

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta

0,5 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmtablettánként.

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta

1 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

*Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta*

62,5 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

*Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta*

125 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta

Fehér, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tablettá, egyik oldalán „M”, a másikon „EA” mélynyomású jelzéssel. Átmérője körülbelül 6,8 mm.

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta

Fehér, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tablettá, egyik oldalán „M”, a másikon „EB” mélynyomású jelzéssel. Átmérője körülbelül 8,8 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Entecavir Viatris a hepatitis B vírus (HBV) okozta krónikus fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- kompenzált májbetegség esetén, amennyiben az aktív vírus replikációja, folyamatosan magas alanin-aminotranszferáz (ALT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis áll fenn.
- dekompenzált májbetegség esetén (lásd 4.4 pont).

Kompenzált és dekompenzált májbetegség esetén egyaránt ez a javallat a nukleozid-terápia szempontjából naiv (azaz ilyen kezelésben még nem részesült), HBeAg pozitív, HBeAg negatív HBV-fertőzött betegek klinikai vizsgálati adatain alapul. A lamivudinra refrakter HBV fertőzésben szenvedő betegek vonatkozásánál lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontokat.

Az Entecavir Viatrix javallott továbbá az olyan nukleoziddal még nem kezelt, 2 – <18 éves, kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati betegek krónikus HBV-fertőzésének kezelésére is, akiknél az aktív virális replikáció és a tartósan emelkedett szérum-ALT-szint igazolt, vagy a közepesen súlyos–súlyos gyulladás és/vagy fibrosis szövettanilag igazolt. A kezelés gyermekgyógyászati betegeknél történő elkezdésével kapcsolatos döntésre vonatkozóan lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a krónikus hepatitis B fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Az Entecavir Viatrix kizárólag 0,5 és 1 mg-os filmtabletta formájában érhető el. Azoknak a betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettát, vagy akiknek alacsonyabb adag javasolt, más, megfelelőbb formulájú, entekavirt tartalmazó készítmények lehetnek elérhetők.

### Adagolás

#### *Kompenzált májbetegség*

##### Nukleoziddal még nem kezelt betegek

A felnőttek ajánlott adagja 0,5 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

Lamivudin-refrakter betegek (azaz bizonyított viraemia a lamivudin-kezelés alatt vagy lamivudinrezisztencia- [LVDr-] mutációk jelenléte) (lásd 4.4 és 5.1 pont):

A felnőttek ajánlott adagja 1 mg naponta egyszer, melyet éhgyomorra (több mint 2 órával a következő étkezés előtt és több mint 2 órával az előző étkezés után) kell bevenni (lásd 5.2. pont). LVDr-mutációk jelenléte esetén az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy az entekavirral keresztrezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir monoterápiával szemben (lásd 4.4 pont).

#### *Dekompenzált májbetegség*

Az ajánlott dózis dekompenzált májbetegségben szenvedő felnőttek esetén 1 mg naponta egyszer, melyet éhgyomorra kell bevenni (legalább 2 órával étkezés előtt és legalább 2 órával étkezés után), (lásd 5.2 pont). Hepatitis B fertőzésben szenvedő lamivudin-refrakter betegek esetén lásd a 4.4 és 5.1 pontokat.

#### *A kezelés időtartama*

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakításakor az alábbiakat kell figyelembe venni:

- HBeAg-pozitív felnőtt betegek esetében a kezelést legalább a HBe-szerokonverzió elérését követő 12 hónapig (HBeAg-vesztés és HBV-DNS-vesztés, anti-HBe detektálása, legalább 3–6 hónap elteltével egymást követően mért két szérummintában) vagy a HBs-szerokonverzió bekövetkeztéig vagy a hatásosság megszűntéig kell folytatni (lásd 4.4 pont).
- HBeAg negatív felnőttek esetében a kezelést legalább a HBs szerokonverzió bekövetkeztéig vagy a hatásosság egyértelmű megszűnéséig kell folytatni. Tartós, 2 évnél hosszabb kezelés során rendszeresen mérlegelni kell, hogy a választott terápia folytatása megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy cirrhotikus betegeknél nem javasolt a kezelés megszakítása.

#### *Gyermekek és serdülők*

A gyermekek és serdülők számára a megfelelő adagolás érdekében a 0,5 mg-os entekavir tablettát vagy belsőleges oldatot áll rendelkezésre.

A gyermekgyógyászati betegek kezeléséről hozott döntésnek az adott beteg szükségleteinek gondos mérlegelésén kell alapulnia, és tekintetbe kell venni az aktuális gyermekgyógyászati kezelési irányelveket, beleértve a kiindulási szövetten vizsgálat értékelését. A folyamatos kezeléssel elért hosszan tartó virológiai szuppresszió előnyeit mérlegelni kell a tartós kezelés kockázataival szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B vírus megjelenését is.

A HBeAg-pozitív, krónikus hepatitis B-fertőzés miatti kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél a szérum-ALT-szintnek legalább 6 hónapig, a HBeAg-negatív betegségben szenvedő betegeknél pedig legalább 12 hónapig emelkedettnek kell lennie a kezelés előtt.

A legalább 32,6 kg-os testtömegű gyermekgyógyászati betegeknek naponta egyszer egy 0,5 mg-os tablettát kell adni, étellel vagy anélkül. A 32,6 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél belsőleges oldatot kell alkalmazni.

#### *A kezelés időtartama gyermekgyógyászati betegeknél*

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A jelenleg érvényben lévő gyermekgyógyászati szakmai irányelveknek megfelelően a kezelés abbahagyása mérlegelhető az alábbiak szerint:

- A HBeAg-pozitív gyermekgyógyászati betegeknél a nem kimutatható HBV DNS és a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg eltűnése és az anti-HBe kimutatása két, egymást követő, legalább 3-6 hónap különbséggel vett szérummintából) elérése után legalább 12 hónapig, vagy a HBs szerokonverzióig, illetve a hatásosság megszűnéséig kell adni. A kezelés befejezése után a szérum ALT- és a HBV DNS-szintet rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).
- A HBeAg-negatív gyermekgyógyászati betegeknél a kezelést a HBs szerokonverzióig, illetve a hatásosság bizonyított megszűnéséig kell folytatni.

Beszűkült vese- vagy májműködésű gyermekgyógyászati betegeknél nem történtek farmakokinetikai vizsgálatok.

#### *Idős betegek*

Nincs szükség adagmódosításra az életkor miatt. A beteg vesefunkciójától függően kell a dózist módosítani (lásd az adagolási javaslatot vesekárosodás esetén és az 5.2 pontot).

#### *Nem és rassz*

Sem a nem, sem a rassz nem befolyásolja az adagolást.

#### *Vesekárosodás*

Az entekavir clearance-e a kreatinin-clearance csökkenésével arányosan csökken (lásd 5.2 pont). Dózismódosítás javallott azoknál a betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e  $< 50$  ml/min, beleértve a hemodializált és a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) kezelés alatt álló betegeket. A napi adag csökkentése belsőleges oldat használatával javasolt. A táblázat azt is részletezi, hogy ha a belsőleges oldat nem áll rendelkezésre, akkor alternatívaként az adag az adagok között eltelt időintervallum emelésével is módosítható. A javasolt adagmódosítások korlátozott számú adat extrapolációján alapulnak, és a biztonságosságukat, valamint hatékonyságukat klinikailag nem értékelték. Ennek következtében a virológiai választ gondosan ellenőrizni kell.

| Kreatinin clearance<br>(ml/perc)     | Az entekavir adagolása*                             |                                                                       |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                      | Nukleoziddal még nem kezelt betegek                 | Lamivudin-refrakter vagy dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek |
| ≤ 50                                 | napi egyszer 0,5 mg                                 | napi egyszer 1 mg                                                     |
| 30–49                                | napi egyszer 0,25 mg*<br>VAGY<br>48 óránként 0,5 mg | napi egyszer 0,5 mg                                                   |
| 10–29                                | napi egyszer 0,15 mg*<br>VAGY<br>72 óránként 0,5 mg | napi egyszer 0,3 mg*<br>VAGY<br>48 óránként 0,5 mg                    |
| < 10<br>haemodialysis vagy<br>CAPD** | napi egyszer 0,05 mg*<br>VAGY<br>5–7 naponta 0,5 mg | napi egyszer 0,1 mg*<br>VAGY<br>72 óránként 0,5 mg                    |

\* 0,5 mg-nál kisebb adagok esetén az entekavir belsőleges oldat alkalmazása javallott.

\*\* a haemodialysis napján az entekavirt a haemodialysis után kell beadni.

#### *Májkárosodás*

A májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség adagmódosításra.

#### Az alkalmazás módja

Az Entecavir Viatrix tablettát szájon át kell alkalmazni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Károsodott vesefunkció

az adagolás beállítása szükséges vesekárosodott betegek esetében (lásd 4.2 pont). A javasolt adagmódosítások korlátozott számú adat extrapolációján alapulnak, és a biztonságosságukat, valamint hatékonyságukat klinikailag nem értékelték. Ennek következtében a virológiai választ gondosan ellenőrizni kell.

#### Hepatitis fellángolása

krónikus hepatitis B esetén gyakoriak a szérum ALT/SGOT átmeneti emelkedésével jellemezhető spontán fellángolások. Az antivirális terápia megkezdését követően néhány betegben a szérum ALT/SGOT emelkedése fordulhat elő, a szérum HBV DNS szintek egyidejű csökkenésével (lásd 4.8 pont). Az entekavirral kezelt betegek között a kezelés alatti exacerbatiók medián 4-5 hét elteltével léptek fel. Kompenzált májbetegségben szenvedőknél ezek a szérum ALT/SGOT emelkedések általában nem jártak együtt a szérum bilirubin koncentrációk emelkedésével vagy decompensatio hepatis kialakulásával. Előrehaladott májbetegségben szenvedő vagy májcirrhotikus betegeknél hepatitis fellángolását követően nagyobb a veszélye a decompensatio hepatis kialakulásának, ezért szoros megfigyelés szükséges a terápia ideje alatt.

Hepatitis akut exacerbációját jelentették olyan betegek esetében is, akik félbeszakították a hepatitis B kezelést (lásd 4.2 pont). A kezelést követő fellángolások általában a HBV DNS emelkedéssel hozhatók

összefüggésbe, és a többségük önszabályozó mechanizmus révén megszűnik. Azonban súlyos, akár fatális kimenetelű exacerbációkról is beszámoltak.

Az entekavirral kezelt, nukleoziddal még nem kezelt betegek között a kezelés utáni exacerbációk medián 23 - 24 hét elteltével léptek fel, és többnyire HBeAg negatív betegeken számoltak be róluk (lásd 4.8 pont). A májfunkciót a hepatitis B kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig rendszeres időközönként ismételt klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőrizni. Ha szükséges, újra kell indítani a hepatitis B terápiát.

### Dekompenzált májbetegek

a súlyos hepatikus nemkívánatos események nagyobb arányban fordultak elő (tekintet nélkül az okozati összefüggésre) a dekompenzált májbetegségben szenvedőknél, különösen Child-Turcotte-Pugh (CTP) C stádiumú betegeknél, mint a kompenzált májfunkciójú betegeknél. Ezen kívül a dekompenzált májbetegségeknél magasabb lehet a tejsavas acidosis és olyan speciális, renális nemkívánatos események kockázata, mint a hepatorenalis szindróma. Ezért ebben a betegpopulációban a klinikai és a laboratóriumi paramétereket gondosan ellenőrizni kell (lásd még 4.8 és 5.1 pont).

