

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 0,5 mg entekawiru.

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 62,5 mg laktozy jednowodnej.

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 125 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem „M” na jednej stronie i „EA” na drugiej. Średnica: około 6,8 mm.

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem „M” na jednej stronie i „EB” na drugiej. Średnica: około 8,8 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów pacjentów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg. W przypadku pacjentów, u których leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B lamiwudyną nie przyniosło efektów, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

Entecavir Mylan jest także wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikacją wirusa oraz trwale podwyższoną aktywność AlAT w surowicy lub histologicznie potwierdzony, umiarkowany do ciężkiego, stan zapalny i (lub) zwłóknienie wątroby. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza doświadczonego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Entecavir Mylan jest dostępny tylko w postaci tabletek powlekanych o mocy 0,5 i 1 mg. U pacjentów, którzy nie są w stanie połykać tabletek lub którym zalecono zmniejszenie dawki, mogą być stosowane inne produkty o odpowiedniej postaci zawierające entekawir.

### Dawkowanie

#### *Wyrównana czynność wątroby*

##### *Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów*

Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana z posiłkiem lub bez posiłku.

##### *Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną (tzn. ze stwierdzoną wiremią w czasie leczenia lamiwudyną lub występowaniem mutacji warunkujących oporność na lamiwudynę [LVDr]) (patrz punkty 4.4 i 5.1)*

Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na pusty żołądek (więcej niż 2 godziny przed posiłkiem i więcej niż 2 godziny po posiłku) (patrz punkt 5.2). Jeśli występują mutacje LVDr, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii (patrz punkt 4.4).

#### *Niewyrównana czynność wątroby*

U dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby zalecana dawka wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na pusty żołądek (więcej niż 2 godziny przed posiłkiem i więcej niż 2 godziny po posiłku) (patrz punkt 5.2). Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną, patrz punkty 4.4 i 5.1.

#### *Czas trwania leczenia*

Optymalny czas leczenia nie jest znany. Można rozważyć zakończenie terapii w następujących przypadkach:

- u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do 12 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i DNA HBV oraz pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3-6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, lub do stwierdzenia utraty skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4)
- u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub do utraty skuteczności leczenia. W przypadku leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularnie powtarzać ocenę mającą na celu potwierdzenie, że wybrany sposób leczenia jest nadal odpowiedni dla danego pacjenta.

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

### *Dzieci i młodzież*

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania u dzieci i młodzieży dostępny jest Entecavir Mylan w postaci tabletek powlekanych 0,5 mg, a do podania dawek poniżej 0,5 mg można zastosować roztwór doustny.

Decyzja o leczeniu dzieci i młodzieży powinna być oparta na dokładnym rozważeniu indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży, w tym informacji z wstępnego badania histologicznego. Korzyści wynikające z długotrwałej supresji wirusologicznej w przypadku kontynuowania leczenia należy rozważyć w zestawieniu z zagrożeniami związanymi z przedłużonym leczeniem, w tym także pojawieniem się opornego wirusa zapalenia wątroby typu B.

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

Dzieciom i młodzieży o masie ciała co najmniej 32,6 kg należy podawać dobową dawkę w postaci jednej tabletki 0,5 mg, niezależnie od posiłków. U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 32,6 kg należy stosować roztwór doustny.

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

Optymalny czas leczenia nie jest znany. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi doświadczenia stosowania u dzieci i młodzieży zaprzestanie leczenia można rozważyć w następujących przypadkach:

- u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego stężenia DNA HBV oraz po serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3-6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, bądź do stwierdzenia utraty skuteczności leczenia. Po zakończeniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miano DNA HBV w surowicy (patrz punkt 4.4)
- u dzieci i młodzieży z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić do uzyskania serokonwersji HBs lub do utraty skuteczności leczenia.

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawkowania w zależności od wieku nie jest konieczna. Dawkę należy dostosować do wydolności nerek pacjenta (patrz dawkowanie zalecane w niewydolności nerek i punkt 5.2).

### *Płeć i rasa*

Modyfikacja dawkowania w zależności od płci i rasy nie jest konieczna.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Klirens entekawiru zmniejsza się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny (patrz punkt 5.2). Zaleca się modyfikację dawki u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD). Zaleca się jest zmniejszenie dawki dobowej, stosując roztwór doustny. Zamiennie, gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować, zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, tak jak podano w tabeli. Proponowane zmiany dawek określono, ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka entekawiru*	
	Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów	Brak odpowiedzi na lamiwudynę lub niewyrównana czynność wątroby
≥ 50	0,5 mg raz na dobę	1 mg raz na dobę
30 - 49	0,25 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 48 godzin	0,5 mg raz na dobę
10 - 29	0,15 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 72 godziny	0,3 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 48 godzin
<10 hemodializa lub CAPD**	0,05 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 5-7 dni	0,1 mg raz na dobę* LUB 0,5 mg co 72 godziny

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

\*\* w dni hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy

#### *Niewydolność wątroby*

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sposób podawania

Entecavir Mylan należy stosować doustnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). Proponowane zmiany dawek określono, ekstrapolując ograniczoną liczbę danych, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

#### Zaostrzenia zapalenia wątroby

Stosunkowo często w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B stwierdza się spontaniczne zaostrzenia charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie aktywności AlAT i zmniejszenie miana DNA HBV w surowicy (patrz punkt 4.8). U osób leczonych entekawirem zaostrzenia w czasie leczenia występują średnio po 4-5 tygodniach. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby wraz z takim zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy z reguły nie zwiększa się stężenie bilirubiny w surowicy ani nie nasila się dekompensacja czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby ryzyko wystąpienia objawów dekompensacji czynności wątroby, w następstwie zaostrzenia zapalenia wątroby jest większe, dlatego takich pacjentów należy ściśle obserwować w czasie leczenia.

Ostre nasilenie wirusowego zapalenia wątroby typu B opisywano także u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.2). Zaostrzenia po zakończeniu leczenia

wiążą się zwykle ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków mają charakter samoograniczający się. Opisywano jednak ciężkie zaostrzenia, także kończące się zgonem.

Wśród leczonych entekawirem pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni analogami nukleozydów, mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosiła 23-24 tygodni.

W większości przypadków zaostrzenia dotyczyły pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (patrz punkt 4.8). Przez okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy regularnie kontrolować czynność wątroby, monitorując stan kliniczny pacjenta i wyniki badań laboratoryjnych. Jeśli konieczne, należy ponownie wprowadzić leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B.

#### Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby

U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (bez względu na przyczynę), szczególnie u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu C wg Child-Turcotte-Pugh (CTP), częściej obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby, niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby mogą mieć także zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej i szczególnych zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy. Z tego powodu należy dokładnie monitorować parametry kliniczne i laboratoryjne w tej grupie pacjentów (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

#### Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby

Podczas stosowania analogów nukleozydów zgłaszano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi), zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir jest analogiem nukleozydów, ryzyka takiego nie można wykluczyć. Należy przerwać leczenie analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowne zwiększenie aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznannej etiologii. Łagodne objawy dotyczące układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty oraz ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się zgonem, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby lub stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek oraz zwiększone stężenie mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność, przepisując analogi nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby. Stan tych pacjentów należy ściśle kontrolować.

