

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete
Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entekavir Mylan 0.5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 0,5 mg entekavira.

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 1 mg entekavira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Entekavir Mylan 0.5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 62,5 mg hidrata laktoze.

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg hidrata laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Entekavir Mylan 0.5 mg filmom obložene tablete

Bijela, filmom obložena bikonveksna okrugla tableta s ukošenim rubom s utisnutom oznakom „M ”na jednoj strani i „EA ”na drugoj strani tablete. Promjer: približno 6,8 mm.

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

Bijela, filmom obložena bikonveksna okrugla tableta s ukošenim rubom s utisnutom oznakom „M ”na jednoj strani i „EB ”na drugoj strani tablete. Promjer: približno 8,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Entekavir Mylan je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa B (HBV) (vidjeti dio 5.1) u odraslih s:

- kompenziranom bolešću jetre i dokazanom aktivnom replikacijom virusa, konstantno povišenim razinama alanin aminotransferaze (ALT) u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom.
- dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.4)

Ova se indikacija temelji, kako za kompenziranu, tako i za dekompenziranu bolest jetre, na podacima iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s HBeAg pozitivnom i HBeAg negativnom HBV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida. Za bolesnike s hepatitisom B refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1.

Entekavir Mylan je indiciran i za liječenje kronične HBV infekcije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina s kompenziranom bolešću jetre, koji prethodno nisu bili liječeni analozima nukleozida i koji imaju dokazanu aktivnu replikaciju virusa i konstantno povišene vrijednosti ALT-a u serumu ili histološki dokazanu umjerenu do tešku upalu i/ili fibrozu. Kod odluke o započinjanju liječenja pedijatrijskih bolesnika, vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju kronične infekcije hepatitisom B.

Entekavir Mylan dostupan je samo u obliku filmom obloženih tableta od 0,5 i 1 mg. Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, ili za koje je preporučeno smanjivanje doze, mogu biti dostupni drugi lijekovi koji sadrže entekavir koji imaju prikladnije formulacije.

Doziranje

Kompenzirana bolest jetre

Bolesnici prethodno neliječeni analozima nukleozida

Preporučena doza za odrasle je 0,5 mg jednom dnevno s hranom ili bez nje.

Bolesnici s bolešću refrakternom na liječenje lamivudinom (tj. s dokazanom viremijom za vrijeme liječenja lamivudinom ili prisutnim mutacijama za rezistenciju na lamivudin [LVDr]) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Preporučena doza za odrasle je 1 mg jednom dnevno, a mora se uzeti na prazan želudac (više od 2 sata prije i više od 2 sata poslije obroka) (vidjeti dio 5.2). Ako su prisutne LVDr mutacije, treba razmotriti i dati prednost kombiniranoj uporabi entekavira s drugim antivirusnim lijekom (koji ne dijeli križnu rezistenciju bilo s lamivudinom bilo s entekavirom) naspram monoterapije entekavirom (vidjeti dio 4.4.).

Dekompenzirana bolest jetre

Preporučena doza za odrasle bolesnike s dekompenziranom bolešću jetre je 1 mg jednom dnevno, a mora se uzeti na prazan želudac (više od 2 sata prije i više od 2 sata poslije obroka) (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s hepatitisom B refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Trajanje terapije

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja mora se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih odraslih bolesnika, liječenje se mora primjenjivati barem do 12 mjeseci nakon postizanja HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i nestanak HBV DNK s prisutnim anti-HBe na dva uzastopna mjerenja u uzorcima seruma u razmaku od najmanje 3-6 mjeseci) ili do HBs serokonverzije ili gubitka djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).
- Kod HBeAg negativnih odraslih bolesnika, liječenje se mora primjenjivati barem do HBs serokonverzije ili dokazanog gubitka djelotvornosti. Kod produljenog liječenja koje traje više od 2 godine, preporučuju se redoviti pregledi kako bi se potvrdilo da je nastavak odabrane terapije i dalje prikladan za bolesnika.

Ne preporučuje se prekid liječenja kod bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre ili cirozom.

Pedijatrijska populacija

Za primjereno doziranje u pedijatrijskoj populaciji dostupne su Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete dok za doze niže od 0,5 mg može biti dostupna oralna otopina.

Odluku o liječenju pedijatrijskih bolesnika treba donijeti nakon što se pažljivo razmotre individualne potrebe bolesnika i uzimajući u obzir važeće smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući vrijednosti početnih histoloških parametara. Koristi dugoročne virološke supresije tijekom

kontinuirane terapije moraju se odvagovati u odnosu na rizik dugotrajnog liječenja, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B.

Vrijednosti ALT-a u serumu moraju biti konstantno povišene najmanje 6 mjeseci prije liječenja pedijatrijskih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre zbog HBeAg pozitivnog kroničnog hepatitisa B; a najmanje 12 mjeseci u bolesnika s HBeAg negativnom bolešću.

Pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine od najmanje 32,6 kg treba primijeniti dnevnu dozu od jedne tablete od 0,5 mg, s hranom ili bez nje. Za bolesnike tjelesne težine manje od 32,6 kg treba primijeniti oralnu otopinu.

Trajanje liječenja kod pedijatrijskih bolesnika

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. U skladu s važećim smjernicama pedijatrijske prakse, prekid liječenja može se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih pedijatrijskih bolesnika liječenje treba primjenjivati najmanje 12 mjeseci nakon postizanja nemjerljivih razina HBV DNK i HBeAg serokonverzije (nestanak HBeAg i detekcija anti-HBe protutijela u dva uzastopna uzorka seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 mjeseci) ili do HBs serokonverzije ili do gubitka djelotvornosti. Razine ALT-a i HBV DNK u serumu treba redovito pratiti nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).
- Kod HBeAg negativnih pedijatrijskih bolesnika liječenje treba primjenjivati do HBs serokonverzije ili do znakova gubitka djelotvornosti.

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitivana.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi. Dozu treba prilagoditi sukladno funkciji bubrega bolesnika (vidjeti preporuke za doze kod oštećenja funkcije bubrega i dio 5.2).

Spol i rasa

Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola ili rase.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens entekavira smanjuje se sa smanjenjem klirensa kreatinina (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se prilagoditi dozu bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (KAPD). Preporučuje se smanjiti dnevnu dozu pomoću oralne otopine. Kao druga mogućnost, u slučaju da oralna otopina nije dostupna, doza se može prilagoditi povećavanjem vremenskog razmaka između doza, kako je prikazano u tablici. Predložene modifikacije doze temelje se na ekstrapolaciji ograničenih podataka i njihova sigurnost i učinkovitost nije klinički ispitana. Stoga se virološki odgovor mora pažljivo pratiti.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza entekavira*	
	Bolesnici prethodno neliječeni analogizima nukleozida	Bolest refrakтерна na lamivudin ili dekompenzirana bolest jetre
≤ 50	0,5 mg jednom dnevno	1 mg jednom dnevno
30 - 49	0,25 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svakih 48 sati	0,5 mg jednom dnevno
10 - 29	0,15 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svaka 72 sata	0,3 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svakih 48 sati
<10 Hemodijaliza ili KAPD**	0,05 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svakih 5-7 dana	0,1 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svaka 72 sata

* Za doze < 0,5 mg preporučuje se oralna otopina entekavira.

** Na dane hemodijalize, entekavir primijeniti nakon hemodijalize.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Entekavir Mylan se uzima peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se prilagoditi dozu kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Predložene modifikacije doze temelje se na ekstrapolaciji ograničenih podataka i njihova sigurnost i učinkovitost nije klinički ispitana. Stoga se virološki odgovor mora pažljivo pratiti.

Egzacerbacije hepatitisa

Spontane egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte i obilježene prolaznim povišenjima ALT-a u serumu. Nakon početne antivirusne terapije, u nekih se bolesnika serumska ALT može povisiti kako se serumske razine HBV DNK snizuju (vidjeti dio 4.8). Među bolesnicima koji se liječe entekavirom, egzacerbacije su nastupile s medijanom od 4-5 tjedana. U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, ova povišenja ALT-a u serumu općenito nisu popraćena povišenjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom mogu imati povećani rizik od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa pa se stoga moraju pomno pratiti tijekom terapije.

Akutna egzacerbacija hepatitisa B prijavljena je i u bolesnika koji su prekinuli terapiju hepatitisa B (vidjeti dio 4.2). Egzacerbacije nakon prestanka liječenja obično su povezane s porastom HBV DNK, a većina se čini samoograničavajućima. Međutim, prijavljene su i teške egzacerbacije, uključujući smrtno slučajeve.

Kod bolesnika liječenih entekavirom prethodno neliječenih analogizima nukleozida, egzacerbacije nakon prestanka liječenja nastupile su nakon medijana od 23-24 tjedna, a većina je bila prijavljena u

HBeAg negativnih bolesnika (vidjeti dio 4.8). Funkciju jetre treba pratiti u redovitim razmacima, uz praćenje kliničke slike i laboratorijskih nalaza, tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prekida terapije hepatitisa B. Ukoliko je prikladno, možda bude potrebno ponovno nastaviti s terapijom hepatitisa B.

Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre

U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, osobito u onih s bolešću kategoriziranom po Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikaciji kao bolest klase C, opažena je viša stopa ozbiljnih jetrenih nuspojava (bez obzira na uzrok) u usporedbi sa stopama u bolesnika s kompenziranom funkcijom jetre. Također, bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre mogu imati viši rizik od laktacidoze i specifičnih bubrenih štetnih događaja, kao što je hepatorenalni sindrom. Stoga se klinički i laboratorijski parametri u ove populacije bolesnika moraju pomno pratiti (vidjeti također dijelove 4.8 i 5.1).

