou pocit na zvracení, zvracení a bolest břicha, mohou ukazovat na rozvoj laktátové acidózy. Tento vzácný, ale závažný nežádoucí účinek je v některých případech smrtelný. Laktátová acidóza se vyskytuje častěji u žen, zejména pokud mají nadváhu. Váš lékař Vás bude po dobu užívání přípravku Entecavir Mylan pravidelně sledovat.
- **jestliže jste již někdy podstoupil(a) léčbu chronické hepatitidy B**, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Děti a dospívající

Přípravek Entecavir Mylan nemají užívat děti mladší než 2 roky nebo děti s tělesnou hmotností méně než 10 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Entecavir Mylan

Další léčivé přípravky a přípravek Baraclude Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Entecavir Mylan s jídlem a pitím

Ve většině případů můžete užívat přípravek Entecavir Mylan s jídlem nebo bez jídla. Nicméně jestliže jste byl(a) v minulosti léčen(a) lékem obsahujícím léčivou látku lamivudin, je třeba zvážit následující. Byla-li Vám změněna léčba na přípravek Entecavir Mylan, protože léčba lamivudinem nebyla úspěšná, musíte užívat Entecavir Mylan jednou denně na lačný žaludek. Je-li Vaše onemocnění jater ve velmi pokročilém stádiu, budete instruován(a) lékařem, abyste užíval(a) přípravek Entecavir Mylan nalačno. Nalačno znamená alespoň 2 hodiny po jídle anebo nejméně 2 hodiny před dalším jídlem.

Děti a dospívající (od 2 do 18 let věku) mohou užívat přípravek Entecavir Mylan s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství, kojení a plodnost

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo těhotenství plánujete. Nebylo prokázáno, že je bezpečné užívat přípravek Entecavir Mylan během těhotenství. Pokud Vám to výslovně nedoporučil Váš lékař, přípravek Entecavir Mylan se během těhotenství nesmí užívat. Je důležité, aby ženy v plodném věku, které jsou léčeny přípravkem Entecavir Mylan, používaly účinný způsob antikoncepce, aby nedošlo k otěhotnění.

Po dobu léčby přípravkem Entecavir Mylan nekojte své dítě. Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Není známo, zda se entekavir, léčivá látka v přípravku Entecavir Mylan, vylučuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Závratě, únava a spavost jsou časté nežádoucí účinky, které mohou zhoršit vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Máte-li jakékoli obavy, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Entecavir Mylan obsahuje laktosu

Tento lék obsahuje laktosu. Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Entecavir Mylan užívá

Ne všichni pacienti potřebují užívat stejnou dávku přípravku Entecavir Mylan.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

U dospělých je doporučená dávka přípravku 0,5 mg nebo 1 mg jednou denně perorálně (ústy).

Vaše dávka závisí na:

- tom, zda jste byl(a) léčen(a) na infekci HBV již dříve a jaké léky jste užíval(a).
- zda máte problémy s ledvinami. Lékař vám může předepsat nižší dávku anebo vám doporučí, abyste ji užíval(a) méně často než jednou denně.
- na stavu vašich jater.

U dětí a dospívajících (od 2 až do 18 let věku) rozhodne lékař Vašeho dítěte o správné dávce na základě tělesné hmotnosti Vašeho dítěte. Děti s tělesnou hmotností alespoň 32,6 kg mohou užívat 0,5mg tablety jednou denně nebo je k dispozici entekavir ve formě perorálního roztoku. Pro pacienty s tělesnou hmotností od 10 kg do 32,5 kg se doporučuje entekavir ve formě perorálního roztoku. Všechny dávky je třeba užívat jednou denně perorálně (ústy). Neexistují žádná doporučení pro entekavir u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností méně než 10 kg.

U dětí a dospívajících (od 2 až do 18 let věku), jsou k dispozici Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety nebo entekavir ve formě perorálního roztoku. Ošetřující dětský lékař rozhodne o správné dávce na základě tělesné hmotnosti.

Váš lékař vám doporučí, jaká dávka je pro vás vhodná.

Vždy užívejte takovou dávku, kterou vám doporučil lékař, aby byla zajištěna plná účinnost léku a aby se omezil rozvoj rezistence na léčbu. Užívejte přípravek Entecavir Mylan po dobu, kterou Vám určil Váš lékař. Váš lékař vám řekne, zdali a kdy máte ukončit léčbu.

Někteří pacienti musejí užívat přípravek Entecavir Mylan nalačno (viz **Přípravek Entecavir Mylan s jídlem a pitím v bodě 2**). Jestliže Vás lékař instruoval, abyste užíval(a) přípravek Entecavir Mylan nalačno, znamená to alespoň 2 hodiny po jídle a nejméně 2 hodiny před dalším jídlem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Entecavir Mylan, než jste měl(a)

Okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Entecavir Mylan

Je důležité, abyste nevynechal(a) žádnou dávku. Jestliže vynecháte dávku přípravku Entecavir Mylan, užijte ji co nejdříve a potom se vraťte ke svému pravidelnému rozvrhu užívání. Je-li již téměř čas na další dávku, vynechanou dávku neužívejte. Počkejte a vezměte si další dávku v pravidelnou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Nepřestávejte užívat přípravek Entecavir Mylan bez doporučení lékaře

U některých lidí se po přerušení užívání entekaviru objeví příznaky velmi vážného zánětu jater. Neprodleně informujte svého lékaře o jakýchkoli změnách příznaků, které zaznamenáte po ukončení léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pacienti léčení přípravkem Entecavir Mylan hlásili tyto nežádoucí účinky:

Dospělí

- časté (u alespoň 1 ze 100 pacientů): bolest hlavy, nespavost, nadměrná únava, závratě, spavost, zvracení, průjem, pocit na zvracení, dyspepsie (zažívací potíže) a zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
- méně časté (u alespoň 1 pacienta z 1000): vyrážka, vypadávání vlasů.
- vzácné (u alespoň 1 pacienta z 10000): těžká alergická reakce.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky, které se vyskytují u dětí a dospívajících, jsou podobné těm, které se vyskytují u dospělých, jak je popsáno výše s následujícím rozdílem:

Velmi časté (nejméně 1 z 10 pacientů): nízké počty neutrofilů (druh bílých krvinek, které jsou důležité v boji proti infekci).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Entecavir Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce, blistru nebo krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entecavir Mylan obsahuje

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety

Léčivou látkou je entecavirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum 0,5 mg.

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety

Léčivou látkou je entecavirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum monohydricum odpovídající entecavirum 1 mg.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, krospovidon, monohydrát laktosy (viz bod 2, „Přípravek Entecavir Mylan obsahuje laktosu“), magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety: oxid titaničitý (E171), hypromelosa, makrogol, polysorbát 80.

Jak přípravek Entecavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Entecavir Mylan 0,5 mg potahované tablety

Potahované tablety (tablety) jsou bílé kulaté bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami. Na jedné straně je vyraženo „M“ a na druhé „EA“.

Entecavir Mylan 1 mg potahované tablety

Potahované tablety (tablety) jsou bílé kulaté bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami. Na jedné straně je vyraženo „M“ a na druhé „EB“.

Entecavir Mylan potahované tablety jsou dodávány v blistrech obsahujících 30 tablet, v perforovaných blistrech obsahujících 30 x 1 nebo 90 x 1 tabletu a v lahvičkách obsahujících 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

DUBLIN

Irsko

Výrobce

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories

Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate

Grange Road, Dublin 13

Irsko

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,

Komárom –2900

Maďarsko

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,

Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel.: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

EestiBGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.