W celu odróżnienia zwiększenia aktywności aminotransferaz, będącego wynikiem odpowiedzi na leczenie, od ich zwiększenia mającego związek z kwasicą mleczanową, lekarz powinien upewnić się, że wraz ze zmianami aktywności AlAT następuje poprawa innych parametrów laboratoryjnych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.

#### Oporność oraz szczególne środki ostrożności u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną

Mutacje polimerazy HBV, kodujące substytucje warunkujące oporność na lamiwudynę, mogą prowadzić w konsekwencji do pojawienia się wtórnych substytucji, w tym związanych z opornością na entekawir (ang. *entecavir associated resistance*, ETVr). U małego odsetka pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, substytucje warunkujące ETVr w miejscach rtT184, rtS202 lub rtM250 występowały przed rozpoczęciem leczenia. Prawdopodobieństwo rozwoju oporności na podawany później entekawir jest większe u pacjentów ze szczepami HBV opornymi na lamiwudynę niż u pacjentów, u których nie występuje oporność na lamiwudynę. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia oporności genotypowej na entekawir po 1., 2., 3., 4. i 5. roku leczenia u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną wynosiło odpowiednio 6%, 15%, 36%, 47% i 51%. W populacji nieodpowiadającej na leczenie lamiwudyną należy często monitorować odpowiedź wirusologiczną, a także należy wykonywać odpowiednie testy oporności. U pacjentów z niepełną odpowiedzią wirusologiczną po 24 tygodniach leczenia entekawirem należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów

z udokumentowaną historią zakażenia szczepami HBV opornymi na lamiwudynę, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.

Stwierdzona wcześniej oporność wirusa zapalenia wątroby typu B na lamiwudynę związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania oporności na entekawir, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby. U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby przełom wirusologiczny może spowodować poważne powikłania podstawowej choroby wątroby. Z tego powodu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby i zakażonych opornym na lamiwudynę wirusem zapalenia wątroby typu B, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.

### Dzieci i młodzież

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

### Biorcy przeszczepów wątroby

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę lub takrolimus, należy uważnie monitorować czynność nerek przed leczeniem i w czasie leczenia entekawirem (patrz punkt 5.2).

### Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D

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

### Pacjenci równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i wirusem HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego

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

### Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie leczenie przeciwretrowirusowe

Entekawir badano u 68 dorosłych zakażonych jednocześnie HIV i HBV, u których stosowano schemat HAART zawierający lamiwudynę (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów bez HBeAg, z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV, u których liczba komórek CD4 jest mała (<200 komórek/mm<sup>3</sup>).

## Ogólnie

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

## Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ponieważ entekawir wydalany jest głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które osłabiają czynność nerek lub konkurują w aktywnym wydzieleniu kanalikowym, może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu każdego z tych produktów leczniczych. Poza lamiwudyną, adefowiru dipiwoksylem i fumaranem tenofowiru dizoproksylu nie badano skutków jednoczesnego podawania entekawiru z produktami leczniczymi wydalanymi przez nerki lub wpływającymi na czynność nerek. Podczas podawania entekawiru jednocześnie z tymi produktami leczniczymi należy ściśle monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane.

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

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

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Biorąc pod uwagę, iż potencjalne zagrożenia dla rozwoju płodów nie są znane, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

## Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania entekawiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących duże dawki entekawiru wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Entecavir Mylan nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Brak danych dotyczących wpływu entekawiru na przenoszenie zakażenia HBV z matki na noworodka. Dlatego też należy przestrzegać zalecanych procedur w celu zapobiegania zakażeniu noworodka wirusem HBV.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy entekawir przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie entekawiru do mleka (szczegóły, patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt. Podczas leczenia produktem leczniczym Entecavir Mylan należy przerwać karmienie piersią.



## Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, zmęczenie oraz senność to często występujące działania niepożądane, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, najczęściej stwierdzone, niezależnie od ciężkości, działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, to: bóle głowy (9%), zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Obserwowano również zaostrzenia zapalenia wątroby w czasie i po zaprzestaniu leczenia entekawirem (patrz punkt 4.4 i Opis wybranych działań niepożądanych).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu z okresu obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu i czterech badań klinicznych z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, w których 1720 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby otrzymywało entekawir (n = 862) lub lamiwudynę (n = 858) przez okres do 107 tygodni (patrz punkt 5.1). W badaniach tych profile bezpieczeństwa obejmujące także nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, były porównywalne dla entekawiru w dawce 0,5 mg na dobę (679 wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z dodatnim lub ujemnym wynikiem HBeAg i medianą czasu leczenia wynoszącą 53 tygodnie), dla entekawiru w dawce 1 mg na dobę (183 nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów i medianą czasu leczenia wynoszącą 69 tygodni) i dla lamiwudyny.

Działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

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

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydami, u 5% z nich aktywność AlAT przewyższała ponad 3-krotnie wartość początkową, u mniej niż 1% pacjentów aktywność AlAT przewyższała ponad 2-krotnie wartość początkową, a stężenie bilirubiny całkowitej przewyższyło ponad 2-krotnie górną granicę normy (GGN) i ponad 2-krotnie wartość początkową. Stężenie albumin mniejsze niż 2,5 g/dl stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów, aktywność amylazy przewyższającą ponad 3-krotnie wartość początkową odnotowano u 2% pacjentów, aktywność lipazy przewyższającą ponad 3-krotnie wartość początkową u 11% pacjentów, a liczbę płytek mniejszą niż 50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, u 4% z nich stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT przewyższające ponad 3-krotnie wartość początkową i u mniej niż 1% zwiększenie aktywności AlAT przewyższające ponad 2-krotnie wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej przewyższającym ponad 2-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zwiększenie aktywności amylazy przewyższające ponad 3-krotnie wartość początkową wystąpiło u 2% pacjentów, zwiększenie aktywności lipazy przewyższające ponad 3-krotnie wartość początkową stwierdzono u 18%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

##### *Zaostrzenia w czasie leczenia*

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

##### *Zaostrzenia po zakończeniu leczenia*

U pacjentów, którzy zakończyli leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym także entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących pacjentów uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów, u 6% pacjentów otrzymujących entekawir i u 10% otrzymujących lamiwudynę, stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia [przewyższające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość odniesienia (minimalna wartość początkowa lub ostatnia oznaczona w czasie leczenia)]. U pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów, otrzymujących entekawir, mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT wynosi 23-24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności AlAT dotyczyło pacjentów z ujemnym HBeAg. W badaniach obejmujących pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% pacjentów otrzymujących entekawir i u żadnego pacjenta otrzymującego lamiwudynę. Jednak obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów.