Laktacidoza i teška hepatomegalija sa steatozom

S primjenom analoga nukleozida prijavljene su pojave laktacidoze (u odsutnosti hipoksemije), ponekad sa smrtnim ishodom i obično povezane s teškom hepatomegalijom i jetrenom steatozom. Kako je entekavir analog nukleozida, ovaj se rizik ne može isključiti. Liječenje analogima nukleozida treba prekinuti kad nastupi brzo povišenje razina aminotransferaza, progresivna hepatomegalija ili metabolička acidoza/laktacidoza nepoznatog uzroka. Dobročudni digestivni simptomi, poput mučnine, povraćanja i boli u truhu, mogu ukazivati na razvoj laktacidoze. Teški slučajevi, ponekad sa smrtnim ishodom, bili su povezani s pankreatitisom, zatajenjem jetre/jetrenom steatozom, zatajenjem bubrega i višim razinama laktata u serumu. Nužan je oprez kad se analozi nukleozida propisuju bolesnicima (osobito pretilim ženama) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim poznatim faktorom rizika za bolest jetre. Ove bolesnike treba pomno pratiti.

Da bi se povišenja aminotransferaza koja su odgovor na liječenje razlikovala od povišenja koja bi mogla biti povezana s laktacidozom, liječnici moraju potvrditi da su promjene ALT-a povezane s poboljšanjem drugih laboratorijskih pokazatelja kroničnog hepatitisa B.

Rezistencija i posebne mjere opreza kod bolesnika refrakternih na lamivudin

Mutacije HBV polimeraze koje kodiraju supstitucije zaslužne za rezistenciju na lamivudin mogu dovesti do posljedičnog nastanka sekundarnih supstitucija, uključujući onih povezanih s rezistencijom na entekavir (ETVr). U malog postotka bolesnika refrakternih na lamivudin, ETVr supstitucije na ostacima rtT184, rtS202 ili rtM250 bile su prisutne od početka. Bolesnici s HBV-om rezistentnim na lamivudin imaju viši rizik od razvoja posljedične rezistencije na entekavir nego bolesnici bez rezistencije na lamivudin. Kumulativna vjerojatnost pojave genotipske rezistencije na entekavir u ispitivanjima rezistencije na lamivudin iznosila je 6% nakon 1 godine, 15% nakon 2 godine, 36% nakon 3 godine, 47% nakon 4 godine i 51% nakon 5 godina liječenja. Virološki odgovor mora se često pratiti u populacije refrakterne na lamivudin i potrebno je provesti odgovarajuće ispitivanje rezistencije. U bolesnika sa suboptimalnim virološkim odgovorom nakon 24 tjedna liječenja entekavirom potrebno je razmotriti modifikaciju liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Prilikom započinjanja terapije u bolesnika s dokumentiranom HBV-rezistencijom na lamivudin, treba razmotriti i dati prednost kombiniranoj uporabi entekavira s drugim antivirusnim lijekom (koji ne dijeli križnu rezistenciju bilo s lamivudinom bilo s entekavirom) naspram monoterapije entekavirom.

HBV koji je već otprije rezistentan na lamivudin povezan je s povećanim rizikom od posljedične rezistencije na entekavir bez obzira na stupanj bolesti jetre; u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, virološki proboj može biti povezan s ozbiljnim kliničkim komplikacijama podležće bolesti jetre. Stoga u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre i HBV-om rezistentnim na lamivudin treba razmotriti primjenu entekavira u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekom (kod kojeg ne postoji križna rezistencija na lamivudin ili entekavir) kao bolji izbor od monoterapije entekavirom.

Pedijatrijska populacija

Primijećena je niža stopa virološkog odgovora (HBV DNK < 50 IU/ml) u pedijatrijskih bolesnika čija je početna vrijednost HBV DNK bila $\leq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (vidjeti dio 5.1). Entekavir se u tih bolesnika smije primijeniti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za dijete (npr. od rezistencije). Budući da u nekih pedijatrijskih bolesnika može biti potrebno dugotrajno ili čak doživotno liječenje kroničnog aktivnog hepatitisa B, treba razmotriti utjecaj entekavira na buduće mogućnosti liječenja.

Primatelji transplantata jetre

Kod primatelja transplantata jetre koji primaju ciklosporin ili takrolimus treba pažljivo procijeniti funkciju bubrega prije i tijekom terapije entekavirom (vidjeti dio 5.2).

Istodobna infekcija hepatitisom C ili D

Nema podataka o djelotvornosti entekavira u bolesnika koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa C ili D.

Bolesnici istodobno inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV) i HBV-om koji istodobno ne primaju antiretrovirusnu terapiju

Entekavir se nije ispitivao u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali učinkovitu terapiju za HIV. Razvoj rezistencije HIV- a opažen je kad se entekavir primjenjivao za liječenje kroničnog hepatitisa B u bolesnika s HIV- infekcijom koji nisu primali visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (HAART) (vidjeti dio 5.1). Stoga se terapija entekavirom ne smije primjenjivati u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om koji ne primaju HAART. Entekavir se nije ispitivao za liječenje HIV-infekcije i ne preporučuje se za tu primjenu.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji istodobno primaju antiretrovirusnu terapiju

Entekavir se ispita u 68 odraslih osoba s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om koji su primali HAART koji sadrži lamivudin (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka o djelotvornosti entekavira kod HBeAg-negativnih bolesnika istodobno inficiranih HIV-om. Postoje samo ograničeni podaci o bolesnicima istodobno inficiranima HIV-om koji imaju nizak broj CD4 stanica (< 200 stanica/mm³).

Općenito

Bolesnicima treba objasniti kako nije dokazano da terapija entekavirom smanjuje rizik od prijenosa HBV-a i da je stoga i dalje nužno primjenjivati odgovarajuće mjere opreza.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kako se entekavir najvećim dijelom eliminira bubrezima (vidjeti dio 5.2), istodobna primjena lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju može povećati koncentraciju jednog ili drugog lijeka u serumu. Nisu ispitani učinci istodobne primjene entekavira s lijekovima koji se izlučuju bubrezima ili utječu na funkciju bubrega, osim lamivudina, adefovirdipivoksila i tenofovirdizoproksilfumarata. Bolesnike treba pomno pratiti zbog nuspojava kad se entekavir istodobno primjenjuje s takvim lijekovima.

Nisu opažene farmakokinetičke interakcije između entekavira i lamivudina, adefovira ili tenofovira.

Entekavir nije supstrat, induktor niti inhibitor enzima citokroma P450 (CYP450) (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da će između entekavira i drugih djelatnih tvari nastupiti interakcije posredovane CYP450.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

S obzirom na to da nisu poznati mogući rizici za razvoj fetusa, žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni entekavira u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost entekavira pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Entekavir Mylan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to stvarno nije neophodno. Nema podataka o učinku entekavira na prijenos HBV-a s majke na novorođeno dijete. Stoga je potrebno poduzeti odgovarajuće postupke kako bi se spriječio neonatalni prijenos HBV-a.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se entekavir u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se entekavir izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Rizik za dojenčad ne može se isključiti. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Entekavir Mylan.

Plodnost

Toksikološka ispitivanja na životinjama kojima se primjenjivao entekavir nisu pokazala da dolazi do oštećenja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Omaglica, umor i somnolencija česte su nuspojave koje mogu narušiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, najčešće nuspojave bilo koje težine kod kojih je postojala barem mogućnost da su povezane s entekavirom bile su glavobolja (9%), umor (6%), omaglica (4%) i mučnina (3%). Također su prijavljene egzacerbacije hepatitisa tijekom i nakon prekida terapije entekavirom (vidjeti dio 4.4 i c. *Opis odabranih nuspojava*).

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava temelji se na iskustvu iz razdoblja praćenja lijeka nakon stavljanja u promet i četiri klinička ispitivanja u kojima je 1720 bolesnika s kroničnom infekcijom hepatitisom B i kompenziranom bolešću jetre primalo dvostruko slijepo liječenje entekavirom (n = 862) ili lamivudinom (n = 858) u trajanju do 107 tjedana (vidjeti dio 5.1). U tim su ispitivanjima entekavir u dozi od 0,5 mg dnevno (679 HBeAg pozitivnih ili negativnih bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida primalo je entekavir u medijanu od 53 tjedna), entekavir u dozi od 1 mg dnevno

(183 bolesnika refrakternih na lamivudin primalo je entekavir u medijanu od 69 tjedana) i lamivudin imali usporedive profile sigurnosti primjene, uključujući i abnormalnosti laboratorijskih nalaza.

Nuspojave za koje se smatralo da postoji barem mogućnost da su povezane s liječenjem entekavirom navedene su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost se definira kao vrlo često ($\leq 1/10$); često ($\leq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\leq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\leq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene padajućim slijedom prema ozbiljnosti.

<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	rijetko: anafilaktoidna reakcija
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	često: nesаница
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	često: glavobolja, omaglica, somnolencija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	često: povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	često: povišene transaminaze
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	manje često: osip, alopecija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	često: umor

Prijavljeni su slučajevi laktacidoze, često povezani s dekompenzacijom jetre, drugim ozbiljnim zdravstvenim stanjima ili izlaganjem nekom lijeku (vidjeti dio 4.4).

Liječenje u trajanju duljem od 48 tjedana: tijekom nastavka liječenja entekavirom u medijanu trajanja od 96 tjedana nisu se pokazali nikakvi novi sigurnosni signali.

Opis odabranih nuspojava

Abnormalnosti laboratorijskih nalaza

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida, 5% je imalo povišen ALT > 3 puta iznad početne vrijednosti, a < 1% imalo je povišenja ALT-a > 2 dva puta iznad početne vrijednosti zajedno s ukupnim bilirubinom povišenim > 2 puta iznad gornje granice normale (GGN) i > 2 puta iznad početne vrijednosti. Razine albumina < 2,5 g/dl bile su prisutne u < 1% bolesnika, razine amilaze > 3 puta iznad početne vrijednosti bile su prisutne u 2%, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti pronašle su se u 11%, a trombociti < 50 000/mm³ u < 1% bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika refrakternih na lamivudin, 4% bolesnika imalo je povišenja ALT-a > 3 puta iznad početne vrijednosti, a < 1% je imalo povišen ALT > 2 puta iznad početne vrijednosti zajedno s ukupnim bilirubinom > 2 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti. Razine amilaze > 3 puta iznad početne vrijednosti javile su se u 2% bolesnika, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti u 18% i trombociti < 50 000/mm³ u < 1% bolesnika.