### Tejsavas acidosis és súlyos steatosissal járó hepatomegalia

nukleozid analógok alkalmazásakor (hypoxaemia hiányában) tejsavas acidosis előfordulását jelentették, amely néha fatális kimenetelű is lehet, és általában súlyos hepatomegáliával és máj steatosissal jár együtt. Mivel az entekavir is nukleozid analóg, ez a veszély nem zárható ki. A nukleozid analógokkal történő kezelést fel kell függeszteni gyorsan emelkedő aminoszén-szintek, progresszív hepatomegalia vagy ismeretlen eredetű metabolikus/tejsavas acidosis felléptekor. Benignus emésztési tünetek, mint például hányinger, hányás és hasi fájdalom a tejsavas acidosis kialakulására utalhatnak. A súlyos, néha fatális kimenetelű esetekhez pancreatitis, májelégtelenség/máj steatosis, veseelégtelenség és magas szérumszén szintek társultak. Fokozott óvatossággal kell eljárni nukleozid analógok felírásakor a hepatomegáliában, hepatitisben szenvedő vagy ismert májbetegség kialakulása veszélyének kitett betegek (különösen elhízott nők) esetén. Ezen betegek állapotát szigorúan ellenőrizni kell.

Annak érdekében, hogy elkülöníthető legyen a kezelés eredményeként kialakuló és a tejsavas acidosis összefüggésbe hozható aminoszén emelkedés, az orvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy az ALT/SGOT változások a krónikus hepatitis B egyéb laboratóriumi paramétereinek javulásával járnak-e együtt.

### Rezisztencia és specifikus figyelmeztetés a lamivudin-refrakter betegek esetében

a HBV polimerázon létrejött olyan mutációk melyek a lamivudin-rezisztencia szubsztitúciókat kódolják, másodlagos szubsztitúciók jelentkezéséhez vezethetnek, magukba foglalva az entekavirral összefüggő rezisztenciát (ETVr). A lamivudin-refrakter betegek kis százalékában az rtT184, rtS202 és rtM250 reziduumokon ETVr szubsztitúciók voltak jelen a kezelés kezdetekor. Lamivudin-rezisztens HBV-vel fertőzött betegek esetében nagyobb kockázattal alakul ki következményes entekavir-rezisztencia, mint a lamivudin-rezisztencia nélküli betegeknél. A lamivudin-refrakter vizsgálatokban a genotípusos lamivudin-rezisztencia felbukkanásának kumulatív valószínűsége 1, 2, 3, 4 és 5 éves kezelés után 6%, 15%, 36%, 47% illetve 51% volt. A lamivudin-refrakter populációban a virológiai választ sűrűn kell ellenőrizni és megfelelő rezisztencia tesztet kell végezni. Huszonnégy (24) hetes entekavir-kezelés után a szuboptimális virológiai válasszal rendelkező betegek kezelésének módosítása megfontolandó (lásd 4.5 és 5.1 pont). A terápia megkezdésekor azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében lamivudin-rezisztens HBV fertőzés szerepel, az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy az entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir monoterápiával szemben.

Előzetesen fennálló lamivudin-rezisztens HBV fertőzés esetén a májbetegség súlyosságától függetlenül nő a későbbi entekavir-rezisztencia kockázata. Dekompenzált májbetegségeknél

virológiai áttörés a májat érintő alapbetegség súlyos klinikai szövődményeivel járhat. Ezért dekompenzált májbetegségben és lamivudin-rezisztens HBV fertőzésben egyaránt szenvedő betegeknek inkább az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir-monoterápiával szemben.

### Gyermekek és serdülők

Alacsonyabb arányú virológiai választ (HBV-DNS < 50 NE/ml) figyeltek meg az olyan gyermekgyógyászati betegeknek, akiknél a HBV-DNS kiindulási értéke  $\leq 8,0 \log_{10}$  NE/ml (lásd 5.1 pont) volt. Az entekavir csak akkor alkalmazható ezeknél a betegeknek, ha a potenciális előny és a gyermeket érintő potenciális kockázat aránya ezt indokoltá teszi (pl. rezisztencia). Mivel a gyermekgyógyászati betegek egy részénél a krónikus aktív hepatitis B hosszan vagy akár egész életen át tartó kezelésére lehet szükség, mérlegelni kell az entekavir jövőbeni terápiás lehetőségekre gyakorolt hatását.

### Májtranszplantált betegek

a vesefunkciót gondosan ellenőrizni kell az entekavir terápia megkezdése előtt és alatt azokon a májtranszplantáción átesett betegeknek, akik ciklosporin vagy takrolimus kezeléssel részesülnek (lásd 5.2 pont).

### Hepatitis C vagy D társfertőzés

nincs adat az entekavir hatásosságára nézve olyan betegeknek, akik hepatitis C vagy D társfertőzésben is szenvednek.

### Humán Immundeficiencia vírus (HIV)/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal nem részesülnek antiretrovirális terápiában

Az entekavirt nem értékelték azon HIV/HBV-társfertőzésben szenvedő betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak hatásos HIV-kezelést. HIV-rezisztencia keletkezését figyelték meg olyan HIV-fertőzött betegeknek, akik krónikus hepatitis B infekció ellen entekavir kezeléssel részesültek, és nem kaptak HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy - Magas Aktivitású Antiretrovirális Terápia) kezelést (lásd 5.1 pont). Ezért az entekavir-kezelést nem lehet alkalmazni azoknál a HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknek, akik nem kapnak HAART-kezelést. Az entekavirt nem vizsgálták HIV-infekció kezelésére, ezért erre nem ajánlott.

### HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal antiretrovirális terápiában részesülnek

az entekavirt 68 HIV/HBV társfertőzésben szenvedő, lamivudint tartalmazó HAART-kezelésben részesülő felnőttél vizsgálták (lásd 5.1 pont). Nincs adat az entekavir hatásosságára nézve HBeAg-negatív betegeknek akik HIV társfertőzésben szenvednek. Az alacsony CD4-sejtszámú (< 200 sejt/mm<sup>3</sup>) HIV-társfertőzött betegre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

### Általános megjegyzés

fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy nem bizonyított, hogy az entekavir-kezelés csökkenti a HBV transzmissziójának veszélyét, ezért megfelelő óvintézkedéseket kell alkalmaznia.

### Laktóz

Ez a készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a gyógyszerkészítmény nem szedhető.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az entekavir döntően a vesén keresztül eliminálódik (lásd 5.2 pont), a vesefunkciót csökkentő vagy a tubulusokon keresztül ugyancsak aktívan szekretálódó gyógyszerekkel való együttadása emelheti mind az entekavir, mind a másik gyógyszer szérum koncentrációját. A lamivudin, az adefovir-dipivoxil és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kivételével nem vizsgálták az entekavirnak más, vese útján kiválasztódó vagy a vesefunkciót befolyásoló gyógyszerrel való együttadását. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások megfigyelése céljából, ha az entekavirt ilyen gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Nem figyeltek meg farmakokinetikai kölcsönhatásokat az entekavirt lamivudinnal, adefovirral illetve tenofovirral együtt adva.

Az entekavir nem szubsztrátja, induktora vagy inhibitora a citokróm P450 (CYP450) enzimeknek (lásd 5.2 pont). Ezért nem valószínű, hogy CYP450 mediált hatóanyag-interakciók előfordulnának entekavir esetében.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

Mivel nem ismeretes, hogy az entekavir a fejlődő magzatra potenciálisan mennyire veszélyes, a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az entekavir tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek nagy dózisoknál reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Az Entecavir Viatris a terhesség ideje alatt nem alkalmazható, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Nincs adat arra, hogyan befolyásolja az entekavir a HBV transzmisszióját az anyáról az újszülöttre. Ezért megfelelő óvintézkedéseket kell alkalmazni a neonatális HBV átvitel elkerülésére.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az entekavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok alapján az entekavir kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Entecavir Viatris alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

Az entekavirt kapó állatokon végzett toxikológiai vizsgálatok nem mutattak a csökkent fertilitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A szédülés, fáradtság és álomosság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.



## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a leggyakoribb mellékhatások, amelyek összefüggésbe hozhatók az entekavir-kezeléssel: a fejfájás (9%), fáradtság (6%), szédülés (4%) és a hányinger (3%) voltak. Az entekavir-terápia során, ill. a terápia abbahagyása után a hepatitis fellángolását jelentették (lásd 4.4 pont és *Egyes kiválasztott mellékhatások leírása*).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követően és négy olyan klinikai vizsgálatban figyelték meg, amelynek során 1720, krónikus hepatitis B infekcióban és kompenzált májbetegségben szenvedő beteg kettős-vak elrendezésben entekavirt (n = 862) vagy lamivudint (n = 858) kapott legfeljebb 107 héten át (lásd 5.1 pont). Ezekben a vizsgálatokban a napi 0,5 mg entekavir (679, nukleoziddal még nem kezelt, HbeAg-pozitív vagy -negatív beteg kezelése [medián = 53 hét]), a napi 1 mg entekavir (183, lamivudin-refrakter beteg kezelése [medián = 69 hét]) és a lamivudin biztonságossági profilja a laboratóriumi eltéréseket is beleértve hasonlóknak bizonyult.

Az entekavir-kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek szerint csoportosítva kerülnek felsorolásra. A gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ( $\leq 1/10$ ); gyakori ( $\leq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\leq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\leq 1/10\,000 - < 1/1000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

|                                                                  |                                                 |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>                     | ritka: anaphylactoid reakció                    |
| <i>Pszichiátriai kórképek:</i>                                   | gyakori: álmatlanság                            |
| <i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>                      | gyakori: fejfájás, szédülés, aluszékonyság      |
| <i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>                   | gyakori: hányás, hasmenés, hányinger, dyspepsia |
| <i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>                   | gyakori: emelkedett transzaminázok              |
| <i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>       | nem gyakori: kiütés, alopecia                   |
| <i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i> | gyakori: fáradtság                              |

Tejsavas acidosis eseteket is jelentettek gyakran decompensatio hepatisal együtt, ill. más, súlyos kórképeket, gyógyszer-expozíciókat (lásd 4.4 pont).

Kezelés a 48. hét után: az entekavir-kezelés –medián 96 hétig történő –folytatása során nem jelentkeztek újabb mellékhatások.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Laboratóriumi eltérések:*

Klinikai vizsgálatokban a nukleoziddal még nem kezelt betegek 5%-ánál olyan ALT/SGOT emelkedést mértek, amely több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek és a betegek kevesebb, mint 1%-ánál az ALT/SGOT emelkedés több mint 2-szerese volt a kiindulási értéknek, ugyanakkor az összbilirubinszint a normálérték felső határának (ULN) több mint 2-szerese volt, és több mint 2-szerese a kiindulási értéknek. A betegek kevesebb mint 1%-ánál mértek 2,5 g/dl alatti albuminszintet, 2%-ánál a kiindulási érték 3-szorosát meghaladó amilázszintet, 11%-ánál a kiindulási érték 3-szorosát meghaladó lipázszintet, valamint a betegek kevesebb mint 1%-ánál figyeltek meg 50 000/mm<sup>3</sup> alatti vérlemezkeszámot.

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin-refrakter betegek 4%-ánál olyan ALT-emelkedést mértek, amely meghaladta a kiindulási érték 3-szorosát, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál figyeltek meg olyan ALT-emelkedést, amely meghaladta a kiindulási érték 2-szeresét, és emellett az összbilirubinszint a normálérték felső határának több mint 2-szerese, és a kiindulási értéknek is több mint 2-szerese volt. A betegek 2%-ánál mértek a kiindulási érték 3-szorosát meghaladó amilázszintet, 18%-ánál a kiindulási érték 3-szorosát meghaladó lipázszintet, valamint a betegek kevesebb mint 1%-ánál figyeltek meg 50 000/mm<sup>3</sup> alatti vérlemezkeszámot.