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

### Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania entekawiru u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat pochodzą z dwóch badań klinicznych z udziałem osób z przewlekłym zakażeniem HBV; z jednego badania II fazy oceniającego farmakokinetykę (badanie 028) i jednego badania III fazy (badanie 189). W badaniach tych uczestniczy 195 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, leczonych entekawirem przez okres, którego mediana wynosi 99 tygodni. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży, które otrzymywały leczenie entekawirem, były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych entekawiru u osób dorosłych (patrz Podsumowanie profilu bezpieczeństwa oraz punkt 5.1) z następującym wyjątkiem u dzieci i młodzieży:

- bardzo częste działania niepożądane: neutropenia.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby: profil bezpieczeństwa entekawiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w randomizowanym, otwartym badaniu porównawczym, w którym pacjenci otrzymywali entekawir w dawce 1 mg/dobę (n = 102) lub adefowiru dipiwoksyl w dawce 10 mg/dobę (n = 89) (badanie 048). Biorąc pod uwagę działania niepożądane podane w punkcie „Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych”, u pacjentów leczonych entekawirem przez 48 tygodni stwierdzono wystąpienie jednego, dodatkowego działania niepożądanego [zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi (2%)]. Skumulowany odsetek zgonów w badaniu wynosił 23% (23/102), a przyczyny zgonów, tak jak oczekiwano w tej populacji, były głównie związane z wątrobą. Skumulowany odsetek przypadków raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma - HCC) w badaniu wynosił 12% (12/102). Ciężkie działania niepożądane były głównie związane z wątrobą, a ich skumulowana częstość w badaniu wynosiła 69%. Pacjenci z wyższą wartością wskaźnika wg skali CTP na początku badania, byli w grupie większego ryzyka rozwoju ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: w 48. tygodniu spośród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, leczonych entekawirem u żadnego nie stwierdzono zwiększonej aktywności AlAT ponad 10-krotnie w stosunku do GGN i ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej. 1% pacjentów miał zwiększoną aktywność AlAT ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej oraz zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie w stosunku do GGN i ponad 2-krotnie w stosunku do wartości początkowej. Stężenie albumin mniejsze niż 2,5 g/dl stwierdzono u 30% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie większą niż wartość początkowa u 10%, a liczbę płytek mniejszą niż 50 000/mm<sup>3</sup> u 20%.

### *Doświadczenie z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV*

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

### *Płeć i wiek*

Nie stwierdza się istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa entekawiru w zależności od płci (≈ 25% kobiet w badaniach klinicznych) i wieku (≈ 5% pacjentów w wieku powyżej 65 lat).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem entekawiru u pacjentów jest ograniczone. Nie obserwowano niespodziewanych działań niepożądanych u zdrowych osób otrzymujących entekawir w dawce do 20 mg/dobę przez okres do 14 dni, ani u osób zdrowych, które otrzymały do 40 mg jednorazowo. Jeśli dojdzie do przedawkowania, należy obserwować, czy u pacjenta występują objawy działania toksycznego i w razie konieczności stosować właściwe leczenie wspomagające.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AF10

#### Mechanizm działania

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

#### Aktywność przeciwwirusowa

Entekawir hamuje syntezę DNA HBV (zmniejszenie o 50%,  $EC_{50}$ ) w stężeniu 0,004  $\mu\text{M}$  w ludzkich komórkach HepG2 zakażonych dzikim typem HBV. Mediana wartości  $EC_{50}$  entekawiru w odniesieniu do HBV z mutacjami oporności na lamiwudynę (LVDr) (rtL180M i rtM204V) wynosi 0,026  $\mu\text{M}$  (zakres 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Wirusy rekombinowane, zawierające podstawienia rtN236T lub rtA181V warunkujące oporność na adefowir, pozostają w pełni wrażliwe na entekawir.

Analiza działania hamującego entekawiru na zestaw szczepów HIV-1, wyizolowanych z hodowli laboratoryjnych i od hospitalizowanych pacjentów, z zastosowaniem różnych komórek i warunków oznaczenia, wykazała, że wartości  $EC_{50}$  zmieniają się od 0,026 do  $> 10 \mu\text{M}$ . Najmniejsze wartości  $EC_{50}$  obserwowano, kiedy w próbkę stosowano zmniejszoną ilość wirusa. W kulturach komórkowych entekawir w stężeniach mikromolowych, wybrany do substytucji M184I, potwierdził działanie hamujące w dużych stężeniach. Szczep HIV zawierający podstawienie M184V wykazał utratę wrażliwości na entekawir (patrz punkt 4.4).

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

## Oporność w hodowlach komórkowych

Wirusy LVDr, zawierające substytucje rtM204V i rtL180M w obrębie odwrotnej transkryptazy, wykazują 8-krotnie mniejszą wrażliwość na entekawir w porównaniu z dzikim typem wirusa. Wprowadzenie dodatkowych zmian aminokwasów warunkujących rozwój ETVr w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 zmniejsza wrażliwość na entekawir w hodowlach komórkowych. Substytucje stwierdzone w wirusach wyizolowanych z materiału klinicznego [rtT184A, C, F, G, I, L, M lub S, rtS202 C, G lub I i (lub) rtM250I, L lub V] dodatkowo zmniejszają wrażliwość na entekawir od 16- do 741-krotnie w porównaniu z dzikim typem wirusa. Szczepy odporne na lamiwudynę z rtL180M i rtM204V w połączeniu z substytucją aminokwasową w pozycji rtA181C wykazują 16- do 122-krotne zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na entekawir. Substytucje warunkujące ETVr w pozostałych pozycjach rtT184, rtS202 i rtM250 mają tylko niewielki wpływ na wrażliwość na entekawir. Nie obserwowano ich w przypadku braku substytucji powodujących LVDr w więcej niż 1000 kolejnych próbek pobranych od pacjentów. Oporność jest powodowana przez zmniejszenie wiązania inhibitora ze zmienioną odwrotną transkryptazą HBV, a odporny HBV wykazuje zmniejszoną zdolność replikacji w hodowlach komórkowych.

## Doświadczenia kliniczne

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

W badaniach z udziałem pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, poprawę histologiczną definiowano jako zmniejszenie wartości początkowej o dwa lub więcej punktów w zakresie zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella bez jednoczesnego pogorszenia obrazu zwłóknienia w skali Knodella. Odpowiedź na leczenie pacjentów z wartością początkową w skali włóknienia Knodella równą 4 (marskość) była porównywalna z ogólną odpowiedzią w zakresie wszystkich parametrów uwzględnianych w ocenie skuteczności leczenia (pacjenci mieli wyrównaną czynność wątroby). Wysoka początkowa aktywność procesu martwiczo-zapalnego w skali Knodella (>10) wiązała się z większą poprawą w ocenie histologicznej u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami. Początkowe aktywności AlAT  $\geq 2$ -krotnie od górnej granicy normy oraz początkowe wartości miana DNA HBV  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopii/ml były związane z większym współczynnikiem odpowiedzi wirusologicznej na leczenie (48. tydzień - miano DNA HBV < 400 kopii/ml) u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni nukleozydami, z dodatnim wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg. Niezależnie od początkowych parametrów u większości pacjentów stwierdzono histologiczną oraz wirusologiczną odpowiedź na leczenie.

### Doświadczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami, z wyrównaną czynnością wątroby

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

	Pacjenci uprzednio nieleczeni nukleozydami			
	Dodatni wynik oznaczenia HBeAg (badanie 022)		Ujemny wynik oznaczenia HBeAg (badanie 027)	
	ETV 0,5 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę	ETV 0,5 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	39%	35%	36%	38%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA HBV niewykrywalne (<300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Normalizacja aktywności AlAT (≤1 x GGN)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonwersja HBeAg	21%	18%		

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

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

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

<sup>c</sup> oznaczenie Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml)

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

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

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

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

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

- <sup>b</sup> pierwszorzędowy punkt końcowy badania  
<sup>c</sup> oznaczenie Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml)

### Wyniki leczenia dłuższego niż 48 tygodni

Leczenie zakończono w 48. tygodniu lub w drugim roku leczenia, po osiągnięciu określonych wcześniej kryteriów odpowiedzi klinicznej. Kryteria odpowiedzi klinicznej to: supresja wirerii HBV (DNA HBV < 0,7 MEq/ml w odniesieniu do bDNA) i zanik HBeAg (u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg) lub aktywność AlAT poniżej 1,25 x GGN (u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg). Pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną, obserwowano jeszcze przez dodatkowe 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. U pacjentów, którzy spełnili kryteria wirusologiczne odpowiedzi klinicznej, lecz nie spełnili kryteriów serologicznych lub biochemicznych, kontynuowano leczenie w warunkach zaślepienia próby. Pacjentom, którzy nie spełnili kryteriów wirusologicznych odpowiedzi, proponowano leczenie alternatywne.

### *Pacjenci uprzednio nieleczeni analogami nukleozydów*

Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 022): leczenie entekawirem do 96 tygodni (n = 354) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV <300 kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 80%, u 87% pacjentów wystąpiła normalizacja aktywności AlAT, u 31% pacjentów nastąpiła serokonwersja HBeAg, a u 2% serokonwersja HBsAg (zanik HBsAg u 5%). W przypadku grupy leczonej lamiwudyną (n = 355) łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV < 300 kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 39%, normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 79% pacjentów, serokonwersja HBeAg u 26% pacjentów, a serokonwersja HBsAg u 2% (utrata HBsAg u 3%).

W momencie zakończenia leczenia, wśród pacjentów, u których prowadzono leczenie dłużej niż 52 tygodnie (mediana 96 tygodni), u 81% z 243 leczonych entekawirem i u 39% ze 164 leczonych lamiwudyną, liczba kopii HBV DNA oceniana metodą PCR wynosiła <300 kopii/ml, podczas gdy normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1$  x GGN) uzyskano u 79% leczonych entekawirem i u 68% pacjentów leczonych lamiwudyną.

Pacjenci z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 027): leczenie entekawirem do 96 tygodni (n = 325) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi klinicznej w postaci zmniejszenia miana DNA HBV <300 kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 94%, a normalizacja aktywności AlAT wystąpiła u 89% pacjentów w porównaniu z 77% dla miana DNA HBV do <300 kopii/ml ocenianego techniką PCR i 84% dla normalizacji aktywności AlAT u 84% pacjentów leczonych lamiwudyną (n = 313).

Spośród 26 pacjentów leczonych entekawirem i 28 leczonych lamiwudyną ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA HBV ocenianego metodą PCR do <300 kopii/ml uzyskano odpowiednio u 96% i 64%, zaś normalizację aktywności AlAT ( $\leq 1$  x GGN) odpowiednio u 27% i 21% leczonych pacjentów.

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

Wyniki biopsji wątroby: u 57 uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z badań podstawowych 022 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg) oraz 027 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg), biorących udział w długoterminowym badaniu z powtórным udziałem badanych, oceniono histologicznie wątrobę po długotrwałym leczeniu. Dobowa dawka entekawiru wynosiła 0,5 mg w badaniach podstawowych (średni czas podawania 85 tygodni) i 1 mg w badaniu z powtórным udziałem badanych (średni czas podawania 177 tygodni); 51 pacjentów uczestniczących w badaniu z powtórным udziałem badanych, otrzymywało początkowo również lamiwudynę (mediana czasu podawania 29 tygodni). Wśród tych pacjentów u 55 spośród 57 (96%) stwierdzono wcześniej zdefiniowaną (patrz powyżej) poprawę w badaniu histologicznym, a 50 spośród 57 (88%) miało

$\geq 1$ -punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia  $\geq 2$  wg skali Ishaka, 25 na 43 (58%) miało  $\geq 2$ -punktowe zmniejszenie. Wszyscy pacjenci (10 na 10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 w skali włóknienia wg Ishaka) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie (mediana zmniejszenia od wartości początkowej wynosiła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu, wszyscy pacjenci mieli miano HBV DNA  $< 300$  kopii/ml, a u 49 na 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy wynosiła  $\leq 1 \times$  GGN. U wszystkich 57 pacjentów pozostał dodatni wynik HBeAg.

#### *Brak odpowiedzi na lamiwudynę*

Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 026): leczenie entekawirem przez okres do 96 tygodni (n = 141) spowodowało, że łączny odsetek odpowiedzi na leczenie w postaci zmniejszenia miana DNA HBV  $< 300$  kopii/ml ocenianego metodą PCR wyniósł 30%, u 85% pacjentów wystąpiła normalizacja aktywności AlAT, a u 17% serokonwersja HBeAg.

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

#### *Wiek i płeć*

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

#### *Długoterminowe badanie obserwacyjne*

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

#### Szczególne grupy pacjentów

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

W badaniu 048, 191 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV, z dodatnim lub ujemnym HBeAg i objawami niewyrównanej czynności wątroby, definiowanej jako wartość wskaźnika CTP 7 lub więcej, otrzymywało entekawir w dawce 1 mg raz na dobę lub adefowiru dipiwoksyl w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli wcześniej leczeni, albo byli leczeni (z wyłączeniem wcześniejszego leczenia entekawirem, adefowiru dipiwoksylem lub fumaranem tenofowiru dizoproksylu). Na początku leczenia średnia wartość wskaźnika CTP u pacjentów wynosiła 8,59, a 26% pacjentów miało kategorię C wg CTP. Średnia wartość wskaźnika w modelu dla schyłkowej choroby wątroby (ang. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) na początku leczenia wynosiła 16,23. Na początku leczenia średnia wartość HBV DNA w surowicy oznaczona metodą PCR wynosiła 7,83  $\log_{10}$  kopii/ml, średnia aktywność AlAT w surowicy 100 jednostek/l; 54% pacjentów było HBeAg dodatnich, a 35% pacjentów miało substytucję LVDr. Entekawir miał przewagę nad dipiwoksylem adefowiru w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, którym była średnia zmiana wartości HBV DNA w surowicy, badanego metodą PCR,



w 24. tygodniu w stosunku do wartości początkowej. Wyniki wybranych punktów końcowych badania w 24. i 48. tygodniu zebrano w tabeli.

	Tydzień 24.		Tydzień 48.	
	ETV 1 mg raz na dobę	Dipiwoxyl adefowiru 10 mg raz na dobę	ETV 1 mg raz na dobę	Dipiwoxyl adefowiru 10 mg raz na dobę
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Odsetek pacjentów z nieoznaczalnym HBV DNA (<300 kopii/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Średnia zmiana HBV DNA w stosunku do wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Wartość wskaźnika CTP bez zmian lub poprawa <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
Skala MELD Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Zanik HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizacja: <sup>f</sup>				
AIAT (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminy (≥1 X DGN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Czas protrombinowy (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Oznaczenie Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml).

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

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

<sup>d</sup> Definiowane jako zmniejszenie lub brak zmiany kategorii w stosunku do początkowej wg CTP.