Egzacerbacije tijekom liječenja

U ispitivanjima u bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida, ALT koji se tijekom liječenja povisio > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početnih vrijednosti javio se u 2% bolesnika liječenih entekavirom naspram 4% bolesnika liječenih lamivudinom. U ispitivanjima u bolesnika refrakternih na lamivudin, ALT koji se za vrijeme liječenja povisio > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početnih vrijednosti javio se u 2% bolesnika liječenih entekavirom i 11% bolesnika liječenih lamivudinom. Među bolesnicima liječenima entekavirom, povišenja ALT-a tijekom liječenja nastupila su nakon medijana od 4-5 tjedana i općenito se povukla s nastavkom liječenja, a u većini su slučajeva bila povezana sa smanjenjem virusnog opterećenja od $\leq 2 \log_{10}/\text{ml}$, koje je prethodilo ili koincidiralo s povišenjem ALT-a. Preporučuje se povremeno pratiti funkciju jetre tijekom liječenja.

Egzacerbacije nakon prekida liječenja

Akutne egzacerbacije hepatitisa prijavljene su u bolesnika koji su prekinuli terapiju protiv virusa hepatitisa B, uključujući terapiju entekavirom (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima u bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida, 6% bolesnika liječenih entekavirom i 10% bolesnika liječenih lamivudinom imalo je povišenja ALT-a (> 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad referentne vrijednosti [minimalno od početne vrijednosti ili posljednjeg mjerenja na kraju doziranja]) tijekom praćenja nakon prestanka liječenja. Među bolesnicima liječenima entekavirom prethodno neliječenima analogima nukleozida, povišenja ALT-a nastupila su nakon medijana od 23-24 tjedna, a u 86% (24/28) slučajeva povišenje ALT-a nastupilo je u HBeAg negativnih bolesnika. U ispitivanjima u bolesnika s hepatitisom refrakternim na lamivudin, kad se pratio samo ograničen broj bolesnika, povišenja ALT-a tijekom praćenja nakon liječenja nastupila su u 11% bolesnika liječenih entekavirom i niti u jednog bolesnika liječenog lamivudinom.

U kliničkim se ispitivanjima liječenje entekavirom prekidalo ukoliko su bolesnici postigli unaprijed određeni odgovor. Ako se liječenje prekine bez obzira na odgovor na liječenje, stopa povišenja ALT-a nakon liječenja može biti viša.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost entekavira u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina temelji se na dvama kliničkim ispitivanjima u ispitanika s kroničnom HBV infekcijom koja; jednom farmakokinetičkom ispitivanju faze 2 (ispitivanje 028) i jednom ispitivanju faze 3 (ispitivanje 189). Ova su ispitivanja pružila iskustvo liječenja entekavirom tijekom medijana od 99 tjedana u 195 HBeAg pozitivnih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida. Nuspojave primijećene u pedijatrijskih ispitanika koji su primili liječenje entekavirom bile su sukladne onima primijećenima u kliničkim ispitivanjima entekavira u odraslih (vidjeti Sažetak profila sigurnosti i dio 5.1) uz sljedeću iznimku u pedijatrijskih bolesnika:

- vrlo česte nuspojave: neutropenija.

Druge posebne populacije

Iskustvo u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre: profil sigurnosti entekavira u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre procijenio se u randomiziranom usporednom ispitivanju otvorenog tipa u kojem su bolesnici liječeni entekavirom u dozi od 1 mg/dan ($n = 102$) ili adefovir dipivoksilom u dozi od 10 mg/dan ($n = 89$) (ispitivanje 048). U odnosu na nuspojave navedene u dijelu b. Tablični prikaz nuspojava, opažena je jedna dodatna nuspojava [sniženje bikarbonata u krvi (2%)] u bolesnika liječenih entekavirom do 48. tjedna. Kumulativna stopa smrtnosti tijekom ispitivanja bila je 23% (23/102), a uzroci smrti općenito su bili povezani s jetrom, kao što se i očekivalo u ovoj populaciji. Kumulativna stopa hepatocelularnog karcinoma (HCC) tijekom ispitivanja bila je 12% (12/102). Ozbiljni štetni događaji općenito su bili povezani s jetrom, uz kumulativnu učestalost za vrijeme ispitivanja od 69%. Bolesnici s velikim brojem bodova prema CTP indeksu na početku ispitivanja imali su veći rizik od razvoja ozbiljnih štetnih događaja (vidjeti dio 4.4).

Abnormalnosti laboratorijskih nalaza: do 48. tjedna niti jedan od bolesnika liječenih entekavirom s dekompenziranom bolešću jetre nije imao povišenja ALT > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti, a 1% bolesnika imao je povišenja ALT > 2 puta iznad početne vrijednosti s ukupnim bilirubinom > 2 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti. Razine albumina $< 2,5$ g/dl izmjerene su u 30% bolesnika, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti u 10% i trombociti $< 50\ 000/\text{mm}^3$ u 20% bolesnika.

Iskustvo u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om

Profil sigurnosti entekavira u ograničenog broja bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om koji su primali HAART režim koji sadrži lamivudin (visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju), bio je sličan profilu sigurnosti entekavira u bolesnika inficiranih samo HBV-om (vidjeti dio 4.4).

Spol/dob

Nije bilo vidljive razlike u profilu sigurnosti entekavira s obzirom na spol (≈25% žena u kliničkim ispitivanjima) ili dob (≈5% bolesnika u dobi od > 65 godina).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno iskustvo s prijavljenim predoziranje entekavirom u bolesnika. Zdravi ispitanici koji su primali do 20 mg/dan do 14 dana i jednokratne doze do 40 mg nisu imali neočekivane nuspojave. U slučaju predoziranja, bolesnika treba pratiti zbog znakova toksičnosti i po potrebi primijeniti standardno potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sustavnu primjenu, nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze.

ATK oznaka: J05AF10

Mehanizam djelovanja

Entekavir, nukleozidni analog gvanozina koji je aktivan protiv HBV polimeraze, učinkovito se fosforilira do aktivnog trifosfatnog (TP) oblika s unutarstaničnim poluvijekom od 15 sati. Nadmetanjem s prirodnim supstratom deoksigvanozinom TP, entekavir-TP funkcionalno inhibira 3 aktivnosti virusne polimeraze: (1) pripremanje HBV polimeraze, (2) reverznu transkripciju negativnog lanca DNK iz pregenomske glasnike RNK i (3) sintezu pozitivnog lanca HBV DNK. K_i entekavira-TP za HBV DNK polimerazu je 0,0012 μM . Entekavir-TP slabi je inhibitor staničnih DNK polimeraza α , β i δ s vrijednostima K_i od 18 do 40 μM . Uz to, visoke izloženosti entekaviru nisu imale nuspojave na γ polimerazu ili sintezu mitohondrijske DNK u HepG2 stanicama ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antivirusna aktivnost

Entekavir je inhibirao sintezu HBV DNK (50%-tno smanjenje, EC_{50}) pri koncentraciji od 0,004 μM u ljudskim HepG2 stanicama transficiranim divljim tipom HBV-a. Medijan vrijednosti EC_{50} za entekavir protiv LVD_r HBV (rtL180M i rtM204V) bio je 0,026 μM (raspon 0,010-0,059 μM). Rekombinantni virusi sa supstitucijama koje kodiraju rezistenciju prema adefoviru na rtN236T ili na rtA181V ostali su potpuno osjetljivi na entekavir.

Analiza inhibicijske aktivnosti entekavira protiv panela laboratorijskih i kliničkih izolata HIV-1 u raznim vrstama stanica i raznim uvjetima testiranja pokazala je da se vrijednosti EC_{50} kreću od 0,026 do > 10 μM ; niže vrijednosti EC_{50} bile su opažene kad su se u testu koristile manje razine virusa. U kulturi stanica, postojala je selekcija M184I supstitucije pri mikromolarnim koncentracijama entekavira, što se potvrdilo inhibicijskim pritiskom pri visokim koncentracijama entekavira. Pokazalo se da varijante HIV-a, koje sadrže M184V supstituciju, gube osjetljivost na entekavir (vidjeti dio 4.4).

U kombiniranim ispitivanjima HBV-a na kulturama stanica, abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir ili zidovudin nisu imali antagonističku aktivnost na anti-HBV aktivnost entekavira u širokom rasponu koncentracija. U antivirusnim testovima HIV-a, entekavir u mikromolarnim koncentracijama nije imao antagonističku aktivnost na anti-HIV aktivnost u kulturi stanica ovih šest NRTI ili emtricitabina.

Rezistencija u staničnim kulturama

U odnosu na divlji tip HBV-a, LVDr virusi čija reverzna transkriptaza sadrži supstitucije rtM204V i rtL180M imaju 8 puta smanjenu osjetljivost na entekavir. Ugrađivanjem dodatnih promjena ETVr aminokiselina rtT184, rtS202 ili rtM250 smanjuje se osjetljivost na entekavir u staničnoj kulturi. Supstitucije opažene u kliničkim izolatima (rtT184A, C, F, G, I, L, M ili S; rtS202 C, G ili I; i/ili rtM250I, L ili V) dodatno su smanjile njihovu osjetljivost na entekavir 16 do 741 puta u usporedbi s divljim tipom virusa. Kod sojeva rezistentnih na lamivudin koji sadrže supstitucije rtL180M i rtM204V u kombinaciji s aminokiselinskom supstitucijom rtA181C opaženo je smanjenje fenotipske osjetljivosti na entekavir za 16 - 122 puta. ETVr supstitucije na ostacima rtT184, rtS202 i rtM250 same imaju samo skroman učinak na osjetljivost na entekavir i nisu bile opažene u odsutnosti LVDr supstitucija u sekvencioniranim uzorcima iz više od 1000 bolesnika. Rezistencija je posredovana smanjenim vezanjem inhibitora za promijenjenu HBV reverznu transkriptazu, a rezistentni HBV pokazuje smanjeni kapacitet umnažanja u staničnoj kulturi.