#### *A kezelés alatti exacerbációk:*

A nukleoziddal még nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban az entekavirral kezelt betegek 2%-ánál, a lamivudinnal kezelt betegeknek pedig a 4%-ánál észleltek a kezelés során olyan ALT-emelkedést, amely a normálérték felső határának több mint 10-szerese, a kiindulási értéknek pedig több mint 2-szerese volt. Lamivudin-refrakter betegekkel végzett vizsgálatokban az entekavirral kezelt betegek 2%-ánál, a lamivudinnal kezelt betegeknek pedig 11%-ánál észleltek a kezelés során olyan ALT/SGOT emelkedést, amely a normálérték felső határának több mint 10-szerese, a kiindulási értéknek pedig több mint 2-szerese volt. Az entekavir-terápiában részesülő betegeknél a kezelés során az ALT-emelkedés medián a 4-5 hét alatt alakult ki, majd a kezelés folytatásával általában abbamaradt, és az esetek többségében  $\leq 2 \log_{10}/\text{ml}$  mértékű vírusszámcsökkenés kíséerte, amely vagy megelőzte vagy egybeesett az ALT-emelkedéssel. A kezelés ideje alatt javasolt a májfunkció szabályos időközönkénti ellenőrzése.

#### *A kezelés megszakítását követő exacerbációk:*

hepatitis akut exacerbációját jelentették olyan betegek esetében, akik megszakították a hepatitis B vírus ellenes kezelést, beleértve az entekavir-kezelésben részesülteket is (lásd 4.4 pont). A nukleoziddal még nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban a nyomonkövetés során az entekavirral kezelt betegek 6%-ában, míg a lamivudinnal kezelt betegek 10%-ában észleltek ALT/SGOT emelkedést (a normálérték felső határának több mint 10-szeresét és a referens értéknek [a kiindulási érték minimuma vagy az utolsó adagolást követő mérés értéke]több mint 2-szeresét). Az entekavir-terápiában részesülő, nukleoziddal még nem kezelt betegek között az ALT-emelkedés medián = 23-24 hét alatt alakult ki, és az ALT-emelkedés 86%-ban (24/28) a HBeAg-negatív betegeknél jelentkezett. Lamivudin-refrakter betegeken végzett vizsgálatokban, ahol csak limitált számú betegen történt nyomonkövetés, az entekavirral kezelt betegek 11%-ában, míg a lamivudinnal kezelt betegeknél nem észleltek ALT/SGOT emelkedést a nyomonkövetési időszakban.

A klinikai vizsgálatok során csak akkor hagyták abba az entekavir-kezelést, ha a beteg a terápiától elvárható módon reagált. Ha a kezelést a terápiás választól függetlenül szakítják félbe, a kezelést követő ALT/SGOT emelkedések magasabbak lehetnek.

### Gyermekek és serdülők

Az entekavir biztonságossága a 2 – < 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél két, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálaton alapul. Ezek közül az egyik egy II. fázisú farmakokinetikai vizsgálat (028. sz. klinikai vizsgálat), a másik pedig egy III. fázisú vizsgálat (189. sz. klinikai vizsgálat). Ezek a vizsgálatok 195, HBeAg-pozitív, korábban nukleoziddal még nem kezelt beteg 99 hetes medián időtartamú entekavir-kezelésével kapcsolatosan adnak tapasztalatot. Az entekavir-kezelést kapó gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások konzisztensek voltak az entekavir felnőttekkel végzett klinikai vizsgálataiban megfigyelt mellékhatásokkal (lásd a „Biztonságossági profil összefoglalása” rész és az 5.1 pont), az alábbi kivétellel gyermekgyógyászati betegeknél:

- nagyon gyakori mellékhatások: neutropenia.

### Egyéb speciális betegcsoportok

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél szerzett tapasztalatok: az entekavir dekompenzált májbetegségekre vonatkozó biztonságossági profilját egy randomizált, nyílt, összehasonlító vizsgálatban értékelték, amelyben a betegek naponta 1 mg entekavirt (n = 102) vagy naponta 10 mg adefovirt

dipivoxilt (n = 89) kaptak (048. sz. klinikai vizsgálat). Az „A mellékhatások táblázatos felsorolása” című részben feltüntetett nemkívánatos mellékhatások mellett a 48 hét során az entekavirral kezelt betegek esetében egy további mellékhatást (a vér bikarbonátszintjének csökkenése [2%]) figyeltek meg. A vizsgálat alatti kumulatív halálozási arány 23% volt (23/102), és az elhalálozás oka –a populációban vártak megfelelően –általában a májjal kapcsolatos volt. A vizsgálat folyamán előforduló hepatocellularis carcinoma (HCC) kumulatív aránya 12% (12/102) volt. A súlyos nemkívánatos események általában a májjal voltak összefüggésben, és a vizsgálat folyamán észlelt kumulatív gyakoriságuk 69% volt. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási CTP-pontszám magas volt, a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata magasabb volt (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok eltérései: az entekavir-kezelést kapott, dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél 48 héten át egy esetben sem fordult elő a normálérték felső határának 10-szeresét és a kiindulási érték 2-szeresét meghaladó ALT-emelkedés, valamint a betegek 1%-ánál mértek a kiindulási érték 2-szeresét meghaladó ALT-emelkedést, és emellett a normálérték felső határának 2-szeresét és a kiindulási érték 2-szeresét meghaladó összbilirubinszintet. A betegek 30%-ánál mértek 2,5 g/dl alatti albuminszintet, 10%-ánál a kiindulási érték 3-szorosát meghaladó lipázszintet, és 20%-ánál figyeltek meg 50 000/mm<sup>3</sup> alatti thrombocytaszámot.

*Tapasztalatok HIV társfertőzésben szenvedő betegeken:*

az entekavir mellékhatás profilja hasonlóan mutatkozott a HBV monoinfekcióban szenvedő betegeken és a limitált számú HIV/HBV társfertőzésben szenvedő, lamivudint tartalmazó HAART (highly active antiretroviral therapy = magas aktivitású antiretrovirális terápia) kezelésben részesülő betegeken vizsgálva (lásd 4.4 pont).

*Nem/életkor:*

nem volt számottevő különbség az entekavir mellékhatás profiljában sem a nemek között (a betegek ≈ 25%-a nő volt a klinikai vizsgálatok során), sem az életkor függvényében (a betegek ≈5%-a 65 év feletti volt).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az entekavir betegek körében jelentett túlادagolásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Egészséges egyéneken, akik legfeljebb 14 napon át naponta maximálisan 20 mg-ot vagy egyszeri maximálisan 40 mg-os dózist kaptak, nem jelentkeztek váratlan mellékhatások. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, hogy kialakulnak-e a toxicitás tünetei, és szükség esetén standard szupportív terápiában kell részesíteni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok.

ATC-kód: J05AF10

#### Hatásmechanizmus

az entekavir, egy HBV polimeráz ellenes aktivitással rendelkező guanozin nukleozid analóg, foszforiláció révén aktív trifoszfát (TP) formává alakul, amelynek intracelluláris felezési ideje 15 óra. Az entekavir-TP a természetes szubsztrát, a dezoxiguanozin-TP kompetitoraként gátolja a virális

polimeráz enzim mindhárom funkcióját: (1) a HBV polimeráz priming-jét, (2) a negatív DNS szál reverz transzkripcióját a pregenom messenger RNS-ről, és (3) a pozitív HBV DNS szál szintézisét. Az entekavir-TP  $K_i$ -értéke a HBV-DNS-polimerázra vonatkoztatva 0,0012  $\mu\text{M}$ . Az entekavir-TP a celluláris  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\delta$ -DNS-polimeráz 18–40  $\mu\text{M}$  közötti értékű kinetikai inhibíciós konstanssal ( $K_i$ ) jellemezhető gyenge inhibitora. Ezenfelül még a nagyfokú entekavir-expozíció sem okozott a HepG2 sejteken releváns, a  $\gamma$ -polimerázra vagy a mitochondriális-DNS-szintézisre irányuló mellékhatásokat ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

#### Antivirális aktivitás

Az entekavir 0,004  $\mu\text{M}$ -os koncentrációban gátolta a HBV-DNS szintézisét (50%-os csökkenést okozó koncentráció:  $\text{EC}_{50}$ ) vad típusú HBV törzsekkel fertőzött humán HepG2 sejtekben. Az entekavir medián  $\text{EC}_{50}$  értéke a HBV LVDr (rtL180M és rtM204V) típusaival szemben 0,026  $\mu\text{M}$  (0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$  között) volt. Adefovir-rezisztens szubsztitúcióval rendelkező rtN236T vagy rtA181V rekombináns vírusok teljes mértékben megtartották érzékenységüket entekavirral szemben.

Az entekavir laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok paneljével szembeni gátló hatékonyságának elemzése különböző sejteket és tesztkörülmenyeket használva 0,026-tól  $> 10 \mu\text{M}$ -ig terjedő  $\text{EC}_{50}$ -értékeket eredményezett. Amikor a tesztekben csökkent vírusszinteket használtak, alacsonyabb  $\text{EC}_{50}$ -értékeket figyeltek meg. Sejtkultúrában az entekavir az M184I szubsztituens szelektálódását eredményezte mikromoláris koncentrációkban, ami megerősíti a gátló aktivitást a magas entekavir-koncentrációknál. Az M184V szubsztituenset tartalmazó HIV variánsoknál az entekavirral szembeni csökkent érzékenységet tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

A HBV-kombinációs vizsgálatok során a sejtkultúrában, széles koncentrációtartományon belül az abakavir, a didanozin, a lamivudin, a sztavudin, a tenofovir vagy a zidovudin nem antagonizálták az entekavir anti-HBV aktivitását. HIV antivirális vizsgálatokban az entekavir mikromoláris koncentrációknál nem antagonizálta a fenti hat nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) vagy emtricitabin anti-HIV aktivitását a sejtkultúrában.

#### Rezisztencia sejtkultúrában

a reverz transzkriptázban rtM204V és rtL180M szubsztituenseket tartalmazó vad típusú HBV, LVDr vírusok entekavir iránti érzékenysége a 8-ad részére csökkent. Egyéb, entekavir-rezisztenciát (ETVr-t) okozó aminosav változások inkorporációja, mint az rtT184, rtS202 vagy rtM250, csökkenti az entekavir iránti érzékenységet a sejtkultúrában. A klinikai izolátumokon megfigyelt szubsztitúciók (rtT184A, C, F, G, I, L, M vagy S; rtS202 C, G vagy I; és/vagy rtM250I, L vagy V) tovább csökkentették az entekavir iránti érzékenységet, a vad típusú vírusok érzékenységének 16-od - 741-ed részére. Az rtA181C aminosav szubsztitúciót az rtL180M és az rtM204V szubsztitúciókkal kombinációban tartalmazó lamivudin-rezisztens törzsek az entekavir iránti fenotípusos érzékenységet 16-od - 122-ed részére csökkentették. Az ETVr-t okozó szubsztitúciók az rtT184, rtS202 és rtM250 reziduumokban csak mérsékelt hatást fejtettek ki az entekavir iránti érzékenységre és több mint 1000 beteg mintáinak vizsgálata alapján a lamivudin-rezisztenciát (LVDr-t) okozó szubsztitúciók hiányában ezt nem figyelték meg. A rezisztencia oka a módosult HBV reverz transzkriptázhoz történő csökkent inhibitor kötődés, és a rezisztens HBV csökkent replikációs kapacitást mutat a sejtkultúrában.

#### Klinikai tapasztalatok

az entekavir terápiás előnyeit szövettani, virológiai, biokémiai és szerológiai reakciók alapján, 48 hetes, 1633 krónikus hepatitis B fertőzésben és dekompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegen, bizonyított virális replikáció esetén végzett aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokat követően határozták meg. Ezen kívül az entekavir biztonságosságát és hatásosságát értékelték egy olyan aktív kontrollos vizsgálatban is, amelyben 191, HBV-fertőzött, dekompenzált májbetegségben szenvedő beteg, valamint egy olyan klinikai vizsgálatban, amelyben 68, HBV és HIV keresztfertőzött beteg vett részt.