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

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

\* p<0,05

GGN=górna granica normy, DGN=dolna granica normy

Czas wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) lub zgonu (którekolwiek wystąpiło wcześniej) był porównywalny w obu grupach badanych: skumulowany procent zgonów w badaniu wynosił odpowiednio 23% (23/102) i 33% (29/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowiru dipiwoksylem, a skumulowany procent HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowiru dipiwoksylem.

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

#### *Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie HAART*

Badanie 038 objęło 67 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 1 pacjenta z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z jednoczesnym zakażeniem HIV. Uczestniczyli w nim pacjenci ze stabilnym i kontrolowanym przebiegiem zakażenia HIV (HIV RNA < 400 kopii/ml), u których

doszło do nawrotu wirerii HBV w trakcie leczenia HAART zawierającego lamiwudynę. Schemat HAART nie zawierał emtrycytabiny ani fumaranu tenofoviru dizoproksylu. W chwili rozpoczęcia badania w grupie leczonej entekawirem mediana okresu wcześniejszego leczenia lamiwudyną wynosiła 4,8 roku, a mediana liczby komórek CD4 494 komórek/mm<sup>3</sup> (tylko u 5 osób liczba CD4 wynosiła <200 komórek/mm<sup>3</sup>). Kontynuowano leczenie pacjentów lamiwudyną, dodatkowo otrzymywali oni entekawir w dawce 1 mg raz na dobę (n = 51) lub placebo (n = 17) przez 24 tygodnie, a następnie w ciągu kolejnych 24 tygodni wszyscy otrzymywali entekawir. W 24. tygodniu zmniejszenie liczby kopii HBV było znamienne większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 vs wzrost o 0,11 log<sub>10</sub> kopii/ml). U pacjentów od początku leczonych entekawirem zmniejszenie miana DNA HBV w 48. tygodniu badania wynosiło -4,20 log<sub>10</sub> kopii/ml, normalizację AlAT uzyskano u 37% pacjentów, którzy początkowo mieli nieprawidłową aktywność AlAT, a u żadnego z pacjentów nie uzyskano serokonwersji HBeAg.

#### *Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, nieotrzymujący jednocześnie HAART*

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

#### *Biorcy przeszczepów wątroby*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność entekawiru w dawce 1 mg raz na dobę oceniano w badaniu bez grupy kontrolnej u 65 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z powodu powikłań przewlekłego zakażenia HBV, u których wartość HBV DNA w momencie przeszczepienia wynosiła <172 IU/ml (około 1000 kopii/ml). Populacja badana w 82% składała się z mężczyzn, w 39% z rasy kaukaskiej i 37% z rasy azjatyckiej, a średni wiek wynosił 49 lat; u 89% pacjentów wynik HBeAg był ujemny w momencie przeszczepienia. Z 61 pacjentów, u których możliwa była ocena skuteczności (otrzymywali entekawir przez co najmniej 1 miesiąc), 60 otrzymywało także immunoglobulinę przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIG) w ramach schematu profilaktyki po przeszczepieniu. Z tych 60 pacjentów 49 otrzymywało terapię HBIG przez ponad 6 miesięcy. W 72. tygodniu po przeszczepieniu, w żadnym z 55 obserwowanych przypadków nie zanotowano nawrotu wirusologicznego HBV [zdefiniowany jako wartość HBV DNA  $\geq 50$  j.m./ml (około 300 kopii/ml)], nie zgłoszono również nawrotu wirusologicznego u pozostałych 6 pacjentów, u których dokonano w tym czasie oceny. U wszystkich 61 pacjentów po przeszczepieniu nastąpił zanik HBsAg, a 2 z nich uzyskało później dodatni wynik HBsAg pomimo utrzymywania niewykrywalnego poziomu HBV DNA (<6 j.m./ml). Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych w tym badaniu były zgodne z przewidywanymi u pacjentów po przeszczepieniu wątroby oraz ze znanym profilem bezpieczeństwa entekawiru.

#### *Dzieci i młodzież*

Badanie 189 ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania entekawiru u 180 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B, wyrównaną czynnością wątroby oraz zwiększoną aktywnością AlAT. Pacjentom losowo przydzielano (2:1) zaślepione leczenie entekawirem w dawce 0,015 mg/kg mc. do 0,5 mg/dobę (N = 120) lub placebo (N = 60). Randomizacja była stratyfikowana według grupy wiekowej (2 do 6 lat; >6 do 12 lat oraz >12 do <18 lat). Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby HBV były porównywalne pomiędzy 2 grupami leczenia oraz pomiędzy grupami wiekowymi. Średnia wartość miana DNA HBV w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 8,1 log<sub>10</sub> j.m./ml, a średnia aktywność AlAT 103 jednostek/l w badanej populacji. Wyniki głównych punktów końcowych oceny skuteczności w 48. i 96. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

\* Pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo, u których nie wystąpiła serokonwersja HBe przed 48. tygodniem, w drugim roku badania przeniesiono do otwartej grupy entekawiru: z tego względu porównanie danych z doboru losowego dostępne jest tylko z okresu 48 tygodni.

Oceny oporności u dzieci i młodzieży dokonano na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nieleczonych wcześniej nukleozydami, z przewlekłym zakażeniem HBV i dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg, biorących udział w dwóch badaniach klinicznych (028 i 189). Dwa badania kliniczne dostarczają danych dotyczących oporności u 183 pacjentów leczonych i monitorowanych w 1. roku i u 180 pacjentów leczonych i monitorowanych w 2. roku. Oceny genotypowe wykonywano u wszystkich pacjentów z dostępnymi próbkami, u których wystąpił przełom wirusologiczny w ciągu 96 tygodni lub z mianem DNA HBV ≥ 50 j.m./ml w 48. lub 96. tygodniu. W czasie 2. roku oporność genotypową na ETV wykryto u 2 pacjentów (skumulowane prawdopodobieństwo oporności 1,1% w czasie 2. roku).

#### Oporność kliniczna u dorosłych

Monitorowano rozwój oporności u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów, leczonych początkowo entekawirem w dawce 0,5 mg (pacjenci wcześniej nieleczeni nukleozydami) lub 1,0 mg (pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną) z oznaczaniem DNA HBV metodą PCR w 24. lub po 24. tygodniu leczenia.

Do 240 tygodnia badania u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami, genotypowe dowody na substytucje ETVr w pozycjach rtT184, rtS202 lub rtM250 stwierdzono u 3 pacjentów leczonych entekawirem, u 2 z nich doszło do przełomu wirusologicznego (patrz tabela). Substytucje te stwierdzono tylko w przypadku występowania substytucji LVDr (rtM204V i rtL180M).

Występowanie genotypowej oporności na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami					
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Liczba pacjentów w danym roku z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1	0	1	0	0

Występowanie genotypowej oporności na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami					
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w dawce 1 mg u 147 ze 149 pacjentów w 3. roku leczenia i u wszystkich pacjentów w 4. i 5. roku oraz stosowanie leczenia skojarzonego entekawirem z lamiwudyną przez okres o medianie wynoszącej 20 tygodni (w następstwie długotrwałego leczenia entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu z powtórным udziałem badanych.