Kliničko iskustvo

Korist od liječenja pokazala se na temelju histoloških, viroloških, biokemijskih i seroloških odgovora nakon 48 tjedana liječenja u aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima 1633 odrasla bolesnika s infekcijom kroničnim hepatitisom B, dokazom umnažanja virusa i kompenziranom bolešću jetre. Sigurnost i djelotvornost entekavira provjerile su se i u aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 191 bolesniku inficiranom HBV-om s dekompenziranom bolešću jetre i u kliničkom ispitivanju sa 68 bolesnika istodobno inficiranih HBV-om i HIV-om.

U ispitivanjima u bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, histološko poboljšanje definiralo se kao smanjenje za ≤ 2 boda na Knodellovom indeksu nekroze i upale u odnosu na početnu vrijednost, bez pogoršanja Knodellovog indeksa fibroze. Odgovori bolesnika koji su na početku imali 4 boda prema Knodellovom indeksu fibroze (ciroza) mogli su se usporediti s ukupnim odgovorima u svim mjerama ishoda djelotvornosti (svi su bolesnici imali kompenziranu bolest jetre). Visoki početni Knodellov indeks nekroze i upale (> 10) bio je povezan s većim histološkim poboljšanjem kod bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida. Početne razine ALT ≤ 2 puta iznad GGN i početne vrijednosti HBV DNK $\geq 9,0 \log_{10}$ kopija/ml bile su povezane s višim stopama virološkog odgovora (48. tjedna HBV DNK < 400 kopija/ml) u HBeAg pozitivnih bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida. Bez obzira na početne značajke, većina bolesnika pokazala je histološke i virološke odgovore na liječenje.

Iskustvo u bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida s kompenziranom bolešću jetre

Rezultati u 48. tjednu randomiziranih, dvostruko slijepih ispitivanja u kojima se uspoređivao entekavir (ETV) s lamivudinom (LVD) u HBeAg pozitivnih (022) i HBeAg negativnih (027) bolesnika prikazani su u sljedećoj tablici.

	Prethodno neliječeni analozima nukleozida			
	HBeAg pozitivni (ispitivanje 022)		HBeAg negativni (ispitivanje 027)	
	ETV 0,5 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno	ETV 0,5 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histološko poboljšanje ^b	72%*	62%	70%*	61%
Poboljšanje prema Ishakovom indeksu fibroze	39%	35%	36%	38%
Pogoršanje prema Ishakovom indeksu fibroze	8%	10%	12%	15%

	Prethodno neliječeni analogizama nukleozida			
	HBeAg pozitivni (ispitivanje 022)		HBeAg negativni (ispitivanje 027)	
	ETV 0,5 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno	ETV 0,5 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno
n	354	355	325	313
Smanjenje virusnog opterećenja (log ₁₀ kopija/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNK nemjerljiva (< 300 kopija/ml pomoću PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizacija ALT (≥ 1 puta GGN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serokonverzija	21%	18%		

*p vrijednost naspram lamivudina < 0,05

^a bolesnici s ocjenjivim histološkim nalazom na početku ispitivanja (početni Knodellov indeks nekroze i upale ≤ 2)

^b primarni ishod

^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopija/ml)

Iskustvo u bolesnika refrakternih na lamivudin s kompenziranom bolešću jetre

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u HBeAg pozitivnih bolesnika refrakternih na lamivudin (026), od kojih je 85% bolesnika na početku imalo LVD_r mutacije, bolesnici koji su primali lamivudin pri ulasku u ispitivanje prebačeni su na entekavir u dozi od 1 mg jednom dnevno, bez razdoblja ispiranja i razdoblja preklapanja (n = 141), ili su nastavili uzimati lamivudin u dozi od 100 mg jednom dnevno (n = 145). Rezultati u 48. tjednu prikazani su u sljedećoj tablici.

	Refrakterni na lamivudin	
	HBeAg pozitivni (ispitivanje 026)	
	ETV 1,0 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno
n	124 ^a	116 ^a
Histološko poboljšanje ^b	55%*	28%
Poboljšanje prema Ishakovom indeksu fibroze	34%*	16%
Pogoršanje prema Ishakovom indeksu fibroze	11%	26%
n	141	145
Smanjenje virusnog opterećenja (log ₁₀ kopija/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNK nemjerljiva (< 300 kopija/ml pomoću PCR) ^c	19%*	1%
Normalizacija ALT (≥ 1 puta GGN)	61%*	15%
HBeAg serokonverzija	8%	3%

* p vrijednost naspram lamivudina < 0,05

^a bolesnici s ocjenjivim histološkim nalazom na početku ispitivanja (početni Knodellov indeks nekroze i upale ≤ 2)

^b primarni ishod.

^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopija/ml)

Rezultati nakon 48 tjedana liječenja

Liječenje je bilo prekinuto kad se odgovor prema unaprijed određenim kriterijima postigao u 48. tjednu ili tijekom druge godine liječenja. Kriteriji za odgovor bili su virološka supresija HBV (HBV DNK < 0,7 MEq/ml prema bDNK) i nestanak HBeAg (u HBeAg pozitivnih bolesnika) ili ALT < 1,25 puta iznad GGN (u HBeAg negativnih bolesnika). Bolesnici s odgovorom praćeni su još dodatna 24 tjedna bez liječenja. Bolesnici čiji je terapijski odgovor zadovoljio virološke, ali ne i serološke ili biokemijske kriterije odgovora, nastavili su sa slijepim liječenjem. Bolesnicima koji nisu imali virološki odgovor ponuđeno je alternativno liječenje.

Prethodno neliječeni analozima nukleozida

HBeAg pozitivni (ispitivanje 022): kumulativne stope odgovora na liječenje entekavirom u trajanju do 96 tjedana (n = 354) bile su 80% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, 87% za normalizaciju ALT, 31% za HBeAg serokonverziju i 2% za HBsAg serokonverziju (5% za nestanak HBsAg). Kumulativne stope odgovora na liječenje lamivudinom (n = 355) bile su 39% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, 79% za normalizaciju ALT, 26% za HBeAg serokonverziju i 2% za HBsAg serokonverziju (3% za nestanak HBsAg).

Na kraju doziranja, među bolesnicima koji su nastavili liječenje nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 81% od 243 bolesnika liječenih entekavirom i 39% od 164 bolesnika liječenih lamivudinom imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, dok je normalizacija ALT-a (≥ 1 puta iznad GGN) nastupila u 79% bolesnika liječenih entekavirom i 68% liječenih lamivudinom.

HBeAg negativni (ispitivanje 027): liječenje entekavirom u trajanju do 96 tjedana (n = 325) rezultiralo je kumulativnim stopama odgovora od 94% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om i 89% za normalizaciju ALT-a, naspram kumulativne stope odgovora na liječenje lamivudinom (n = 313) od 77% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om i 84% za normalizaciju ALT-a.

Za 26 bolesnika liječenih entekavirom i 28 bolesnika liječenih lamivudinom koji su nastavili liječenje nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 96% bolesnika liječenih entekavirom i 64% bolesnika liječenih lamivudinom imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om na kraju doziranja. Normalizacija ALT-a (≥ 1 puta iznad GGN) nastupila je u 27% bolesnika liječenih entekavirom i 21% bolesnika liječenih lamivudinom na kraju doziranja.

Za bolesnike koji su zadovoljili kriterije odgovora definirane protokolom ispitivanja, odgovor se održao tijekom cijelog razdoblja praćenja od 24 tjedna nakon završetka liječenja u 75% (83/111) bolesnika s odgovorom na entekavir naspram 73% (68/93) bolesnika s odgovorom na lamivudin u ispitivanju 022 te 46% (131/286) bolesnika s odgovorom na entekavir naspram 31% (79/253) bolesnika s odgovorom na lamivudin u ispitivanju 027. Odgovor je do kraja 48. tjedna praćenja nakon liječenja izgubio znatan broj HBeAg negativnih bolesnika.

Rezultati biopsije jetre: 57 bolesnika iz ključnih ispitivanja 022 (HBeAg pozitivni) i 027 (HBeAg negativni), koja su se provela u bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida, bilo je uključeno u dugotrajno rotacijsko ispitivanje da bi se procijenio dugotrajni ishod na temelju histoloških nalaza jetre. Doza entekavira u ključnim ispitivanjima bila je 0,5 mg dnevno (srednja vrijednost izloženosti: 85 tjedana), a u rotacijskom ispitivanju 1 mg dnevno (srednja vrijednost izloženosti: 177 tjedana); 51 bolesnik u rotacijskom ispitivanju na početku je primao i lamivudin (medijan trajanja 29 tjedana). Od ovih 57 bolesnika, 55 (96%) je imalo histološko poboljšanje kako je prethodno definirano (vidjeti gore), a 50 (88%) je imalo smanjenje fibroze za ≤ 1 boda prema Ishakovom indeksu fibroze. Među bolesnicima s početnom vrijednošću fibroze ≤ 2 prema Ishakovom indeksu, 25/43 (58%) je imalo smanjenje ≤ 2 boda. Svi (10/10) bolesnici s uznapredovalom fibrozom ili cirozom na početku ispitivanja (stupanj fibroze 4, 5 ili 6 prema Ishakovom indeksu) imali su smanjenje za ≤ 1 boda (medijan smanjenja u odnosu na početnu vrijednost bio je 1,5 boda). U vrijeme biopsije jetre, svi su bolesnici imali HBV DNK < 300 kopija/ml, a 49/57 (86%) imalo je serumsku ALT ≥ 1 puta iznad GGN. Svih 57 bolesnika ostalo je pozitivno na HBsAg.