A szövettani javulást a kompenzált májbetegekkel elvégzett vizsgálatokban a Knodell necro-inflammatorikus pontszámoknak a kiindulási értékhez viszonyított  $\leq 2$ -pontos csökkenésével definiálták, azzal a feltétellel, hogy egyidejűleg a Knodell fibrosis pontszám értékek ne romoljanak. A 4-es Knodell Fibrosis Pontszámú (cirrhotikus) betegek kezelésre adott válaszreakciói hasonlóak voltak, mint az összes hatásossági paraméter által meghatározott általános válaszreakciók (valamennyi betegnek kompenzált májbetegsége volt). A magas kezdeti Knodell necro-inflammatorikus értékek ( $> 10$ ) a nukleoziddal még nem kezelt betegeknél tapasztalt nagyobb mértékű szövettani javulással voltak összefüggésbe hozhatók. A normálérték felső határának 2-szeresét elérő vagy az azt meghaladó kiindulási ALT-szintek és a  $9,0 \log_{10}$  kópia/ml alatti vagy az ezzel megegyező kiindulási HBV-DNS-szintek a nukleoziddal még nem kezelt, HBeAg-pozitív betegek esetében a virológiai válasz magasabb értékével jártak (a 48. héten HBV-DNS  $< 400$  kópia/ml). Tekintet nélkül a kezdeti értékekre, a betegek többsége hisztológiai és virológiai választ mutatott a kezelésre.

***Kompenzált májbetegségben szenvedő, nukleoziddal még nem kezelt betegeken szerzett tapasztalatok***

Az alábbi táblázat egy 48 hetes, randomizált, kettősvak vizsgálat eredményeit tartalmazza, melynek során az entekavirt (ETV) a lamivudinnal (LVD) hasonlították össze HBeAg pozitív (022) és HBeAg negatív (027) betegeken.

|                                                                          | Nukleoziddal még nem kezelt                            |                                  |                                                        |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                          | HBeAg-pozitív betegek<br>(022. sz. klinikai vizsgálat) |                                  | HBeAg-negatív betegek<br>(027. sz. klinikai vizsgálat) |                                  |
|                                                                          | ETV<br>napi<br>egyszer<br>0,5 mg                       | LVD<br>napi<br>egyszer<br>100 mg | ETV<br>napi<br>egyszer<br>0,5 mg                       | LVD<br>napi<br>egyszer<br>100 mg |
| n                                                                        | 314 <sup>a</sup>                                       | 314 <sup>a</sup>                 | 296 <sup>a</sup>                                       | 287 <sup>a</sup>                 |
| Szövettani javulás <sup>b</sup>                                          | 72%*                                                   | 62%                              | 70%*                                                   | 61%                              |
| Ishak-féle fibrózisindexjavulása                                         | 39%                                                    | 35%                              | 36%                                                    | 38%                              |
| Ishak-féle fibrózisindexromlása                                          | 8%                                                     | 10%                              | 12%                                                    | 15%                              |
| n                                                                        | 354                                                    | 355                              | 325                                                    | 313                              |
| Vírusszámcsökkenés ( $\log_{10}$ kópia/ml) <sup>c</sup>                  | -6,86**                                                | -5,39                            | -5,04**                                                | -4,53                            |
| HBV-DNS nem kimutatható<br>( $< 300$ kópia/ml PCR-al) <sup>c</sup>       | 67%*                                                   | 36%                              | 90%*                                                   | 72%                              |
| ALT-normalizálódás (a normál érték<br>felső határának $\geq 1$ -szerese) | 68%*                                                   | 60%                              | 78%*                                                   | 71%                              |
|                                                                          |                                                        |                                  |                                                        |                                  |
| HBeAg-szeronkverzió                                                      | 21%                                                    | 18%                              |                                                        |                                  |

\*p érték vs lamivudin  $< 0,05$

<sup>a</sup> értékelhető kiindulási hisztológiával rendelkező betegek (kiindulási Knodell-féle necro-inflammatorikus pontszám  $\leq 2$ )

<sup>b</sup> elsődleges végpont

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR-vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml)

***Lamivudin-refrakter, kompenzált májbetegségben szenvedő betegeken szerzett tapasztalatok***

Egy randomizált, kettősvak vizsgálatban HBeAg pozitív lamivudin-refrakter betegeken (026) a kiinduláskor a betegek 85%-ában voltak jelen LVD mutációk, a vizsgálat megkezdésekor a lamivudint kapó betegeket vagy napi egyszeri 1 mg entekavirra állították át, mellőzve a kiürülési (wash out) periódust, illetve az átfedési (overlap) időszakot (n = 141), vagy folytatták a napi 100 mg-os lamivudin-kezelést (n = 145). A 48. heti eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

|                                                                      | Lamivudin-refrakter                                 |                         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                                      | HBeAg-pozitív betegek (026. sz. klinikai vizsgálat) |                         |
|                                                                      | napi egyszer 1,0 mg ETV                             | napi egyszer 100 mg LVD |
| n                                                                    | 124 <sup>a</sup>                                    | 116 <sup>a</sup>        |
| Szöveti javulás <sup>b</sup>                                         | 55%*                                                | 28%                     |
| Ishak-féle fibrózisindex javulása                                    | 34%*                                                | 16%                     |
| Ishak-féle fibrózisindex romlása                                     | 11%                                                 | 26%                     |
| n                                                                    | 141                                                 | 145                     |
| Vírusszámcsökkenés (log <sub>10</sub> kópia/ml) <sup>c</sup>         | -5,11**                                             | -0,48                   |
| HBV-DNS nem kimutatható (< 300 kópia/ml PCR-al) <sup>c</sup>         | 19%*                                                | 1%                      |
| ALT-normalizálódás (a normál érték felső határának $\geq$ 1-szerese) | 61%*                                                | 15%                     |
|                                                                      |                                                     |                         |
| HBeAg-szerokonverzió                                                 | 8%                                                  | 3%                      |

\* p-érték vs lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> értékelhető kiindulási hisztológiával rendelkező betegek (kiindulási Knodell-féle necro-inflammatorikus pontszám  $\leq$  2)

<sup>b</sup> elsődleges végpont.

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR-vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml)

#### A 48. kezelési hét utáni eredmények

A kezelést befejezték, ha az előre meghatározott terápiás válasz kritériumoknak a 48. héten vagy a kezelés második éve folyamán sikerült megfelelni. A terápiás válasz kritériumai a következők voltak: a HBV virológiai szuppressziója (HBV-DNS < 0,7 MEq/ml bDNS-vizsgálattal) és a HBeAg eliminálódása (HBeAg-pozitív betegekben) vagy az ALT-szint alacsonyabb, mint a normálérték felső határának 1,25-szöröse (HBeAg-negatív betegekben). A kezelésre reagáló betegeket egy további, 24 hetes kezelésmentes perióduson át megfigyelés alatt tartották. Azokon a betegeken, akik megfeleltek a virológiai, de nem feleltek meg a szerológiai vagy biokémiai válasz kritériumoknak, folytatták a kezelést a kettősvak vizsgálatnak megfelelően. Azoknak a betegeknél, akiknél elmaradt a virológiai válasz, alternatív kezelést ajánlottak fel.

#### Nukleoziddal még nem kezelt

HBeAg-pozitív betegek (022. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 354) összesített eredményeit tekintve a PCR-al megállapított HBV-DNS a betegek 80%-ában csökkent 300 kópia/ml alá, valamint az ALT-szint 87%-ukban normalizálódott, a HBeAg-szerokonverzió aránya 31%-os, a HBsAg-szerokonverzió pedig 2%-os volt (5%-os HBsAg-elimináció). A lamivudin-kezelés végén (n = 355) kapott összesített eredmények az alábbiak voltak: a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 39% -ában, PCR meghatározással és az ALT/SGOT normalizálódott 79%-ukban, 26% -os volt a HBeAg-szerokonverzió és 2%-os a HBsAg szerokonverzió (3% -os a HBsAg elimináció értéke).

Az adagolás végén a kezelést az 52. hét után (medián 96 hétig) is folytató betegek esetében a PCR-al megállapított HBV-DNS a 243, entekavirral kezelt beteg 81%-ánál és a 164, lamivudinnal kezelt beteg 39%-ánál csökkent 300 kópia/ml alá, míg az ALT normalizálódása (a normálérték felső határának  $\geq$  1-szerese) az entekavir-kezelést kapó betegek 79%-ánál és a lamivudin-kezelés kapó betegek 68%-ánál volt megfigyelhető.

HBeAg-negatív betegek (027. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 325) összesített eredményeit tekintve a PCR-al megállapított HBV-DNS a betegek 94%-ában csökkent 300 kópia/ml alá, valamint az ALT-szint 89%-ukban normalizálódott, ezzel szemben a lamivudinnal kezelt betegek esetében (n = 313) a PCR-al meghatározott HBV-DNS a betegek 77%-ában csökkent 300 kópia/ml alá, az ALT-szint pedig 84%-ukban normalizálódott.

26, entekavirral kezelt és 28, lamivudinnal kezelt beteg esetében –akiknél a kezelés az 52. hét után is (medián 96 hétig) folytatódott –az adagolás végére a PCR-ral meghatározott HBV-DNS az entekavirral kezelték 96%-ában és a lamivudinnal kezelték 64%-ában csökkent 300 kópia/ml alá. Az ALT/SGOT normalizálódott (a normálérték felső határának  $\geq 1$ -szeresére) az entekavirral kezelt betegek 27%-ában és a lamivudinnal kezelték 21%-ában a kezelés végén.

Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a protokoll által előírt terápiásválasz-kritériumoknak, ez a válasz fennmaradt a 24 hetes kezelés utáni utánkövetési periódusban is, a 022. sz. klinikai vizsgálatban az entekavirra reagálók 75%-ában (83/111), szemben a lamivudinra reagálók 73%-ával (68/93), míg a 027. sz. klinikai vizsgálatban az entekavirra reagálók 46%-ában (131/286), szemben a lamivudinra reagálók 31%-ával (79/253). A kezelés utáni utánkövetés 48. hetére a HBeAg-negatív betegek jelentős hányadánál a korábbi válasz megszűnt.

Májbiopszia eredmények: a pivotalis nukleozid terápia naiv vizsgálatokból azon 57 HBeAg-pozitív (022) és HBeAg-negatív (027) beteg hosszú távú máj szövettani eredményeit értékelték, akiket a vizsgálat hosszú távú szakaszába vontak be. Az entekavir adagja napi 0,5 mg volt a pivotalis vizsgálatokban (medián expozíció 85 hét) és napi 1 mg a meghosszabbított vizsgálatban (medián expozíció 177 hét) és 51 beteg lamivudint is kapott a meghosszabbított vizsgálat kezdetén (medián időtartam 29 hét). Az 57 betegből 55-nél (96%) az előzőleg definiáltak (lásd fent) megfelelő szövettani javulást észleltek, és az 57-ből 50-nél (88%) az Ishak-féle fibrózis-pontszám  $\leq 1$  ponttal csökkent. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az Ishak-féle fibrózis-pontszáma  $\leq 2$  volt, 43 betegből 25-nél (58%) ez az érték  $\leq 2$  pontot csökkent. A vizsgálat megkezdésekor minden (10-ből 10) előrehaladott fibrózisban vagy cirrhosisban szenvedő betegnél (Ishak-féle fibrózis-pontszám 4, 5 vagy 6)  $\leq 1$  pont volt a csökkenés (medián csökkenés a kiindulási értékhez viszonyítva 1,5 pont). A hosszú távú biopszia idején, a HBV-DNS minden betegnél  $< 300$  kópia/ml és 57-ből 49-nél (86%) a szérum ALT nem volt magasabb a normálérték felső határánál. Mind az 57 beteg HBsAg-pozitív maradt.