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

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

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

Na początku leczenia stwierdzono substytucje ETVr (poza substytucjami LVDr w pozycjach rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) w wirusach wyizolowanych od 10 ze 187 (5%) pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, leczonych entekawirem i u których monitorowano rozwój oporności. Wskazuje to, że wcześniejsze leczenie lamiwudyną może selekcjonować substytucje warunkujące oporność i że mogą one występować z niewielką częstością przed rozpoczęciem leczenia entekawirem. Do 240. tygodnia u 3 z 10 pacjentów stwierdzono przełom wirusologiczny ( $\geq 1 \log_{10}$  zwiększenie powyżej najmniejszej wartości). Występowanie oporności na entekawir w badaniach u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną do 240. tygodnia podsumowano w tabeli.

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

<sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w skojarzeniu z lamiwudyną (po którym następowała długotrwała terapia entekawirem) przez 13 tygodni (mediana) u 48 z 80 pacjentów w 3. roku leczenia, przez 38 tygodni (mediana) u 10 z 52 pacjentów w 4. roku leczenia i przez 16 tygodni u jednego z 33 pacjentów w 5. roku leczenia w badaniu z powtórным udziałem badanych.

- <sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).
- <sup>c</sup> Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.
- <sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej najmniejszej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.
- <sup>e</sup> Pojawienie się ETVr w którymkolwiek roku; przełom wirusologiczny w określonym roku.

Spośród pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną z początkową wartością HBV DNA  $<10^7 \log_{10}$  kopii/ml, 64% (9/14) w 48. tygodniu uzyskało wartość HBV DNA  $<300$  kopii/ml. U tych 14 pacjentów współczynnik oporności genotypowej na entekawir był mniejszy (skumulowane prawdopodobieństwo 18,8% w okresie 5 lat obserwacji) niż w całkowitej populacji w badaniu (patrz tabela). Także u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną, którzy w 24. tygodniu uzyskali wartość HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  kopii/ml, oznaczoną metodą PCR, współczynnik oporności był mniejszy niż u tych, którzy nie osiągnęli tej wartości [5-letnie skumulowane prawdopodobieństwo odpowiednio 17,6% (n=50) wobec 60,5% (n=135)].

*Zintegrowana analiza badań klinicznych fazy 2. i 3.:* Po zatwierdzeniu w zintegrowanej analizie danych dotyczących oporności na entekawir pochodzących z 17 badań klinicznych fazy 2. i 3. stwierdzono, że pojawiająca się oporność na entekawir związana z substytucją w pozycji rtA181C została wykryta u 5 z 1461 pacjentów podczas leczenia entekawirem. Substytucję tę wykryto tylko w obecności substytucji w pozycjach rtL180M i rtM204V związanych z opornością na lamiwudynę.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Entekawir wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w 0,5-1,5 godziny od podania. Nie określono całkowitej biodostępności produktu leczniczego. Na podstawie oceny ilości leku wydalanego w postaci niezmienionej z moczem, biodostępność oszacowano na nie mniej niż 70%. Podczas podawania dawek wielokrotnych w zakresie 0,1–1 mg obserwuje się proporcjonalne do dawki zwiększenie  $C_{max}$  i pola pod krzywą stężenia leku w czasie (AUC). Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania raz na dobę z  $\approx 2$ -krotną kumulacją. Wartości  $C_{max}$  i  $C_{min}$  w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 4,2 i 0,3 ng/ml w przypadku dawki 0,5 mg oraz 8,2 i 0,5 ng/ml w przypadku dawki 1 mg. U zdrowych ochotników wykazano biorównoważność tabletek oraz roztworu doustnego, tak więc obie postacie farmaceutyczne można stosować zamiennie.

Podanie 0,5 mg entekawiru ze standardowym wysokotłuszczowym posiłkiem (945 kcal, 54,6 g tłuszczu) lub lekkim posiłkiem (379 kcal, 8,2 g tłuszczu) powoduje nieznaczne opóźnienie wchłaniania (1-1,5 godziny po posiłku wobec 0,75 godziny na czczo), zmniejszenie  $C_{max}$  o 44-46% i zmniejszenie AUC o 18-20%. Zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC po przyjęciu leku z posiłkiem uważa się za nieistotne klinicznie u pacjentów uprzednio nieotrzymujących analogów nukleozydów, ale u pacjentów nieodpowiadających na leczenie lamiwudyną może to wpływać na skuteczność leku (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Oszacowana objętość dystrybucji entekawiru przekracza całkowitą objętość wody w organizmie. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że  $\approx 13\%$  leku wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

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

## Eliminacja

Entekawir jest wydalany głównie przez nerki. W stanie stacjonarnym około 75% podanej dawki substancji czynnej znajduje się w postaci niezmienionej w moczu. Klirens nerkowy nie zależy od dawki i mieści się w granicach 360-471 ml/min., co sugeruje, że entekawir podlega zarówno przesączaniu kłębuszkowemu, jak i wydzielaniu kanalikowemu. Po osiągnięciu stężenia maksymalnego, stężenie entekawiru zmniejsza się w osoczu w sposób dwuwykładniczy z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym  $\approx$  128-149 godzin. Stwierdzony wskaźnik kumulacji substancji czynnej w trakcie dawkowania raz na dobę wynosi  $\approx$  2, co sugeruje, że okres półtrwania podczas efektywnej kumulacji wynosi około 24 godziny.

## Zaburzenia czynności wątroby

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

## Zaburzenia czynności nerek

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

<b>Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny (ml/min)</b>						
	<b>Brak &gt; 80</b>	<b>Małe &gt; 50; <math>\leq</math> 80</b>	<b>Umiarkowane 30-50</b>	<b>Ciężkie 20-&lt; 30</b>	<b>Ciężkie, leczenie hemodializą</b>	<b>Ciężkie, leczenie CAPD</b>
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(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 <sub>(0-T)</sub> (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)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

## Po przeszczepieniu wątroby

Narażenie na entekawir u pacjentów zakażonych HBV po przebytym przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę A lub takrolimus (n = 9) w ustalonych dawkach, było około dwukrotnie większe niż u zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek. Do większego narażenia na entekawir u tych pacjentów przyczyniały się zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

## Płeć

AUC było o 14% większe u kobiet niż u mężczyzn, co wynikało z różnic w czynności nerek i masie ciała. Po dostosowaniu według klirensu kreatyniny i masy ciała, nie stwierdzano istotnych różnic w ekspozycji pomiędzy mężczyznami i kobietami.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę entekawiru oceniano porównując osoby w podeszłym wieku od 65 do 83 lat (średni wiek kobiet 69 lat, mężczyzn 74 lata) i osoby młode w wieku od 20 do 40 lat (średni wiek kobiet 29 lat, mężczyzn 25 lat). AUC u osób w podeszłym wieku było o 29% większe niż u osób młodych, co wynikało głównie z różnic klirensu kreatyniny i masy ciała. Po ich uwzględnieniu AUC u osób w podeszłym wieku było o 12,5% większe niż u osób młodych. Populacyjna analiza farmakokinetyki obejmująca osoby w wieku od 16 do 75 lat wykazała, że sam wiek nie jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru.