Refrakterni na lamivudin

HBeAg pozitivni (ispitivanje 026): liječenje entekavirom u trajanju do 96 tjedana (n = 141) rezultiralo je kumulativnim stopama odgovora od 30% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, 85% za normalizaciju ALT-a i 17% za HBeAg serokonverziju.

Od 77 bolesnika koji su nastavili liječenje entekavirom nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 40% imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, a 81% je imalo normalizaciju ALT-a (≥ 1 puta iznad GGN) na kraju doziranja.

Dob/spol

Nije bilo vidljive razlike u djelotvornosti entekavira na temelju spola ($\approx 25\%$ žena u kliničkim ispitivanjima) ili dobi ($\approx 5\%$ bolesnika u dobi od > 65 godina).

Ispitivanje radi dugoročnog praćenja

Ispitivanje 080 bilo je randomizirano, opservacijsko, otvoreno ispitivanje faze 4 provedeno kako bi se ocijenili dugoročni rizici liječenja entekavirom (ETV, n=6216) ili drugim standardnim analogima nukleozida za liječenje HBV infekcije (terapije koje nisu sadržavale ETV, n=6162) tijekom razdoblja do 10 godina u ispitanika s kroničnom HBV infekcijom. Glavni klinički ishodi koji su se ocjenjivali u ovom ispitivanju bili su ukupne zloćudne novotvorine (objedinjeni slučajevi hepatocelularnog karcinoma (HCC) i zloćudnih novotvorina osim HCC-a), progresija hepatitisa B povezana s jetrom, zloćudne novotvorine osim HCC-a, HCC i smrtni slučajevi, uključujući one povezane s bolešću jetre. U ovom ispitivanju ETV nije bio povezan s povećanim rizikom od zloćudnih novotvorina u usporedbi s terapijama koje nisu sadržavale ETV, što je ocijenjeno ili na temelju objedinjene mjere ishoda koja je uključivala ukupne zloćudne novotvorine (n=331 za ETV, n=337 za terapije koje nisu sadržavale ETV; HR=0,93 [0,8 - 1,1]) ili na temelju pojedinačne mjere ishoda koja je uključivala zloćudne novotvorine osim HCC-a (n=95 za ETV, n=81 za terapije koje nisu sadržavale ETV; HR=1,1 [0,82 - 1,5]). Broj prijavljenih događaja progresije hepatitisa B povezane s jetrom i HCC-a bio je usporediv u skupini koja je primala ETV i u onoj liječenoj terapijama koje nisu sadržavale ETV. U objema je skupinama najčešće prijavljena zloćudna bolest bio HCC, a zatim zloćudne bolesti probavnog sustava.

Posebne populacije

Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre

U ispitivanju 048, 191 bolesnik s HBeAg pozitivnom ili negativnom kroničnom HBV infekcijom i dokazanom dekompenzacijom jetre, koja se definirala kao CTP indeks 7 ili viši, primao je entekavir u dozi od 1 mg jednom dnevno ili adefovir dipivoksil u dozi od 10 mg jednom dnevno. Bolesnici prethodno ili nisu ili jesu bili liječeni zbog HBV-a (isključujući prethodno liječenje entekavirom, adefovir dipivoksilom ili tenofovir disoproksil fumaratom). Na početku ispitivanja bolesnici su imali srednju vrijednost CTP indeksa od 8,59 bodova i 26% bolesnika imalo je CTP klasu C. Srednja vrijednost broja bodova prema MELD ljestvici (engl. Model for End Stage Liver Disease –model završne faze bolesti jetre) na početku ispitivanja bila je 16,23 boda. Srednja vrijednost HBV DNK u serumu mjereno PCR-om bila je 7,83 log₁₀ kopija/ml, srednja vrijednost ALT-a u serumu bila je 100 U/l; 54% bolesnika bilo je HBeAg pozitivno, a 35% bolesnika imalo je LVDr supstitucije na početku ispitivanja. Entekavir se pokazao superiornim adefovir dipivoksilu na primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti za srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost serumske HBV DNK mjerene PCR-om u 24. tjednu. Rezultati za odabrane mjere ishoda ispitivanja u 24. i 48. tjednu prikazane su u sljedećoj tablici.

	24. tjedan		48. tjedan	
	ETV 1 mg jednom dnevno	Adefovir dipivoksil 10 mg jednom dnevno	ETV 1 mg jednom dnevno	Adefovir dipivoksil 10 mg jednom dnevno
n	100	91	100	91
HBV DNK ^a				
Nemjerljivi udio (< 300 kopija/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (log ₁₀ kopija/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilan ili poboljšani CTP indeks ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Srednja vrijednost promjene MELD bodova u odnosu na početne vrijednosti ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Nestanak HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizacija: ^f				
ALT (≥ 1 X GGN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≤ 1 X DGN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≥ 1 X GGN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinsko vrijeme (≥ 1 x GGN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopija/ml).

^b Nd=Neu (nedovršeno=neuspjeh), liječenje prekinuto prije tjedna analize, uključujući razloge za prekid kao što su smrt, nedostatak djelotvornosti, štetni događaj, nepridržavanje terapije/nije praćen, smatralo se terapijskim neuspjehom (npr., HBV DNK ≤ 300 kopija/ml)

^c Nd=Ned (nedovršeno=nedostaje)

^d Definiira se kao manji od ili jednak početnom CTP indeksu.

^e Srednja vrijednost broja MELD bodova na početku ispitivanja bila je 17,1 za ETV i 15,3 za adefovir dipivoksil.

^f U nazivniku su bolesnici s abnormalnim vrijednostima na početku ispitivanja.

*p<0,05

GGN=gornja granica normale, DGN=donja granica normale.

Vrijeme do nastupa HCC ili smrti (kojegod da se dogodilo prije) bilo je usporedivo u ove dvije liječene skupine; kumulativne stope smrtnosti tijekom ispitivanja bile su 23% (23/102) u bolesnika liječenih entekavirom i 33% (29/89) u bolesnika liječenih adefovir dipivoksilom, a kumulativne stope HCC-a tijekom ispitivanja iznosile su 12% (12/102) za entekavir i 20% (18/89) za adefovir dipivoksil.

Među bolesnicima s LVDr supstitucijama na početku ispitivanja, postotak bolesnika s HBV DNK <300 kopija/ml bio je 44% bolesnika liječenih entekavirom i 20% liječenih adefovirom u 24. tjednu te 50% liječenih entekavirom i 17% liječenih adefovirom u 48. tjednu.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji su istodobno primali HAART

Ispitivanje 038 uključilo je 67 HBeAg pozitivnih i 1 HBeAg negativnog bolesnika istodobno inficiranih HIV-om. Kod bolesnika je HIV bio pod stabilnom kontrolom (HIV RNK < 400 kopija/ml), no imali su rekurentnu viremiju HBV-a tijekom liječenja HAART režimom koji sadrži lamivudin. HAART režimi nisu uključivali emtricitabin ili tenofovir dizoproksil fumarat. Na početku ispitivanja, bolesnici liječeni entekavirom imali su medijan trajanja prethodne terapije lamivudinom od 4,8 godina i medijan broja CD4 od 494 stanica/mm³ (sa samo 5 ispitanika s brojem CD4 < 200 stanica/mm³). Bolesnici su nastavili svoj režim lamivudinom i uz njega dodali ili entekavir u dozi od 1 mg jednom

dnevno (n = 51) ili placebo (n = 17), koje su uzimali tijekom 24 tjedna, nakon čega su tijekom dodatna 24 tjedna svi primali entekavir. U 24. tjednu, smanjenje virusnog opterećenja HBV-om bilo je značajno veće kod bolesnika liječenih entekavirom (-3,65 naspram povećanju od 0,11 log₁₀ kopija/ml). Kod bolesnika kojima je prvobitno dodijeljeno liječenje entekavirom, smanjenje HBV DNK u 48. tjednu bilo je -4,20 log₁₀ kopija/ml, normalizacija ALT-a nastupila je u 37% bolesnika s abnormalnom vrijednošću ALT-a na početku ispitivanja i niti jedan bolesnik nije postigao HBeAg serokonverziju.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali HAART

Entekavir se nije ispitivao u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali učinkovitu terapiju za HIV. Smanjenje HIV

RNK prijavljeno je u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om koji su primali monoterapiju entekavirom bez HAART-a. U nekim je slučajevima opažena selekcija HIV varijante M184V, što može utjecati na odabir HAART režima koji bolesnik može uzimati u budućnosti. Stoga se u takvim situacijama entekavir ne smije primjenjivati, zbog mogućeg razvoja rezistencije HIV-a (vidjeti dio 4.4).