#### *Lamivudin-refrakter*

HBeAg-pozitív betegek (026. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 141) összesített eredményeit tekintve a PCR-ral megállapított HBV-DNS a betegek 30%-ában csökkent 300 kópia/ml alá, az ALT-szint 85%-uknál normalizálódott, a HBeAg-szerokonverzió pedig 17%-os volt.

Annál a 77 betegnél, akik folytatták a kezelést az 52. héten túl is (medián 96 hétig), a HBV DNS  $< 300$  kópia/ml alá csökkent a betegek 40%-ában, PCR meghatározással, és 81%-ukban normalizálódott az ALT/SGOT ( $\geq 1$ -szerese a normálérték felső határának) a kezelés végén.

#### *Életkor/nem*

Nem volt számottevő különbség az entekavir hatékonyságában sem a nemek között ( $\approx 25\%$  volt a nők aránya a klinikai vizsgálatban) sem az életkor függvényében (a betegek  $\approx 5\%$ -a volt  $> 65$  éves).

#### Hosszú távú követéses vizsgálat

A 080-as vizsgálat egy olyan randomizált, megfigyeléses, nyílt, 4. fázisú klinikai vizsgálat volt, amely az entekavir-kezelés (ETV, n = 6216) illetve egyéb standard HBV nukleozid (sav)-kezelés (nem ETV, n = 6162) hosszú távú kockázatait értékelte krónikus hepatitis B vírus (CHB) fertőzésben szenvedő betegeken maximum 10 évig. A vizsgálatban értékelt legfontosabb klinikai események az alábbiak voltak: az összes rosszindulatú daganat (HCC és nem HCC típusú rosszindulatú daganatos események együttesen), a HBV okozta májbetegség progressziója, a nem HCC típusú rosszindulatú daganatok, a HCC, és a halálozások, beleértve a májkárosodással összefüggő halálozásokat is. Az ETV-kezelést a nem ETV-kezeléssel összehasonlítva, az előbbi nem járt együtt a rosszindulatú daganatok fokozott kockázatával ebben a vizsgálatban, sem az összes rosszindulatú daganat összesített végpontjának (ETV n = 331, nem ETV n = 337; HR=0,93 [0,8-1,1]), sem a nem HCC típusú rosszindulatú daganatok egyedi végpontjának (ETV n = 95, nem ETV n = 81; HR=1,1 [0,82-1,5]) értékelése alapján. A jelentett események a HBV okozta májbetegség progressziója és a HCC vonatkozásában hasonlóak voltak mindkét csoportban (ETV és nem ETV). A leggyakrabban jelentett rosszindulatú daganat

mindkét csoportban (ETV és nem ETV) a HCC volt, amelyet a malignus gastrointestinalis daganat követett.

### Speciális populációk

#### *Dekompenzált májbeteg:*

A 048. sz. klinikai vizsgálatban 191, HBeAg-pozitív vagy -negatív, krónikus HBV-fertőzésben és igazolt dekompenzált májbetegségben (definíció: 7 vagy annál magasabb CTP-pontszám) szenvedő beteg kapott naponta 1 mg entekavirt vagy naponta 10 mg adefovir-dipivoxilt. A betegek között voltak olyanok, akik HBV-kezelést még nem kaptak, illetve előzetesen már kezelték (kivéve az entekavirrel, adefovir-dipivoxillel vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végzett előzetes kezelést). A vizsgálat megkezdésekor a betegek medián CTP-pontszáma 8,59 volt, és a betegek 26%-a a CTP C stádiumba tartozott. A medián kiindulási MELD pontszám (Model for End Stage Liver Disease –Végstádiumú májbetegség modell) 16,23 volt. A PCR-ral meghatározott medián szérumb-VNS 7,83 log<sub>10</sub> kópia/ml volt, a medián szérumb-ALT pedig 100 E/l; a kiinduláskor a betegek 54%-a volt HBeAg-pozitív és 35%-ánál fordult elő LVDr-t okozó szubsztitúció. Az elsődleges végpont, azaz a PCR-rel meghatározott szérumb-VNS szintben a vizsgálat megkezdése és a 24. hét között bekövetkezett medián változás vonatkozásában az entekavir jobb volt, mint az adefovir-dipivoxil. A kiválasztott vizsgálati végpontok 24. és 48. héten kapott eredményeit a táblázat mutatja be.

|                                                                                           | 24. hét                     |                                                | 48. hét                     |                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                           | ETV<br>napi egyszer<br>1 mg | Adefovir<br>Dipivoxil<br>napi egyszer<br>10 mg | ETV<br>napi egyszer<br>1 mg | Adefovir<br>Dipivoxil<br>napi egyszer<br>10 mg |
| n                                                                                         | 100                         | 91                                             | 100                         | 91                                             |
| HBV-DNS <sup>a</sup>                                                                      |                             |                                                |                             |                                                |
| Nem kimutatható hányad (<300 kópia/ml) <sup>b</sup>                                       | 49%*                        | 16%                                            | 57%*                        | 20%                                            |
| A kiindulási értéktől számított medián változás (log <sub>10</sub> kópia/ml) <sup>c</sup> | -4,48**                     | -3,40                                          | -4,66                       | -3,90                                          |
| Stabil vagy javult CTP-pontszám <sup>b,d</sup>                                            | 66%                         | 71%                                            | 61%                         | 67%                                            |
| MELD érték<br>A kiindulási értéktől számított medián változás <sup>c,e</sup>              | -2,0                        | -0,9                                           | -2,6                        | -1,7                                           |
| HBsAg-elimináció <sup>b</sup>                                                             | 1%                          | 0                                              | 5%                          | 0                                              |
| Normalizálódás: <sup>f</sup>                                                              |                             |                                                |                             |                                                |
| ALT ( $\geq 1 \times \text{ULN}$ ) <sup>b</sup>                                           | 46/78 (59%)*                | 28/71 (39%)                                    | 49/78 (63%)*                | 33/71 (46%)                                    |
| Albumin ( $\leq 1 \times \text{LLN}$ ) <sup>b</sup>                                       | 20/82 (24%)                 | 14/69 (20%)                                    | 32/82 (39%)                 | 20/69 (29%)                                    |
| Bilirubin ( $\geq 1 \times \text{ULN}$ ) <sup>b</sup>                                     | 12/75 (16%)                 | 10/65 (15%)                                    | 15/75 (20%)                 | 18/65 (28%)                                    |
| Prothrombin idő ( $\geq 1 \times \text{ULN}$ ) <sup>b</sup>                               | 9/95 (9%)                   | 6/82 (7%)                                      | 8/95 (8%)                   | 7/82 (9%)                                      |

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR-vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml).

<sup>b</sup> NC = F (vizsgálatot be nem fejező = sikertelen), a kezelést az elemzés hete előtt megszakítók (az okok közé értendő többek között a halálozás, hatástalanság, nemkívánatos esemény, non-compliance/az utánkötés során előforduló lemorzsolódás) sikertelenségnek tekintendők (pl. HBV-DNS  $\leq 300$  kópia/ml).

<sup>c</sup> NC = M (vizsgálatot be nem fejező = hiányzó)

<sup>d</sup> Meghatározása: a CTP-pontszám a kiindulási értékhez viszonyított csökkenése vagy változatlansága.

<sup>e</sup> A medián kiindulási MELD-pontszám az ETV esetében 17,1, az adefovir-dipivoxil esetében pedig 15,3 volt.



<sup>f</sup> A nevező a kóros kiindulási értékekkel rendelkező betegek száma.

\*  $p < 0,05$

ULN=a normálérték felső határa, LLN=a normálérték alsó határa.

A hepatocellularis carcinoma kialakulásáig vagy a halálozásig (amelyik előbb következett be) eltelt idő a két kezelési csoportban hasonló volt. A vizsgálat folyamán megfigyelt kumulatív halálozási arány az entekavirral kezelt betegeknél 23% (23/102), az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknél pedig 33% (29/89) volt, a hepatocellularis carcinoma vizsgálat folyamán megfigyelt kumulatív aránya az entekavirral kezelt betegeknél 12% (12/102), az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknél pedig 20% (18/89) volt.

A kiinduláskor LVDr-t okozó szubsztitúcióval rendelkezők esetében azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási HBV DNS érték 300 kópia/ml alatti, 44% volt az entekavirt és 20% az adefovirt kapó betegeknél a 24. héten, és 50% volt az entekavirt és 17% az adefovirt kapó betegeknél a 48. héten.

*HIV/HBV-társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyidejűleg HAART-kezelésben részesülnek*

A 038. sz. klinikai vizsgálatot 67, HBeAg-pozitív és 1, HBeAg-negatív HIV-társfertőzésben szenvedő beteg részvételével végezték. A betegeknek lamivudint tartalmazó HAART-kezelés mellett stabil, kontrollált HIV-fertőzésük volt (HIV-RNS < 400 kópia/ml) rekurrens HBV viraemiával. HAART-rezsimek nem tartalmaztak emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot. Kiinduláskor az entekavirral kezelt betegek előzetesen medián 4,8 évig részesültek lamivudin terápiában, a medián CD4-szám pedig 494 sejt/mm<sup>3</sup> volt (a CD4-szám csak 5 betegnél volt < 200 sejt/mm<sup>3</sup>). A betegek továbbra is részesültek lamivudin-kezelésben, majd kiegészítésül vagy napi 1 mg entekavirt (n = 51) vagy placebót (n = 17) szedtek 24 héten át, ezt követően pedig további 24 héten keresztül valamennyien entekavirt kaptak. A 24. héten a HBV-vírusszám csökkenése szignifikánsan magasabb volt az entekavir csoportban (-3,65 vs 0,11 log<sub>10</sub> kópia/ml-es emelkedés). Az eredetileg entekavir-kezelésre kijelölt betegekben a HBV-DNS csökkenése a 48. hétre -4,20 log<sub>10</sub> kópia/ml volt, az ALT az abnormális kiindulási értékkel rendelkezők 37%-ában normalizálódott, és egyetlen betegnél sem fordult elő HBeAg-szerokonverzió.

*HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal nem részesülnek HAART-kezelésben:*

Az entekavirt nem értékelték azon HIV/HBV-társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak hatásos HIV-kezelést. A HIV-RNS csökkenéséről számoltak be a HIV/HBV-társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik HAART-kezelés nélkül részesültek entekavir-monoterápiában. Néhány esetben M184V HIV variáns szelektálódását figyelték meg, aminek jelentősége lehet a betegek esetleges jövőbeli HAART-rezsimek kiválasztásában. Ennek következtében ilyen helyzetben a HIV-rezisztencia potenciális kialakulása miatt az entekavir nem alkalmazható (lásd 4.4 pont).

*Májtranszplantált betegek*

a napi egyszeri 1 mg entekavir biztonságosságát és hatásosságát 65, olyan betegnél értékelték egy egykaros vizsgálatban, aki a krónikus HBV fertőzés szövődményei miatt májtranszplantátumot kapott, és a transzplantáció időpontjában a HBV DNS mennyisége <172 NE/ml (megközelítőleg 1000 kópia/ml) volt. A vizsgálati populáció 82%-a férfi, 39%-a fehér és 37%-a ázsiai volt, 49 éves medián életkorral. A transzplantáció időpontjában a betegek 89%-ának HBeAg-negatív betegsége volt. A hatásosság szempontjából értékelhető (legalább 1 hónapig kapott entekavirt) 61 beteg közül 60 kapott még a transzplantációt követő profilaxis rezsim részeként hepatitis B immunglobulint (HBIG) is. Eközül a 60 beteg közül 49 kapott több mint 6 hónapig HBIG terápiát. A transzplantációt követő 72. héten az 55 megfigyelt beteg egyikében sem fordult elő HBV virológiai recidíva [definíció szerint HBV DNS ≤50 NE/ml (megközelítőleg 300 kópia/ml)], és nem jelentettek virológiai recidívát a további 6 beteg értékelésének idejében sem. A transzplantációt követően mind a 61 betegnél HBsAg eltűnés következett be, és később közülük 2, a nem kimutatható HBV DNS ellenére (<6 NE/ml), HBsAg-pozitív lett. Az ebben a vizsgálatban észlelt nemkívánatos események gyakorisága és jellege hasonló volt a májtranszplantátumot kapott betegeknél várhatóval, valamint az entekavir ismert biztonságossági profiljával.