### Rasa

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

### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę entekawiru w stanie stacjonarnym oceniano (badanie 028) u 24 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i z wyrównaną czynnością wątroby, nieotrzymujących wcześniej analogów nukleozydów. Ekspozycja na entekawir wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, przyjmujących entekawir raz na dobę w dawkach 0,015 mg/kg mc. do dawki maksymalnej 0,5 mg, była zbliżona do ekspozycji osiągniętej u osób dorosłych otrzymujących dawki 0,5 mg raz na dobę. Wartości  $C_{max}$ , AUC(0-24) i  $C_{min}$  u tych pacjentów wynosiły odpowiednio 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml i 0,28 ng/ml.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych na psach po wielokrotnym podaniu dawek leku obserwowano przemijające zapalenie okołonaczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Dawki niewywołujące tego działania odpowiadały narażeniu 19- i 10-krotnie przekraczającemu narażenie występujące u ludzi (odpowiednio po dawce 0,5 i 1 mg). Zaburzeń tych nie obserwowano po wielokrotnym podaniu dawek w badaniach na innych gatunkach zwierząt, w tym na małpach, którym podawano entekawir codziennie przez rok, uzyskując narażenie co najmniej 100-krotnie przekraczające narażenie występujące u ludzi.

W badaniach toksykologicznych dotyczących rozrodczości, w których podawano szczirom entekawir przez okres do 4 tygodni, nie stwierdzano zmniejszenia płodności u samców ani u samic przy dużym stopniu narażenia na działanie leku. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), jeśli narażenie przekraczało  $\geq 26$ -krotnie narażenie występujące u ludzi. W trwającym rok badaniu na małpach nie wykazano żadnych zmian w jądrach.

Gdy entekawir podawano ciężarnym samicom szczurów i królików, w dawce przekraczającej 21-krotnie narażenie występujące u ludzi, nie obserwowano objawów embriotoksyczności ani działania toksycznego dla matek. U szczurów, gdy narażenie było większe, obserwowano objawy toksyczności u ciężarnych samic, toksyczne działanie na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszenie masy ciała płodów, wady ogona i kręgow, zaburzenie kostnienia (kręgi, segmenty mostka płodowego, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. U królików, gdy narażenie było większe, opisywano objawy toksycznego działania na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszone kostnienie (kość gnykowa) i zwiększoną częstość występowania 13. żebra. W badaniu około- i pourodzeniowym u szczurów nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa. W innym badaniu, w którym entekawir podawano ciężarnym i karmiącym samicom szczurów w dawce 10 mg/kg, wykazano, że występuje zarówno narażenie płodu na działanie leku, jak i przenikanie entekawiru do mleka. U młodych szczurów, które otrzymywały entekawir od 4. do 80. dnia po urodzeniu, zaobserwowano umiarkowane osłabienie reakcji na bodziec akustyczny w okresie po leczeniu (od dnia 110. do 114. po urodzeniu), lecz nie podczas podawania leku przy wartościach AUC  $\geq 92$  razy większych niż u ludzi po zastosowaniu dawki

0,5 mg lub równoważnej dawki u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę margines ekspozycji, nie wydaje się, aby obserwacja ta miała znaczenie kliniczne.

Nie stwierdzano genotoksyczności w testach mikrobiologicznych mutagenności Ames, w testach mutacji genetycznych na komórkach ssaków i w testach transformacji na komórkach zarodkowych chomika syryjskiego. Wyniki badań mikrojądrowych i naprawy DNA u szczurów także były negatywne. W stężeniu znacznie przekraczającym stężenie osiągnięte w warunkach klinicznych entekawir powodował zmiany chromosomalne w hodowlach komórkowych ludzkich limfocytów.

Dwuletnie badania rakotwórczości: u samców myszy obserwowano zwiększoną częstość nowotworów płuc, gdy narażenie ponad 4- i 2-krotnie przewyższało narażenie występujące u ludzi (dawki odpowiednio 0,5 mg i 1 mg). Rozwój nowotworu poprzedzała proliferacja pneumocytów. Nie stwierdzono tego u szczurów, psów ani małp, co wskazuje, że kluczowe zjawisko w powstaniu nowotworu płuc u myszy jest gatunkowo specyficzne. Zwiększoną częstość innych nowotworów, w tym glejaków mózgu u samic i samców szczurów, raka wątroby u samców myszy, łagodnych guzów naczyniowych u samic myszy i gruczolaków oraz raków wątroby u samic szczurów obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie na lek było duże przez całe życie zwierzęcia. Jednak nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi.

Dane kliniczne, patrz punkt 5.1.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium zawierające 30 tabletek powlekanych.

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium perforowane jednodawkowe zawierające 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych.



Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, zawierająca 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2022 r.

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
90 x 1 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER JEDNODAWKOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
90 x 1 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER JEDNODAWKOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy przeczytać ulotkę.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych  
90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1227/006

EU/1/17/1227/009

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane

### Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane

entekawir

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Entecavir Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Entecavir Mylan
3. Jak przyjmować lek Entecavir Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Entecavir Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Entecavir Mylan i w jakim celu się go stosuje

Entecavir Mylan w postaci tabletek jest lekiem przeciwwirusowym, stosowanym u osób dorosłych w leczeniu przewlekłego (długotrwałego) wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV). Entecavir Mylan można stosować u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, ale jeszcze funkcjonującą we właściwy sposób (z wyrównaną czynnością wątroby) i u osób, u których wątroba nie funkcjonuje we właściwy sposób (z niewyrównaną czynnością wątroby).

**Entecavir Mylan w postaci tabletek jest również stosowany w leczeniu przewlekłego (długotrwałego) zakażenia HBV u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat.**

Entecavir Mylan można stosować u dzieci, których wątroba jest uszkodzona, lecz nadal funkcjonuje właściwie (z wyrównaną czynnością wątroby).

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B może prowadzić do uszkodzenia wątroby. Entecavir Mylan zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i poprawia czynność wątroby.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Entecavir Mylan

##### Kiedy nie przyjmować leku Entecavir Mylan

- **Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość)** na entekawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Entecavir Mylan należy omówić z lekarzem lub farmaceutą.

- **Jeśli u pacjenta stwierdzono kiedykolwiek zaburzenia czynności nerek**, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jest to istotne, ponieważ Entecavir Mylan jest wydalany z organizmu przez nerki i może być konieczne dostosowanie dawki leku lub schematu jego dawkowania.
- **Nie należy przerywać stosowania leku Entecavir Mylan bez skonsultowania się z lekarzem**, gdyż może to spowodować pogorszenie przebiegu zapalenia wątroby. Po



przerwaniu stosowania leku Entecavir Mylan lekarz będzie w dalszym ciągu kontrolował stan pacjenta i przeprowadzał badania krwi przez kilka miesięcy.