Primatelji transplantata jetre

Sigurnost i djelotvornost entekavira u dozi od 1 mg jednom dnevno bile su procijenjene u ispitivanju na jednoj skupini od 65 bolesnika koji su primili transplantat jetre zbog komplikacija kronične infekcije HBV-om i imali HBV DNK <172 IU/ml (približno 1000 kopija/ml) u vrijeme transplantacije. U ispitnoj populaciji bilo je 82% muškaraca, 39% bijelaca i 37% azijata, prosječne dobi od 49 godina; 89% bolesnika imalo je HBeAg-negativnu bolest u vrijeme transplantacije. Od 61 bolesnika u kojih se mogla napraviti procjena djelotvornosti (primali su entekavir najmanje 1 mjesec), 60 ih je također primilo imunoglobulin protiv hepatitisa B (HBIG) u sklopu profilaktičkog režima nakon transplantacije. Od tih 60 bolesnika, 49 je primalo HBIG terapiju dulje od 6 mjeseci. U 72. tjednu nakon transplantacije, niti jedan od 55 promatranih slučajeva nije prijavio virološki povrat HBV-a [definiran kao HBV DNK ≤50 IU/ml (približno 300 kopija/ml)] i nije bilo prijavljenog virološkog povrata u vrijeme cenzuriranja podataka za preostalih 6 bolesnika. U svih 61 bolesnika nastupio je nestanak HBsAg nakon transplantacije, dok su 2 od tih bolesnika kasnije postali HBsAg pozitivni usprkos tome što su i dalje imali nemjerljiv HBV DNK (<6 IU/ml). Učestalost i priroda štetnih događaja u ovom ispitivanju bile su sukladne onima koje su se očekivale u bolesnika s transplantatom jetre i poznatom sigurnosnom profilu entekavira.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju 189, koje je još u tijeku, ispitivale su se djelotvornost i sigurnost entekavira u 180 djece i adolescenata u dobi od 2 do < 18 godina s HBeAg pozitivnom kroničnom infekcijom hepatitisom B, kompenziranom bolešću jetre i povišenim razinama ALT-a, koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida. Bolesnici su randomizirani (2:1) da primaju slijepo liječenje entekavirom u dozi od 0,015 mg/kg do najviše 0,5 mg/dan (N = 120) ili placebo (N = 60). Randomizacija je stratificirana prema dobnim skupinama (2 do 6 godina; > 6 do 12 godina i > 12 do < 18 godina). Početna demografska obilježja i obilježja HBV bolesti bila su usporediva između 2 liječene skupine i u različitim dobnim kohortama. U trenutku uključivanja u ispitivanje, u cijeloj je ispitivanoj populaciji srednja vrijednost HBV DNK bila 8,1 log₁₀ IU/ml, a srednja vrijednost ALT-a 103 U/l. Rezultati za glavne mjere ishoda za djelotvornost u 48. tjednu i 96. tjednu prikazane su u sljedećoj tablici.

	Entekavir		Placebo*
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan
n	120	120	60
HBV DNK < 50 IU/ml i HBeAg serokonverzija ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNK < 50 IU/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg serokonverzija ^a	24,2%	36,7%	10,0%

	Entekavir		Placebo*
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan
Normalizacija ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNK < 50 IU/ml ^a			
Početna vrijednost HBV DNK < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Početna vrijednost HBV DNK ≤ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC=F (nedovršeno = neuspjeh)

* Bolesnici randomizirani za primanje placeba koji nisu postigli HBe- serokonverziju do 48. tjedna prešli su na otvoreno liječenje entekavirom tijekom druge godine ispitivanja; stoga su podaci o randomiziranoj usporedbi dostupni samo do 48. tjedna.

Ocjena rezistencije u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima prikupljenima u pedijatrijskih bolesnika s HBeAg pozitivnom kroničnom HBV infekcijom prethodno neliječenih analozima nukleozida iz dvaju kliničkih ispitivanja (028 i 189). Ta dva ispitivanja pružaju podatke o rezistenciji kod 183 bolesnika liječena i praćena tijekom 1. godine te 180 bolesnika liječenih i praćenih tijekom 2. godine. Genotipske procjene provedene su za sve bolesnike s dostupnim uzorcima koji su doživjeli virološki proboj do 96. tjedna ili koji su imali HBV DNK ≤ 50 IU/ml u 48. tjednu ili 96. tjednu. Tijekom 2. godine, genotipska rezistencija na entekavir utvrđena je u 2 bolesnika (kumulativna vjerojatnost rezistencije do kraja 2. godine: 1,1%).

Klinička rezistencija u odraslih

Bolesnici u kliničkim ispitivanjima koji su se na početku liječili entekavirom u dozi od 0,5 mg (prethodno neliječeni analozima nukleozida) ili 1,0 mg (refrakterni na lamivudin) i u kojih se HBV DNK tijekom terapije mjerio pomoću PCR-a u 24. tjednu ili nakon toga, praćeni su zbog rezistencije.

Do 240. tjedna ispitivanja u bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida, genotipski dokazane ETVr supstitucije na rtT184, rtS202 ili rtM250 utvrđene su u 3 bolesnika liječena entekavirom, a u njih 2 nastupio je virološki proboj (vidjeti tablicu). Te supstitucije bile su opažene samo u prisutnosti LVDr supstitucija (rtM204V i rtL180M).

Pojava genotipske rezistencije na entekavir do kraja 5. godine ispitivanja u bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida					
	1. godina	2. godina	3. godina ^a	4. godina ^a	5. godina ^a
Bolesnici liječeni i praćeni zbog rezistencije ^b	663	278	149	121	108
Bolesnici u određenoj godini s:					
- pojavom genotipske ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotipskom ETVr ^c s virološkim probojem ^d	1	0	1	0	0
Kumulativna vjerojatnost:					
- pojave genotipske ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotipske ETVr ^c s virološkim probojem ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Rezultati primjene doze entekavira od 1 mg za 147 od 149 bolesnika u 3. godini i sve bolesnike u 4. i 5. godini i kombinirane terapije entekavirom i lamivudinom (nakon čega je uslijedila dugotrajna terapija entekavirom) tijekom medijana od 20 tjedana za 130 od 149 bolesnika u 3. godini i 1 tjedan za 1 od 121 bolesnika u 4. godini u rotacijskom ispitivanju.

^b Uključuje bolesnike s najmanje jednim mjerenjem HBV DNK pomoću PCR-a tijekom terapije u 24. tjednu ili kasnije do 58. tjedna (1. godina), nakon 58. tjedna do 102. tjedna (2. godina), nakon 102. tjedna do 156. tjedna (3. godina), nakon 156. tjedna do 204. tjedna (4. godina) ili nakon 204. tjedna do 252. tjedna (5. godina).

- ^c Bolesnici koji također imaju LVDr supstitucije.
- ^d Povećanje od $\leq 1 \log_{10}$ iznad najniže točke HBV DNK mjerene PCR-om, što je bilo potvrđeno uzastopnim mjerenjima ili na kraju specificirane vremenske točke.

ETVr supstitucije (dodatno na LVDr supstitucije rtM204V/I \pm rtL180M) opažene su na početku ispitivanja u izolatima dobivenima od 10/187 (5%) bolesnika refrakternih na lamivudin i liječenih entekavirom u kojih se pratila rezistencija, što je pokazalo da se prethodnim liječenjem lamivudinom mogu selektirati ove supstitucije koje dovode do rezistencije i da one mogu postojati u niskoj učestalosti i prije liječenja entekavirom. Do 240. tjedna, u 3 od tih 10 bolesnika nastupio je virološki proboj ($\leq 1 \log_{10}$ povećanje iznad najniže točke). Pojava rezistencije na entekavir sve do 240. tjedna u ispitivanjima u bolesnika čija je bolest refrakтерна na liječenje lamivudinom sažeto je prikazana u sljedećoj tablici.

Genotipska rezistencija na entekavir u svih 5 godina ispitivanja kod bolesti refrakterne na lamivudin					
	1. godina	2. godina	3. godina ^a	4. godina ^a	5. godina ^a
Bolesnici liječeni i praćeni zbog rezistencije ^b	187	146	80	52	33
Bolesnici u određenoj godini s:					
- pojavom genotipske ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotipskom ETVr s virološkim probojem ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulativna vjerojatnost:					
- pojave genotipske ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotipske ETVr ^c s virološkim probojem ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Rezultati primjene kombinirane terapije entekavirom i lamivudinom (nakon koje je uslijedila dugotrajna terapija entekavirom) tijekom medijana od 13 tjedana za 48 od 80 bolesnika u 3. godini, tijekom medijana od 38 tjedana za 10 od 52 bolesnika u 4. godini i tijekom 16 tjedana za 1 od 33 bolesnika u 5. godini rotacijskog ispitivanja.

^b Uključuje bolesnike s najmanje jednim mjerenjem HBV DNK pomoću PCR-a tijekom terapije u 24. tjednu ili kasnije do 58. tjedna (1. godina), nakon 58. tjedna do 102. tjedna (2. godina), nakon 102. tjedna do 156. tjedna (3. godina), nakon 156. tjedna do 204. tjedna (4. godina) ili nakon 204. tjedna do 252. tjedna (5. godina).

^c Bolesnici koji također imaju LVDr supstitucije.

^d Povećanje od $\leq 1 \log_{10}$ iznad najniže točke HBV DNK mjerene PCR-om, što je bilo potvrđeno uzastopnim mjerenjima ili na kraju specificirane vremenske točke.

^e ETVr u bilo kojoj godini; virološki proboj u određenoj godini.

Od bolesnika s bolešću refrakternom na lamivudin i početnom HBV DNK $< 10^7 \log_{10}$ kopija/ml, 64% (9/14) je postiglo HBV DNK < 300 kopija/ml u 48. tjednu. Tih 14 bolesnika imalo je nižu stopu genotipske rezistencije na entekavir (kumulativna vjerojatnost od 18,8% kroz 5 godina praćenja) nego ukupna populacija u ispitivanju (vidjeti tablicu). Također, bolesnici s bolešću refrakternom na lamivudin u kojih se postigla vrijednost HBV DNK $< 10^4 \log_{10}$ kopija/ml mjerena PCR-om u 24. tjednu imali su nižu stopu rezistencije od onih koji nisu postigli tu vrijednost (5-godišnja kumulativna vjerojatnost od 17,6% [n= 50] naspram 60,5% [n= 135]).

Analiza objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze 2 i 3: U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji na entekavir iz 17 kliničkih ispitivanja faze 2 i 3, koja je provedena nakon stavljanja lijeka u promet, u 5 od 1461 ispitanika je tijekom liječenja entekavirom utvrđena pojava supstitucije rtA181C povezane s rezistencijom na entekavir. Ta je supstitucija bila opažena samo u prisutnosti supstitucija rtL180M plus rtM204V povezanih s rezistencijom na lamivudin.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Entekavir se brzo apsorbira s vršnim koncentracijama u plazmi između 0,5-1,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena. Na temelju izlučivanja neizmijenjenog lijeka urinom, procijenilo se da je bioraspoloživost najmanje 70%. Postoji dozi proporcionalno povećanje vrijednosti C_{max} i AUC-a nakon primjene višekratnih doza u rasponu od 0,1-1 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 6-10 dana nakon doziranja jednom dnevno uz ≈ 2 puta veću akumulaciju. C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže je 4,2, a C_{min} 0,3 ng/ml za dozu od 0,5 mg odnosno 8,2 i 0,5 ng/ml za dozu od 1 mg. Tableta i oralna otopina bile su bioekvivalentne u zdravih ispitanika; stoga se oba oblika lijeka mogu koristiti kao međusobno zamjenjivi.