### Gyermekek és serdülők

A 189. sz. klinikai vizsgálat az entekavir hatásosságát és biztonságosságát értékelő, 180, korábban nukleoziddal még nem kezelt, 2 – < 18 éves, HBeAg-pozitív, krónikus hepatitis B-fertőzésben és kompenzált májbetegségben szenvedő, emelkedett ALT-szintű gyermekkel és serdülővel végzett vizsgálat. A betegeket vak elrendezésben 0,015 mg/kg-tól legfeljebb napi 0,5 mg entekavirral (N = 120) vagy placebóval (N = 60) végzett kezelésre randomizálták (2:1 arányban). A randomizálást korcsoportonként stratifikálták (2–6 év; > 6–12 év és > 12 – < 18 év). A kiindulási demográfiai jellemzők és a HBV okozta betegség jellemző tulajdonságai a 2 terápiás kar és az életkor kohorszok esetén hasonlóak voltak. A vizsgálatba való belépéskor a medián HBV-DNS 8,1 log<sub>10</sub> NE/ml, a medián ALT pedig 103 E/l volt a vizsgálati populációban. A fő hatásossági végpontok 48. heti és 96. heti eredményei az alábbi táblázatban láthatók.

|                                                         | Entecavir     |               | Placebo*    |
|---------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------|
|                                                         | 48. hét       | 96. hét       | 48. hét     |
| n                                                       | 120           | 120           | 60          |
| HBV-DNS < 50 NE/ml és HBeAg-szerokonverzió <sup>a</sup> | 24,2%         | 35,8%         | 3,3%        |
| HBV-DNS < 50 NE/ml <sup>a</sup>                         | 49,2%         | 64,2%         | 3,3%        |
| HBeAg-szerokonverzió <sup>a</sup>                       | 24,2%         | 36,7%         | 10,0%       |
| ALT-normalizálódás <sup>a</sup>                         | 67,5%         | 81,7%         | 23,3%       |
| HBV-DNS < 50 NE/ml <sup>a</sup>                         |               |               |             |
| Kiindulási HBV DNS < 8 log <sub>10</sub> NE/ml          | 82,6% (38/46) | 82,6% (38/46) | 6,5% (2/31) |
| Kiindulási HBV-DNS ≤ 8 log <sub>10</sub> NE/ml          | 28,4% (21/74) | 52,7% (39/74) | 0% (0/29)   |

<sup>a</sup> NC = F (vizsgálatot be nem fejező = sikertelen)

\* A 48. hétig HBe-szerokonverziót nem mutató, placebo csoportba randomizált betegek a vizsgálat második évére átkerültek a nyílt elrendezésű entekavir-csoportba; így a randomizált összehasonlítási adatok csak a 48. hétig állnak rendelkezésre.

A gyermekek rezisztenciájának felmérése a korábban nukleoziddal még nem kezelt, HBeAg-pozitív krónikus HBV-fertőzéssel élő gyermekekkel végzett két klinikai vizsgálat (028 és 189) adatain alapul. A két vizsgálat 183 olyan betegről nyújt rezisztenciával kapcsolatos adatokat, akiket az 1. évben kezeltek és megfigyeltek, valamint 180 olyan betegről, akiket a 2. évben kezeltek és megfigyeltek. A genotípus meghatározását minden olyan beteg esetében elvégezték (ha volt elérhető vérminta), akinél virológiai áttörés történt a 96. hétre, vagy a HBV-DNS ≤ 50 NE/ml volt a 48. vagy a 96. hétre. A 2. évben 2 betegnél figyelték meg az ETV-vel szembeni genotípusos rezisztenciát (1,1%-os kumulatív rezisztencia-valószínűség a 2. évben).

### Klinikai rezisztencia felnőtteknél

A klinikai vizsgálatokban kezdetben 0,5 mg entekavirral (nukleoziddal még nem kezelt) vagy 1,0 mg entekavirral (lamivudin-refrakter) kezelés alatt álló betegnél a 24. héten vagy azt követően a HBV-DNS PCR-ral történő mérésével követték a rezisztencia kialakulását.

240 héten át az ETVr szubsztitúciókra utaló az rtT184, rtS202 vagy rtM250-nél mutakozó genotípusos jeleket a nukleozid naív vizsgálatokban 3 entekavir-kezelt betegnél (közülük 2 tapasztalt virológiai áttörést) azonosítottak (lásd a táblázatot). Ezeket a szubsztitúciókat csak az LVDr szubsztitúciók (rtM204V és rtL180M) jelenléte mellett figyelték meg.

| 5 év alatt megjelenő genotípusos entekavirrezisztencia, nukleoziddal korábban még nem kezelt betegek vizsgálata |       |       |                    |                    |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                                                 | 1. év | 2. év | 3. év <sup>a</sup> | 4. év <sup>a</sup> | 5. év <sup>a</sup> |
| A rezisztencia szempontjából megfigyelés alatt tartott, kezelt betegek <sup>b</sup>                             | 663   | 278   | 149                | 121                | 108                |
| <b>Betegek egy adott évben:</b>                                                                                 |       |       |                    |                    |                    |
| –megjelenő genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup>                                                                    | 1     | 1     | 1                  | 0                  | 0                  |
| –genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup> és virológiai áttöréssel <sup>d</sup>                                        | 1     | 0     | 1                  | 0                  | 0                  |
| <b>Kumulatív valószínűség:</b>                                                                                  |       |       |                    |                    |                    |
| –megjelenő genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup>                                                                    | 0,2%  | 0,5%  | 1,2%               | 1,2%               | 1,2%               |
| –genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup> és virológiai áttöréssel <sup>d</sup>                                        | 0,2%  | 0,2%  | 0,8%               | 0,8%               | 0,8%               |

- <sup>a</sup> Az eredmények az 1 mg adagú entekavir-kezelés meghosszabbított vizsgálati adatait mutatják, nevezetesen a 3. év adatait a 149 kezelt betegből 147 beteg esetében, illetve a 4. és az 5. évi adatokat az összes beteg esetében, valamint az entekavir-lamivudin kombinációs kezelés adatait (melyet egy hosszú távú entekavir-kezelés követett), nevezetesen a 3. évi adatokat a 149 kezelt betegből 130 beteg esetében (medián: 20 hét) és a 4. év adatait a 121 kezelt betegből 1 beteg esetében (medián: 1 hét).
- <sup>b</sup> Beleszámítanak azok a betegek akiknél a kezelés alatt legalább egy PCR-os HBV-DNS-mérést végeztek a 24. héten vagy azt követően egészen az 58. hétig (1. év), az 58. hét után egészen a 102. hétig (2. év), a 102. hét után a 156. hétig (3. év), a 156. hét után a 204. hétig (4. év), a 204. hét után a 252. hétig (5. év).
- <sup>c</sup> Ezen betegeknél LVDr szubsztitúciók is találhatók.
- <sup>d</sup> A PCR-al meghatározott HBV-DNS  $\leq 1 \log_{10}$  mértékű emelkedése a minimumhoz viszonyítva, amelyet egymást követő mérésekkel vagy a vizsgált időszak végén igazoltak.

ETVr szubsztitúciókat (ezenkívül LVDr szubsztitúciók [rtM204V/I  $\pm$  rtL180M]) a lamivudin-refrakter, entekavirral kezelt és rezisztenciára ellenőrzött betegek izolátumai között 10/187 (5%-ban) figyeltek meg beválasztás során, amely arra utal, hogy az előzetes lamivudin-kezelés ezeknek a rezisztens szubsztituenseknek a szelekcióját okozhatja, és amelyek előfordulási gyakorisága alacsony az entekavir-kezelést megelőzően. A 240. hét alatt, 10 betegből 3-nál tapasztaltak virológiai áttörést ( $\leq 1 \log_{10}$  mértékű emelkedés a minimumhoz viszonyítva). A lamivudin-refrakter vizsgálatokban a 240 hétig bezárólag felmerülő entekavir-rezisztenciát az alábbi táblázat foglalja össze.

| 5 év alatt megjelenő genotípusos entekavirrezisztencia, lamivudin-refrakter betegekkel végzett vizsgálatok |                   |                    |                    |                    |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                                            | 1. év             | 2. év              | 3. év <sup>a</sup> | 4. év <sup>a</sup> | 5. év <sup>a</sup> |
| A rezisztencia szempontjából megfigyelés alatt tartott, kezelt betegek <sup>b</sup>                        | 187               | 146                | 80                 | 52                 | 33                 |
| <b>Betegek egy adott évben:</b>                                                                            |                   |                    |                    |                    |                    |
| –megjelenő genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup>                                                               | 11                | 12                 | 16                 | 6                  | 2                  |
| –genotípusos ETVr-rel és virológiai áttöréssel <sup>d</sup>                                                | 2 <sup>e</sup>    | 14 <sup>e</sup>    | 13 <sup>e</sup>    | 9 <sup>e</sup>     | 1 <sup>e</sup>     |
| <b>Kumulatív valószínűség:</b>                                                                             |                   |                    |                    |                    |                    |
| –megjelenő genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup>                                                               | 6,2%              | 15%                | 36,3%              | 46,6%              | 51,45%             |
| –genotípusos ETVr-rel <sup>c</sup> és virológiai áttöréssel <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> Az eredmények az entekavir-lamivudin kombinációs kezelés meghosszabbított vizsgálati adatait mutatják (melyet egy hosszú távú entekavir-kezelés követett), nevezetesen a 3. év adatait 80 kezelt betegből 48 beteg esetében (medián: 13 hét), illetve a 4. év adatait 52 kezelt betegből 10 beteg esetében (medián: 38 hét) és az 5. év adatait 33 kezelt betegből 1 beteg esetében (medián: 16 hét).

<sup>b</sup> Beleszámítanak azok a betegek akiknél a kezelés alatt legalább egy PCR-os HBV-DNS-mérést végeztek a 24. héten vagy azt követően egészen az 58. hétig (1. év), az 58. hét után egészen a 102. hétig (2. év), a 102. hét után a 156. hétig (3. év), a 156. hét után a 204. hétig (4. év), a 204. hét után a 252. hétig (5. év).

<sup>c</sup> Ezen betegeknél LVDr szubsztitúciók is találhatók.

<sup>d</sup> A PCR-ral meghatározott HBV-DNS  $\leq 1 \log_{10}$  mértékű emelkedése a minimumhoz viszonyítva, amelyet egymást követő mérésekkel vagy a vizsgált időszak végén igazoltak.

<sup>e</sup> Bármely évben jelentkező ETVr; virológiai áttörés egy konkrét évben.

A  $10^7 \log_{10}$  kópia/ml alatti kiindulási HBV-DNS-értékkel rendelkező lamivudin-refrakter betegek 64%-a (9/14) érte el a 300 kópia/ml alatti HBV-DNS-értéket a 48. hétre. Ennél a 14 betegnél alacsonyabb arányban fordult elő genotípusos entekavir-rezisztencia (kumulatív valószínűség 18,8% az 5 éves nyomonkövetés során), mint az egész vizsgálati populációban (lásd táblázat). Továbbá, azok a lamivudin-refrakter betegek, akik a 24. hétre  $10^4 \log_{10}$  kópia/ml alatti (PCR-ral megállapított) HBV-DNS-értéket értek el, kisebb arányban voltak rezisztensek, mint azok, akik ezt nem érték el (5 éves kumulatív valószínűség: 17,6% [n = 50] a 60,5%-kal [n = 135] szemben).