- **Należy przedyskutować z lekarzem, czy czynność wątroby jest prawidłowa**, a jeśli nie, jaki to może mieć wpływ na przebieg leczenia lekiem Entecavir Mylan.
- **Jeśli pacjent jest również zakażony wirusem HIV** (ludzkim wirusem niedoboru odporności), należy powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjent nie powinien przyjmować leku Entecavir Mylan w celu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B, jeśli nie otrzymuje w tym samym czasie leków przeciw HIV, ponieważ w przyszłości może być zmniejszona skuteczność leczenia HIV. Entecavir Mylan nie leczy zakażenia HIV.
- **Przyjmowanie leku Entecavir Mylan nie zapobiega zakażeniu innych ludzi wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)** poprzez kontakt seksualny lub płyny fizjologiczne (w tym zakażoną krew). Dlatego też ważne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu HBV innych osób. Dostępna jest szczepionka chroniąca osoby zagrożone zakażeniem HBV.
- **Entecavir Mylan należy do grupy leków, które mogą powodować kwasicę mleczanową** (nadmiar kwasu mlekowego we krwi) oraz powiększenie wątroby. Objawy, takie jak: nudności, wymioty i ból brzucha, mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. To rzadko występujące, lecz ciężkie działanie niepożądane, czasami kończące się zgonem. Kwasica mleczanowa występuje częściej u kobiet, szczególnie ze znaczną nadwagą. Podczas stosowania leku Entecavir Mylan lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta.
- **Jeśli pacjent był wcześniej leczony z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu B**, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Dzieci i młodzież**

Leku Entecavir Mylan nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

#### **Lek Entecavir Mylan a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

#### **Stosowanie leku Entecavir Mylan z jedzeniem i pićm**

W większości przypadków Entecavir Mylan można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Jeśli jednak pacjent wcześniej przyjmował leki zawierające lamiwudynę jako substancję czynną, należy wziąć pod uwagę poniższe zalecenia. Jeśli leczenie zostało zmienione na lek Entecavir Mylan z powodu nieskuteczności leczenia lamiwudyną, należy przyjmować Entecavir Mylan jeden raz na dobę, na pusty żołądek. Jeśli choroba wątroby jest bardzo zaawansowana, lekarz zaleci również stosowanie leku Entecavir Mylan na pusty żołądek. „Pusty żołądek” oznacza co najmniej 2 godziny po jedzeniu i co najmniej 2 godziny przed następnym posiłkiem.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) mogą przyjmować lek Entecavir Mylan niezależnie od posiłków.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Nie wykazano, że stosowanie leku Entecavir Mylan w czasie ciąży jest bezpieczne. Leku Entecavir Mylan nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to specjalnie zalecone przez lekarza. Ważne jest, aby kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lek Entecavir Mylan, stosowały skuteczne metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę.

W czasie stosowania leku Entecavir Mylan nie należy karmić piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza. Nie wiadomo, czy entekawir, substancja czynna leku Entecavir Mylan, przenika do mleka kobiecego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senność, to często występujące objawy niepożądane, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### **Lek Entecavir Mylan zawiera laktozę**

Lek ten zawiera laktozę. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak przyjmować lek Entecavir Mylan**

### **Nie wszyscy pacjenci muszą stosować taką samą dawkę leku Entecavir Mylan.**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka **u dorosłych** to 0,5 mg lub 1 mg jeden raz na dobę, doustnie.

#### **Dawka leku zależy od:**

- uprzedniego leczenia zakażenia HBV i stosowanych leków,
- występowania zaburzeń czynności nerek; lekarz może przepisać mniejszą dawkę leku lub zalecić stosowanie leku rzadziej niż raz na dobę,
- stanu wątroby pacjenta.

**U dzieci i młodzieży** (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat), lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka. Dzieci o masie ciała co najmniej 32,6 kg mogą przyjmować tabletki o mocy 0,5 mg lub entekawir w postaci roztworu doustnego. Pacjentom o masie ciała od 10 kg do 32,5 kg zaleca się entekawir w postaci roztworu doustnego. Wszystkie dawki należy przyjmować doustnie jeden raz na dobę doustnie. Nie określono zaleceń dotyczących stosowania entekawiru u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

**Dla dzieci i młodzieży** (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) dostępny jest lek Entecavir Mylan tabletki powlekane 0,5 mg lub roztwór doustny. Lekarz dziecka określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka.

Lekarz zaleci odpowiednią dawkę dla pacjenta.

Zawsze należy stosować dawkę zalecaną przez lekarza, aby zapewnić pełną skuteczność leku i ograniczyć rozwój oporności na leczenie. Entecavir Mylan należy przyjmować tak długo, jak to zalecił lekarz. O terminie zakończenia leczenia informuje lekarz.

Niektórzy pacjenci muszą przyjmować lek Entecavir Mylan na pusty żołądek (patrz **Entecavir Mylan z jedzeniem i pićem w punkcie 2**). Jeśli lekarz zaleci przyjmowanie leku Entecavir Mylan na pusty żołądek, oznacza to co najmniej 2 godziny po posiłku i co najmniej 2 godziny przed następnym posiłkiem.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Entecavir Mylan**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie przyjęcia leku Entecavir Mylan**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku. Jeżeli pominięto dawkę leku Entecavir Mylan, należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Jeżeli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć

następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Nie należy przerywać leczenia Entecavir Mylan bez porady lekarskiej**

Po przerwaniu przyjmowania leku Entecavir Mylan u niektórych osób wystąpiły bardzo ciężkie objawy zapalenia wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza o każdej zmianie dotyczącej objawów, występującej po przerwaniu leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Pacjenci leczeni entekawirem zgłaszali występowanie następujących objawów niepożądanych:

##### **Dorośli**

- Często występujące (co najmniej u 1 na 100 pacjentów): ból głowy, bezsenność, uczucie zmęczenia (bardzo silnego wyczerpania), zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja (niestrawność) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi.
- Niezbyt często występujące (co najmniej u 1 na 1000 pacjentów): wysypka, utrata włosów.
- Rzadko występujące (co najmniej u 1 na 10 000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne.

##### **Dzieci i młodzież**

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, które występują u osób dorosłych i zostały opisane powyżej, z następującą różnicą:

Bardzo często (co najmniej u 1 na 10 pacjentów): mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (jeden z rodzajów białych krwinek ważny w zwalczaniu zakażeń).

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **5. Jak przechowywać lek Entecavir Mylan**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce, blistrze lub pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Entecavir Mylan**

#### *Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane*

Substancją czynną leku jest entekawir. Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 0,5 mg entekawiru.

#### *Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane*

Substancją czynną leku jest entekawir. Każda tabletki powlekana zawiera entekawir jednowodny w ilości odpowiadającej 1 mg entekawiru.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Entecavir Mylan zawiera laktozę”), magnezu stearynian

Otoczka tabletki: tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza, makrogol 400, polisorbat 80.

### **Jak wygląda lek Entecavir Mylan i co zawiera opakowanie**

#### *Entecavir Mylan 0,5 mg tabletki powlekane*

Tabletki powlekane (tabletki) są białe, okrągłe, dwuwypukłe ze ściętymi brzegami z wytłoczonym napisem „M” na jednej stronie i „EA” na drugiej stronie.

#### *Entecavir Mylan 1 mg tabletki powlekane*

Tabletki powlekane (tabletki) są białe, okrągłe, dwuwypukłe ze ściętymi brzegami z wytłoczonym napisem „M” na jednej stronie i „EB” na drugiej stronie.

Entecavir Mylan tabletki powlekane dostarczane są w blistrach zawierających 30 tabletek, perforowanych blistrach zawierających 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek i w butelkach zawierających 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,  
Komárom - 2900  
Hungary

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: + 359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatrix 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**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatrix 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**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanavis 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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.