Primjena 0,5 mg entekavira sa standardnim punomasnim obrokom (945 kcal, 54,6 g masti) ili laganim obrokom (379 kcal, 8,2 g masti) rezultirala je minimalnom odgodom apsorpcije (1-1,5 sati nakon obroka naspram 0,75 sati natašte), smanjenjem C_{max} za 44-46% i smanjenjem AUC-a za 18-20%. Niže C_{max} i AUC kad se entekavir uzima s hranom ne smatraju se klinički značajnim u bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida, ali mogle bi utjecati na djelotvornost u bolesnika refrakternih na lamivudin (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije entekavira veći je od ukupne vode u tijelu. Vežanje za proteine u ljudskom serumu *in vitro* je $\approx 13\%$.

Biotransformacija

Entekavir nije supstrat, inhibitor niti induktor enzimskog sustava CYP450. Nakon primjene ^{14}C -entekavira nisu opaženi ni oksidirani ili acetilirani metaboliti niti manje količine metabolita faze II, glukuronidni i sulfatni konjugati.

Eliminacija

Entekavir se uglavnom eliminira bubrezima, a u urinu se može naći oko 75% doze u obliku neizmijenjene aktivne tvari pri stanju dinamičke ravnoteže. Bubrežni klirens ne ovisi o dozi i kreće se u rasponu između 360-471 ml/min, što pokazuje da entekavir prolazi glomerularnu filtraciju i neto tubularnu sekreciju. Nakon što je postigla vršne razine, koncentracija entekavira u plazmi smanjivala se na bieksponecijalni način s terminalnim poluvijekom eliminacije od ≈ 128 -149 sati. Primijećeni indeks akumulacije aktivne tvari je ≈ 2 puta veći s doziranjem jednom dnevno, što ukazuje na efektivni poluvijek akumulacije od oko 24 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički parametri u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre bili su slični onima u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens entekavira smanjuje se sa smanjenjem klirensa kreatinina. Hemodijaliza u trajanju od 4 sata uklonila je $\approx 13\%$ doze, a 0,3% se uklonilo pomoću KAPD. Farmakokinetika entekavira nakon jednokratne doze od 1 mg u bolesnika (bez kronične infekcije hepatitisom B) prikazana je u sljedećoj tablici:

	Klirens kreatinina na početku ispitivanja (ml/min)					
	Neoštećen > 80 (n = 6)	Blago > 50; ≥ 80 (n = 6)	Umjereno 30-50 (n = 6)	Teško 20- <30 (n = 6)	Teško, liječeni hemodijalizom (n = 6)	Teško, liječeni KAPD-om (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)	ND	ND
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)

Poslije transplantacije jetre

Izloženost entekaviru primatelja transplantata jetre inficiranih HBV-om i na stabilnoj dozi ciklosporina A ili takrolimusa (n = 9) bila je ≈ 2 puta veća od izloženosti u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Poremećena funkcija bubrega pridonijela je povećanju izloženosti entekaviru u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Spol

AUC je bio 14% viši u žena nego u muškaraca, zbog razlika u funkciji bubrega i tjelesnoj težini. Nakon prilagodbe za razlike u klirensu kreatinina i tjelesnoj težini, nije bilo razlike u izloženosti između muških i ženskih ispitanika.

Starije osobe

Učinak dobi na farmakokinetiku entekavira procijenio se usporedbom starijih ispitanika u dobi od 65 do 83 godine (prosječna dob žena: 69 godina, muškaraca: 74 godine) s mlađim ispitanicima u dobi od 20 do 40 godina (prosječna dob žena: 29 godina, muškaraca: 25 godina). AUC je bila 29% viša u starijih nego u mladih ispitanika, uglavnom zbog razlika u funkciji bubrega i tjelesnoj težini. Nakon prilagodbe za razlike u klirensu kreatinina i tjelesnoj težini, stariji ispitanici imali su 12,5% višu AUC od mladih ispitanika. Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika u dobi od 16 do 75 godina nije pokazala da je dob značajno utjecala na farmakokinetiku entekavira.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike nije utvrdila da rasa značajno utječe na farmakokinetiku entekavira. Međutim, zaključci se mogu donijeti samo za bjelačke i azijske skupine, jer je u ostalim kategorijama bilo premalo ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika entekavira u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je (ispitivanje 028) u 24 HBeAg pozitivna pedijatrijska ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida i koji su bili u dobi od 2 do < 18 godina i imali kompenziranu bolest jetre. Izloženost entekaviru u ispitanika koji nisu bili liječeni analogima nukleozida, a primali su doze entekavira od 0,015 mg/kg do najviše 0,5 mg jednom dnevno bila je slična izloženosti koja se postiže u odraslih koji primaju doze od

0,5 mg jednom dnevno. U tih je ispitanika C_{max} iznosio 6,31 ng/ml, AUC (0-24) 18,33 ng·h/ml, a C_{min} 0,28 ng/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u pasa primijećena je reverzibilna perivaskularna upala u središnjem živčanom sustavu, gdje su doze bez učinka odgovarale izloženostima koje su bile 19 (za dozu od 0,5 mg) odnosno 10 (za dozu od 1 mg) puta veće od onih u ljudi. Ovaj se nalaz nije opazio u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u drugih vrsta, uključujući majmune kojima se entekavir primjenjivao svakodnevno tijekom 1 godine uz izloženosti koje su bile ≤ 100 puta veće od onih u ljudi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u kojima se životinjama primjenjivao entekavir u razdoblju do 4 tjedna nije se dokazalo oštećenje plodnosti u mužjaka ili ženki štakora pri visokim izloženostima. Promjene na testisima (degeneracija sjemenih kanalića) bile su očite u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i pasa pri izloženostima koja su bile ≤ 26 puta veće od onih u ljudi. Testikularne promjene nisu se pronašle u ispitivanju na majmunima u trajanju od 1 godine.

U trudnih ženki štakora i kunića kojima se primjenjivao entekavir, razine bez embriotoksičnih i za majku toksičnih učinaka odgovarale su izloženostima koje su bile ≤ 21 puta veće od onih u ljudi. U štakora su bili opaženi toksičnost za majku, embriofetalna toksičnost (resorpcije), smanjena tjelesna težina fetusa, malformacije repa i kralježnice, smanjena osifikacija (kralježaka, sternebre i falangi) te ekstralumbalni kralješci i rebra kod visokih izloženosti. U kunića je opažena embriofetalna toksičnost (resorpcije), smanjena osifikacija (hioid) i povećana incidencija 13. rebra kod visokih izloženosti. U peri-postnatalnom ispitivanju u štakora nisu bili primijećeni štetni učinci na potomstvo. U posebnom ispitivanju u kojem se entekavir primjenjivao trudnim ženkama štakora u laktaciji u dozi od 10 mg/kg dokazala se i izloženost fetusa entekaviru i izlučivanje entekavira u mlijeko. U mladim štakora kojima je entekavir primijenjen od 4. do 80. postnatalnog dana opažen je umjereno smanjen trzajni odgovor na akustični podražaj tijekom razdoblja oporavka (od 110. do 114. postnatalnog dana), ali ne i tijekom razdoblja doziranja pri vrijednostima AUC-a ≤ 92 puta većima od onih koje se postižu u ljudi pri dozi od 0,5 mg ili ekvivalentnoj pedijatrijskoj dozi. S obzirom na granicu izloženosti, smatra se da ovaj nalaz vjerojatno nema kliničkog značaja.

Nije bilo dokaza genotoksičnosti u Amesovom testu mikrobne mutagenosti, testu genske mutacije na stanicama sisavaca te transformacijskom testu na stanicama embrija sirijskog hrčka. Mikronukleusni test i test popravka DNK u štakora također su bili negativni. Entekavir se pokazao klastogenim u kulturama ljudskih limfocita pri koncentracijama znatno višima od onih koje se postižu u kliničkim uvjetima.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti: u mužjaka miševa opažena su povećanja incidencija tumora pluća pri izloženostima koje su bile ≤ 4 puta veće nego u ljudi kod doze od 0,5 mg i ≤ 2 puta veće nego u ljudi kod doze od 1 mg. Razvoju tumora prethodila je proliferacija pneumocita u plućima, koja se nije opazila u štakora, pasa ili majmuna, što ukazuje na to da je ključni događaj u razvoju tumora pluća u miša vjerojatno specifičan za vrstu. Povećane incidencije drugih tumora, uključujući gliome mozga u mužjaka i ženki štakora, karcinome jetre u mužjaka miša, benigne vaskularne tumore u ženki miša i adenome i karcinome jetre u ženki štakora, vidjele su se samo pri visokim izloženostima tijekom cijelog života. Međutim, nisu se mogle precizno utvrditi razine na kojima nema učinka. Prediktivnost ovih nalaza za ljude nije poznata. Za kliničke podatke vidjeti dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza

krospovidon

laktoza hidrat

magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)

hipromeloza

makrogol 400

polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od OPA/aluminij/PVC-aluminijske folije, koji sadrže 30 filmom obloženih tableta.