*II és III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített elemzése:* A forgalomba hozatalt követően, 17 II. és III. fázisú klinikai vizsgálatból származó entekavir-rezisztencia adatok összesített elemzése során az entekavir kezelés alatt 1461 betegből 5-nél mutatták ki a kialakult entekavir rezisztencia-asszociált rtA181C szubsztitúciót. Ezt a szubsztitúciót csak a lamivudin rezisztencia-asszociált rtL180M és rtM204V szubsztitúciók jelenlétében mutatták ki.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Az entekavir gyorsan felszívódik, maximális plazmakoncentrációját átlagosan 0,5–1,5 óra alatt éri el. Abszolút biohasznosulását még nem határozták meg. A gyógyszerkészítmény változatlan formában vizelettel való kiürülése alapján a biohasznosulás legalább 70% -ra tehető. Többféle, a 0,1–1 mg-os tartományba eső adag beadását követően a  $C_{max}$ - és az AUC-értékek adagarányosan emelkednek. A dinamikus egyensúlyi állapot napi egyszeri adagolással 6-10 nap alatt érhető el,  $\approx 2$ -szeres akkumuláció mellett. A  $C_{max}$  és a  $C_{min}$  dinamikus egyensúlyi értéke 0,5 mg-os adagnál 4,2 illetve 0,3 ng/ml, 1 mg-os adagnál pedig 8,2 illetve 0,5 ng/ml. A tabletta és a belsőleges oldat egészséges önkénteseken vizsgálva bioekvivalensnek mutatkozott; ezért a két gyógyszerforma egymással helyettesíthetőnek bizonyult.

0,5 mg entekavir szokásos, magas zsírtartalmú táplálékkal (945 kcal, 54,6 g zsír) vagy alacsony zsírtartalmú táplálékkal (379 kcal, 8,2 g zsír) való együttes alkalmazása a felszívódás kismértékű elhúzódtását (1–1,5 óra táplálkozást követően vs. 0,75 óra éhgyomorra), valamint a  $C_{max}$  44–46%-os és az AUC 18–20%-os csökkenését eredményezte. A táplálékkal történő bevitel okozta alacsonyabb  $C_{max}$ - és AUC-értékeknek nincs klinikai jelentőségük nukleoziddal még nem kezelt betegeknél, azonban a lamivudin-refrakter betegek esetében befolyásolhatják a kezelés hatásosságát (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

az entekavir becsült eloszlási térfogata meghaladja a test teljes víztérfogatát. Humán szérumfehérjéhez való kötődése *in vitro*  $\approx 13\%$ .

### Biotranszformáció

az entekavir nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a CYP450 enzimrendszernek.  $^{14}\text{C}$ -entekavir adagolását követően oxidatív vagy acetilált metabolitok egyáltalán nem, fázis II típusú metabolitok, glükuronid- és szulfátkonjugátumok pedig csekély mennyiségben voltak megfigyelhetők.

## Elimináció

az entekavir elsősorban a vesén keresztül eliminálódik, steady-state esetén a bevitt hatóanyagadag kb. 75%-a változatlan formában a vizelettel ürül. A vese clearance független a bevitt dózistól és 360 - 471 ml/min tartományban mozog, ami arra utal, hogy az entekavir mind glomerulus filtratio, mind tubuláris secretio révén kiválasztódik. Csúcskoncentrációk elérése után az entekavir plazmakoncentrációk biexponenciális csökkenést mutatnak  $\approx 128$ –149 órás terminális felezési idővel. A megfigyelt hatóanyag-akkumulációs index napi egyszeri adagolás esetén  $\approx 2$ -szeres, jelezve, hogy az effektív akkumulációs félidő kb. 24 óra.

## Károsodott májfunkció

A közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú betegek farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak.

## Károsodott vesefunkció

az entekavir clearance értéke csökken a kreatinin-clearance csökkenésével. 4 órán át tartó hemodialízis a bevitt dózisnak  $\approx 13\%$ -át, míg a CAPD a  $0,3\%$ -át távolította el. Az entekavir farmakokinetikáját (krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő) betegeken egyszeri 1 mg adag bevitelét követően az alábbi táblázat mutatja:

|                                   | Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc) |                                                  |                                                        |                                                  |                                                                  |                                                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                   | Nem<br>károsodott<br>> 80<br>(n = 6)     | Enyhén<br>károsodott<br>> 50;<br>≥ 80<br>(n = 6) | Közepes<br>mértékben<br>károsodott<br>30-50<br>(n = 6) | Súlyosan<br>károsodott<br>20–<br>< 30<br>(n = 6) | Súlyosan<br>károsodott,<br>haemodialysissel<br>kezelt<br>(n = 6) | Súlyosan<br>károsodott,<br>CAPD-vel<br>kezelt<br>(n = 4) |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)<br>(CV%) | 8,1<br>(30,7)                            | 10,4<br>(37,2)                                   | 10,5<br>(22,7)                                         | 15,3<br>(33,8)                                   | 15,4<br>(56,4)                                                   | 16,6<br>(29,7)                                           |
| AUC(0–T)<br>(ng h /ml)<br>(CV)    | 27,9<br>(25,6)                           | 51,5<br>(22,8)                                   | 69,5<br>(22,7)                                         | 145,7<br>(31,5)                                  | 233,9<br>(28,4)                                                  | 221,8<br>(11,6)                                          |
| CLR (ml/perc)<br>(szórás)         | 383,2<br>(101,8)                         | 197,9<br>(78,1)                                  | 135,6<br>(31,6)                                        | 40,3<br>(10,1)                                   | NE                                                               | NE                                                       |
| CLT/F (ml/perc)<br>(szórás)       | 588,1<br>(153,7)                         | 309,2<br>(62,6)                                  | 226,3<br>(60,1)                                        | 100,6<br>(29,1)                                  | 50,6<br>(16,5)                                                   | 35,7<br>(19,6)                                           |

## Májtranszplantációt követő állapot

az entekavir expozíció HBV-fertőzött, májtranszplantált recipienseken stabil ciklosporin-A vagy takrolimusz (n = 9) adagok mellett  $\approx 2$ -szerese volt a normál vesefunkciójú, egészséges egyének expozíciójának. A megváltozott vesefunkció eredményezte az entekavir expozíció fokozódását ezeken a betegeken (lásd 4.4 pont).

## Nem

az AUC 14% -kal magasabb volt nőknél, mint férfiakon a vesefunkcióban és a testsúlyban fennálló különbségek miatt. Miután az adagolást a kreatinin-clearance és testsúly különbségekre megfelelően módosították, a továbbiakban nem mutatkozott eltérés az entekavir expozícióban a férfiak és a nők között.

## Idősek

az entekavir farmakokinetikájának korfüggését oly módon vizsgálták, hogy 65 - 83 éves (medián életkor nőknél 69 év, férfiaknál 74 év) időskorú személyeket 20 - 40 éves (medián életkor nőknél 29 év, férfiaknál 25 év) fiatalokkal hasonlítottak össze. Az AUC 29% -kal magasabb volt az idősebbeknél a fiatalokhoz viszonyítva, ami főként a vesefunkcióban és a testsúlyban fennálló különbségeknek tulajdonítható. Miután az adagolást a kreatinin-clearance és testsúly különbségeinek megfelelően módosították, az AUC 12,5%-kal mutatott magasabb értéket az idősebbeknél a fiatalokhoz viszonyítva. A 16–75 év közötti betegeken végzett populációs farmakokinetikai analízis szerint a kor nem befolyásolja szignifikáns mértékben az entekavir farmakokinetikáját.

## Rassz

a populációs farmakokinetikai analízis szerint a rassz nem befolyásolja szignifikáns mértékben az entekavir farmakokinetikáját. Következtetéseket azonban csak a kaukázusi és az ázsiai csoportokra vonatkozóan lehet levonni, mivel a többi kategóriába tartozókból túl kevés számú alanyt vizsgáltak.

## Gyermekek és serdülők

Az entekavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikáját (028. sz. klinikai vizsgálat) 24, korábban nukleoziddal nem kezelt, 2 – < 18 éves, kompenzált májbetegségben szenvedő, HBeAg-pozitív gyermekgyógyászati betegnél értékelték. A napi egyszeri alkalommal 0,015 mg/ttkg-os (legfeljebb 0,5 mg-os) entekavir-adagot kapó, nukleoziddal még nem kezelt alanyoknál elért entekavir-expozíció hasonló volt a napi egyszeri alkalommal 0,5 mg-os adagot kapó felnőttek expozíciójához. Ezen alanyok esetében a  $C_{max}$ , az AUC (0–24) és a  $C_{min}$  értéke 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml, illetve 0,28 ng/ml volt.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Kutyákon ismételt adagolással végzett toxikológiai vizsgálatokban a központi idegrendszerben reverzibilis perivascularis inflammatio volt megfigyelhető, amelyre nézve meghatározták a toxikus hatást még nem okozó (no-effect), a tervezett humán expozíció (0,5 illetve 1 mg) 19 illetve 10-szeresének megfelelő dózisokat. Más állatfajokon nem tapasztaltak ilyen jellegű kóros eltéréseket ismételt adagolással végzett vizsgálatokban, beleértve a majmokon végzett vizsgálatokat is, ahol 1 éven át naponta a humán entekavir expozíció  $\leq 100$  -szorosának tették ki az állatokat.

Reproduktív toxikológiai vizsgálatokban, ahol az állatokat legfeljebb 4 hétig kezelték, az entekavir nem befolyásolta a fertilitást sem a hím, sem a nőstény patkányokban még magasabb dózisoknál sem. Testicularis elváltozásokat (tubuli seminiferi degeneratio) figyeltek meg ismételt adagolással végzett toxikológiai vizsgálatok során rágcsálókön és kutyákon a humán expozíció  $\leq 26$  -szorosában. Majmokon végzett 1 éves vizsgálatokban nem tapasztaltak testicularis elváltozásokat.

Vemhes patkányoknak és nyulaknak adagolva az entekavirt sem embryo-, sem maternális toxicitást nem észleltek a humán expozíció  $\leq 21$  -szeresénél. Magas expozíció esetén patkányokon maternális toxicitást, embriofoetális toxicitást (resorptiók), alacsonyabb foetális testtömeget, farok- és vertebraalis malformatiókat, csökkent ossificatiót (a csigolyák, a sternum és a phalanx területén), extra lumbalis csigolyákat és bordákat figyeltek meg. Magas expozíció esetén nyulakon embriofoetális toxicitást (resorptiók), csökkent ossificatiót (hyoid), és a 13. borda gyakoribb előfordulását tapasztalták. Egy patkányokon végzett peri-postnatalis vizsgálatban az utódokon nem észleltek mellékhatásokat. Egy másik vizsgálatban, ahol az entekavirt 10 mg/kg-os dózisban szoptató vemhes patkányoknak adagolták, mind a magzati entekavir expozíció, mind az entekavir anyatejjel való kiválasztódása bizonyítást nyert. A 4. - 80. posztnatalis napok között entekavirt kapott fiatal patkányoknál a regenerációs időszak alatt (110. - 114. posztnatalis nap), —de az adagolási periódus alatt nem, —az akusztikus megriadási válasz közepes mértékű csökkenését észlelték a 0,5 mg-os vagy az azzal egyenértékű gyermekgyógyászati dózis mellett embereknél észlelhető AUC  $\leq 92$ -szeres értékénél.

Figyelembe véve ezt a dózistartományt, nem valószínű, hogy ennek az eredménynek klinikai jelentősége lenne.

Nem találtak genotoxicitásra utaló jeleket sem Ames mikrobiológiai mutagenitási teszten, sem emlőssejt génmutációs teszten, sem pedig szíriai hörcsög embriósejtekkel végzett transzformációs teszten. Patkányokon végzett micronucleus vizsgálat és DNS repair vizsgálat szintén negatív eredménnyel járt. Az entekavir clastogen hatásának bizonyult humán lymphocyták kulturájában a klinikai alkalmazás során elérhetőnél lényegesen magasabb koncentrációkban.