OPA/aluminij/PVC-aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama koji sadrže 30 x 1 ili 90 x 1 filmom obloženih tableta.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujan 2017
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Mađarska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.:Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 0,5 mg entekavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta
90 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 0,5 mg entekavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 0,5 mg entekavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 1 mg entekavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta
90 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 1 mg entekavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 1 mg entekavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

entekavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Entekavir Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entekavir Mylan
3. Kako uzimati lijek Entekavir Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Entekavir Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Entekavir Mylan i za što se koristi

Entekavir Mylan tablete su antivirusni lijek, koji se primjenjuje za liječenje kronične (dugotrajne) infekcije virusom hepatitisa B (HBV) u odraslih. Entekavir Mylan se može primjenjivati u osoba koje imaju oštećenu jetru, ali ona još ispravno radi (kompenzirana bolest jetre) i u osoba koje imaju oštećenu jetru i ona ne radi ispravno (dekompenzirana bolest jetre).

Entekavir Mylan tablete primjenjuju se i za liječenje kronične (dugotrajne) HBV infekcije u djece i adolescenata u dobi od 2 godine do manje od 18 godina. Entekavir Mylan se može primijeniti u djece čija je jetra oštećena, ali još uvijek ispravno radi (kompenzirana bolest jetre).

Infekcija virusom hepatitisa B može dovesti do oštećenja jetre. Entekavir Mylan smanjuje količinu virusa u Vašem tijelu i poboljšava stanje jetre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entekavir Mylan

Nemojte uzimati lijek Entekavir Mylan

- ako ste alergični (preosjetljivi) na entekavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Entekavir Mylan

- ako ste ikad prije imali tegobe s bubrezima, recite to svom liječniku. To je važno zato što se Entekavir Mylan uklanja iz tijela putem bubrega i možda će Vam trebati prilagoditi dozu ili raspored doziranja.
- nemojte prestati uzimati Entekavir Mylan ako Vam to nije savjetovao liječnik, budući da Vam se hepatitis može pogoršati nakon prestanka liječenja. Nakon prestanka liječenja lijekom Entekavir Mylan, liječnik će Vas tijekom nekoliko mjeseci nastaviti pratiti i raditi krvne pretrage.

- **upitajte liječnika radi li Vam jetra ispravno** i, ukoliko to nije slučaj, kako bi to moglo utjecati na Vaše liječenje lijekom Entekavir Mylan.
- **ako ste također zaraženi HIV-om** (virus humane imunodeficijencije) obavezno o tome obavijestite liječnika. Ne smijete uzimati Entekavir Mylan za liječenje infekcije hepatitisom B ako u isto vrijeme ne uzimate lijekove protiv HIV-a, jer to može smanjiti učinkovitost budućeg liječenja protiv HIV-a. Entekavir Mylan neće kontrolirati Vašu HIV infekciju.
- **uzimanje lijeka Entekavir Mylan neće spriječiti prijenos infekcije virusom hepatitisa B (HBV)** na druge osobe putem spolnog kontakta ili tjelesnih tekućina (uključujući kontaminiranu krv). Stoga je važno da primijenite odgovarajuće mjere opreza kako biste spriječili zaražavanje drugih osoba HBV-om. Postoji cjepivo koje može zaštititi osobe u kojih postoji rizik od zaraze HBV-om.
- **Entekavir Mylan pripada klasi lijekova koji mogu prouzročiti laktacidozu** (suvišak mliječne kiseline u krvi) i povećanje jetre. Simptomi poput mučnine, povraćanja i bolova u želucu mogu biti znakovi razvoja laktacidoze. Ova rijetka, ali ozbiljna nuspojava može u nekim slučajevima imati smrtni ishod. Laktacidoza češće nastaje u žena, osobito ako su vrlo pretile. Liječnik će Vas redovito pratiti dok primete Entekavir Mylan.
- **ako ste prethodno liječeni zbog kroničnog hepatitisa B**, molimo da o tome obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Entekavir Mylan se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i Entekavir Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Entekavir Mylan s hranom i pićem

U većini slučajeva možete uzimati Entekavir Mylan s hranom ili bez nje. Međutim, ako ste se prethodno liječili lijekovima koji sadrže lamivudin kao djelatnu tvar, trebali biste uzeti u obzir sljedeće. Ako su Vas prebacili na Entekavir Mylan zato što liječenje lamivudinom nije bilo uspješno, morate uzimati Entekavir Mylan na prazan želudac jednom dnevno. Ako je bolest jetre jako uznapredovala, i liječnik će Vas upozoriti na to da uzimate Entekavir Mylan na prazan želudac. Prazan želudac znači najmanje 2 sata nakon obroka i najmanje 2 sata prije sljedećeg obroka.

Djeca i adolescenti (u dobi od 2 do manje od 18 godina) mogu uzimati Entekavir Mylan s hranom ili bez nje.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obavijestite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Nije se dokazala sigurnost lijeka entekavir tijekom trudnoće. Entekavir Mylan ne smijete uzimati tijekom trudnoće osim ako to nije izričita uputa liječnika. Važno je da žene u reproduktivnoj dobi koje se liječe lijekom Entekavir Mylan koriste učinkovitu metodu kontracepcije, kako bi se izbjegla trudnoća.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja lijekom Entekavir Mylan. Ako dođete, obavijestite o tome svog liječnika. Nije poznato izlučuje li se entekavir, djelatna tvar u lijeku Entekavir Mylan, u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Omaglica, umor (iscrpljenost) i pospanost (izrazita pospanost) česte su nuspojave koje mogu narušiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako ste zbog toga zabrinuti, potražite savjet liječnika.

Entekavir Mylan sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Entekavir Mylan

Ne moraju svi bolesnici uzimati istu dozu lijeka Entekavir Mylan.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za odrasle je preporučena doza 0,5 mg ili 1 mg jednom dnevno kroz usta.

Vaša će doza ovisiti o:

- tome jeste li se prije liječili zbog HBV-infekcije i koje ste lijekove primali.
- tome imate li tegobe s bubrezima. Liječnik Vam može propisati nižu dozu ili savjetovati da je uzimate rjeđe od jednom na dan.
- stanju Vaše jetre.

Za djecu i adolescente (od 2 do manje od 18 godina), liječnik Vašeg djeteta odredit će pravu dozu na temelju tjelesne težine djeteta. Djeca tjelesne težine od najmanje 32,6 kg mogu uzimati tabletu od 0,5 mg ili oralnu otopinu entekavira ukoliko je dostupna. Za bolesnike tjelesne težine od 10 kg do 32,5 kg preporučuje se oralna otopina entekavira. Sve doze moraju se uzeti jednom dnevno (kroz usta). Nema preporuka za doziranje entekavira u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Za djecu i adolescente (od 2 do manje od 18 godina), dostupne su Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete ili može biti dostupna oralna otopina. Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju tjelesne težine Vašeg djeteta.

Liječnik će Vam reći koja je doza prikladna za Vas.

Uvijek uzimajte dozu koju je preporučio liječnik kako biste bili potpuno sigurni u potpuni učinak lijeka i smanjili razvoj otpornosti na liječenje. Uzimajte Entekavir Mylan onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. Liječnik će Vas obavijestiti trebate li i kada prekinuti liječenje.

Neki bolesnici moraju uzimati Entekavir Mylan na prazan želudac (pogledajte pod **Entekavir Mylan s hranom i pićem u dijelu 2**). Ako Vam liječnik da uputu da uzimate Entekavir Mylan na prazan želudac, to znači da ga morate uzeti najmanje 2 sata nakon obroka i najmanje 2 sata prije sljedećeg obroka.

Ako uzmete više lijeka Entekavir Mylan nego što ste trebali

Odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Entekavir Mylan

Važno je da ne propustite niti jednu dozu. Ako propustite dozu lijeka Entekavir Mylan, uzmite je čim prije, a onda sljedeću dozu uzmite prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti dozu koju ste propustili. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte prestati uzimati Entekavir Mylan bez savjeta liječnika

Neke osobe dobiju vrlo ozbiljne simptome hepatitisa kad prestanu uzimati entekavir. Odmah obavijestite svog liječnika o svim promjenama u simptomima koje primijetite nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Bolesnici koji se liječe entekavirom prijavili su sljedeće nuspojave:

Odrasli:

Često (u najmanje 1 na 100 bolesnika): glavobolja, nesаница (nemogućnost spavanja), iscrpljenost (izraziti umor), omaglica, izrazita pospanost (pospanost), povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija (probavne smetnje) i povišena razina jetrenih enzima u krvi.

Manje često (u najmanje 1 na 1000 bolesnika): osip, ispadanje kose.

Rijetko (u najmanje 1 na 10 000 bolesnika): teška alergijska reakcija.

Djeca i adolescenti

Nuspojave koje su zabilježene u djece i adolescenata su slične onima zabilježenima u odraslih osoba kao što je opisano iznad sa sljedećom razlikom:

Vrlo često (u najmanje 1 na 10 bolesnika): niska razina neutrofila (jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su značajne u borbi protiv infekcije).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Entekavir Mylan**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci, blisteru ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što Entekavir Mylan sadrži

Entekavir Mylan 0.5 mg filmom obložene tablete

Djelatna tvar je entekavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 0,5 mg entekavira.

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

Djelatna tvar je entekavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži entekavir hidrat što odgovara 1 mg entekavira.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, krospovidon, laktoza hidrat, (vidjeti dio 2, „Entekavir Mylan sadrži laktozu“), magnezijev stearat

Ovojnica tablete: titanijev dioksid (E171), hipromeloza, makrogol 400, polisorb 80.

Kako Entekavir Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Entekavir Mylan 0.5 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta (tablete) je bijela, filmom obložena bikonveksna okrugla tableta s ukošenim rubom s utisnutom oznakom „M ”na jednoj strani i „EA ”na drugoj strani tablete.

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta (tablete) je bijela, filmom obložena bikonveksna okrugla tableta s ukošenim rubom s utisnutom oznakom „M ”na jednoj strani i „EB ”na drugoj strani tablete.

Entekavir Mylan filmom obložene tablete isporučuju se u blisterima koji sadrže 30 tableta, perforiranim blisterima koji sadrže 30 x 1 ili 90 x 1 tableta, i u bočicama koje sadrže 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irska

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Mylan Healthcare CZ.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatris 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.