Kétéves karcinogenitási vizsgálatok: hím egerekben emelkedett a tüdőtumorerőfordulási gyakorisága a humán dózisok (0,5 mg és 1 mg)  $\leq$  4-szeresét, illetve  $\leq$  2-szeresét alkalmazva. A tumor kialakulását a tüdőben pneumocyták proliferációja előzte meg, amelyet nem tapasztaltak patkányoknál, kutyáknál vagy majmoknál, ami azt jelzi, hogy az egereknél megfigyelt tüdőtumor kialakulásának meghatározó lépése valószínűleg fajspecifikus. Egyéb daganatok, így például hím és nőstény patkányokban agyi gliomák, hím egerekben májkarcinomák, nőstény egerekben benignus vascularis tumorok, és nőstény patkányokban májadenomák és karcinomák csak élethosszig tartó magas expozíciók esetén fordultak elő nagyobb számban. Azonban a toxicitást nem okozó szinteket nem sikerült pontosan meghatározni. A fenti elváltozások emberre vonatkoztatott prediktív értéke nem ismeretes. A klinikai adatokat lásd az 5.1 pontban.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

laktóz-monohidrát

magnézium-sztearát

Tabletta bevonat:

titán-dioxid (E171)

Hipromellóz

Makrogol 400

Poliszorbát 80

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Orto-ftálaldehidből (OPA) / alumíniumból / polivinil-klorid –(PVC-) alumíniumból készült buboréksomagolás, mely 30 darab filmtablettát tartalmaz.

Orto-ftálaldehidből (OPA) / alumíniumból / polivinil-klorid –(PVC-) alumíniumból készült, adagonként perforált buboréksomagolás, mely 30 × 1 vagy 90 × 1 darab filmtablettát tartalmaz.

Polipropilén, gyermekbiztos zárással ellátott, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült tartály, mely 30 vagy 90 darab filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. június 21.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1.,  
Komárom, 2900  
Magyarország

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Höhe  
Hessen, 61352,  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd az I. melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pontját).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Amennyiben egy időszakos biztonsági jelentés beadásának és a kockázatkezelési terv frissítésének dátuma egybeesik, ezek egyszerre is benyújthatók.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 0,5 mg filmdoboz  
entekavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmdobozként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz

30 filmdoboz  
30 × 1 filmdoboz  
90 × 1 filmdoboz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Száján át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entecavir Viartis 0,5 mg filmdoboz

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ –2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta  
entekavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatris Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – EGYADAGOS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta  
entekavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatris Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 0,5 mg filmdoboz  
entekavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmdobozként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz

30 filmdoboz  
90 filmdoboz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Száján át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entecavir Viatriis 0,5 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ –2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **TARTÁLY**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 0,5 mg filmdoboz  
entekavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmdobozként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmdoboz

30 filmdoboz  
90 filmdoboz

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Száján át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta  
entekavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta  
30 × 1 filmtabletta  
90 × 1 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entecavir Viartis 1 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ –2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta  
entekavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatris Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS - EGYADAGOS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta  
entekavir

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatris Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY DOBOZA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta  
entekavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entecavir Viartis 1 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ –2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **TARTÁLY**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Entecavir Viatris 1 mg filmtabletta  
entekavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidrát filmtablettánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta  
90 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Entecavir Viatris 0,5 mg filmdoboz

### Entecavir Viatris 1 mg filmdoboz

entecavir

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd a 4. pontot.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Entecavir Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Entecavir Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Entecavir Viatrist?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell tárolni az Entecavir Viatrist?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Entecavir Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

**Az Entecavir Viatris filmdoboz egy olyan vírusellenes gyógyszerkészítmény, amelyet hepatitisz B vírus (HBV) okozta idült (hosszan tartó), fertőző májgyulladás kezelésére alkalmaznak felnőtteknél.** Az Entecavir Viatris alkalmazható olyan betegeknek, akiknek a mája károsodott, de még megfelelően működik (kompenzált májbetegség), valamint olyan betegeknek is, akiknek a mája károsodott, és nem működik megfelelően (dekompenzált májbetegségben).

**Az Entecavir Viatris filmdobozt a krónikus (hosszan tartó) HBV-fertőzés kezelésére 2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekeknek és serdülőknek is alkalmazzák.** Az Entecavir Viatris olyan gyermekeknek alkalmazható, akiknek a mája károsodott, de még megfelelően működik (kompenzált májbetegség).

A hepatitisz B vírus fertőzés májkárosodáshoz vezethet. Az Entecavir Viatris csökkenti a vírus mennyiségét az Ön szervezetében, és javítja a máj állapotát.

#### 2. Tudnivalók az Entecavir Viatris szedése előtt

##### Ne szedje az Entecavir Viatrist

- **ha allergiás (túlérzékeny) az entecavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.**

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Entecavir Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha veséjével problémák vannak vagy voltak;** erről tájékoztassa kezelőorvosát. Ez azért fontos, mivel az Entecavir Viatris a vesén keresztül választódik ki és távozik az Ön szervezetéből, ezért lehetséges, hogy Önnél szükségessé válhat az adag, illetve az adagolás módosítása.
- **ne hagyja abba az Entecavir Viatris szedését a kezelőorvos utasítása nélkül,** mivel hepatitise (fertőző májgyulladása) súlyosbodhat a kezelés megszakítása után. Az Entecavir

Viatrisnal végzett kezelés abbahagyása után kezelőorvosa folytatja az Ön megfigyelését, és több hónapig vérmintákat vesz Öntől vizsgálat céljából.

- **beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön mája megfelelően működik-e,** és ha nem, ez milyen módon befolyásolhatja az Entecavir Viatris-kezelést.
- **ha HIV- (humán immunhiány vírus) fertőzésben is szenved;** erről feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát. Ne alkalmazza az Entecavir Viatrist hepatitisz B-fertőzés kezelésére, amíg egyidejűleg HIV-ellenes kezelésben is részesül, mert a HIV-kezelés hatékonysága ezzel csökkenhet. Az Entecavir Viatris nem alkalmas a HIV-fertőzés kezelésére.
- **az Entecavir Viatris szedése nem akadályozza meg, hogy Ön másokat hepatitisz B vírussal (HBV-vel) fertőzzön meg** nemi érintkezés útján vagy a testnedvekkel (pl. vérrel) történő érintkezés révén. Ezért fontos megfelelő óvintézkedéseket tenni annak érdekében, hogy mások HBV vírussal való megfertőződését megelőzzük. A HBV fertőzés veszélyének fokozottan kitett személyek számára oltóanyag (vakcina) is hozzáférhető.
- **az Entecavir Viatris a gyógyszerek egy olyan csoportjához tartozik, amelyek ún. laktacidózist** (a tejsav kóros felszaporodását a vérben) és májmegnagyobbodást okozhatnak. Az olyan tünetek, mint például a hányinger, hányás és gyomorfájás a laktacidózis kialakulását jelezhetik. Ezek a ritka, de súlyos mellékhatások esetenként végzetes kimenetelűek lehetnek. A laktacidózis nőkön gyakrabban fordul elő, különösen, ha jelentősen túlsúlyosak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát az Entecavir Viatris-kezelés időtartama alatt.
- **ha Ön korábban már kapott idült hepatitisz B vírus elleni kezelést;** kérjük, erről tájékoztassa kezelőorvosát.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Entecavir Viatris nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb vagy a 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

### **Egyéb gyógyszerek és az Entecavir Viatris**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Az Entecavir Viatris egyidejű bevétele étellel és itallal**

A legtöbb esetben az Entecavir Viatrist az étellel együtt vagy attól függetlenül is beveheti. Ha azonban korábban olyan gyógyszeres kezelést kapott, amely lamivudin hatóanyagot tartalmazott, a következőket kell figyelembe vennie. Ha Önt azért állították át az Entecavir Viatrisra, mert a lamivudin-kezelés eredménytelennek bizonyult, az Entecavir Viatrist naponta egyszer, éhgyomorra kell bevennie. Ha májbetegsége nagyon előrehaladott, kezelőorvosa ebben az esetben is arra fogja utasítani, hogy az Entecavir Viatrist éhgyomorra vegye be. Az éhgyomorra történő bevétel azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezés előtt kell bevenni.

A gyermekek és serdülők (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között) az Entecavir Viatrist étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetik.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. Az entekavir használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. Az Entecavir Viatris a terhesség ideje alatt nem alkalmazható, kivéve, ha kezelőorvosa erre kifejezetten utasítást ad. Fontos, hogy a fogamzóképes nők az Entecavir Viatrisnal végzett kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak, hogy elkerüljék a teherbe esést.

Az Entecavir Viatris-kezelés idején nem szoptathat. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat. Nem ismert, hogy az entekavir, az Entecavir Viatris hatóanyaga kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
A szédülés, fáradtság és álomosság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha aggályai vannak ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

#### **Az Entecavir Viatris laktózt tartalmaz**

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Entecavir Viatrist?**

#### **Nem minden betegnek kell azonos adagot szednie az Entecavir Viatrisból.**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Felnőtteknél** a készítmény javasolt adagja 0,5 mg vagy 1 mg naponta egyszer, amelyet szájon át kell bevenni (azaz lenyelni).

#### **Az Ön gyógyszer adagja az alábbiaktól függ:**

- volt-e korábban HBV fertőzése, és azt milyen gyógyszerrel kezelték.
- voltak-e korábban vese problémái. Kezelőorvosa a szokásosnál alacsonyabb adagot is előírhat. Önnek vagy arra utasíthatja, hogy napi egyszeri alkalomnál ritkábban vegye be a gyógyszert.
- milyen állapotban van a mája.

**Gyermekek és serdülők** (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között) esetében a gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot a gyermek testtömege alapján. A legalább 32,6 kg-os testtömegű gyermekek napi egy alkalommal szedhetik a 0,5 mg-os filmtablettát vagy a belsőleges oldatot szájon át alkalmazva (azaz lenyelve). A 10-32,5 kg-os testtömegű betegek számára az entecavir belsőleges oldat használata javasolt szájon át alkalmazva (azaz lenyelve) napi egy alkalommal. A 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál könnyebb gyermekek esetében az entecavirnak nincs adagolási javaslata.

**Gyermekek és serdülők** (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között), Entecavir Viatris 0,5 mg filmtabletta áll rendelkezésre, vagy belsőleges oldat állhat rendelkezésre. Gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot a gyermek testtömege alapján.

A kezelőorvos olyan dózist fog megállapítani, amely megfelelő az Ön számára.

Annak érdekében, hogy a gyógyszer hatása teljes mértékben érvényesülhessen, valamint a kezelés során kialakuló rezisztencia csökkentése miatt, nagyon fontos, hogy a kezelőorvos által előírt napi adagot bevegye. Kezelőorvosa útmutatásának megfelelő ideig alkalmazza az Entecavir Viatrist. A kezelőorvosa közölni fogja Önnel, ha a kezelést be kell fejezni és ennek időpontját is tudatni fogja.

Egyes betegeknek éhgyomorra kell bevenniük az Entecavir Viatrist (lásd „**Az Entecavir Viatris egyidejű bevétele étellel és itallal**” c. részt a 2. pontban). Ha kezelőorvosa arra ad utasítást, hogy az Entecavir Viatrist éhgyomorra vegye be, akkor az éhgyomor azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezés előtt.

#### **Ha az előírtnál több Entecavir Viatrist vett be**

Azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Entecavir Viatrist**

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen dózist sem. Ha elfelejti bevenni az Entecavir Viatris egy adagját, pótolja azt, mielőtt eszébe jut, és ezt követően vegye be a következő adagot a megfelelő időpontban. Ha közel van a következő bevétel időpontja, akkor már ne vegye be az elmulasztott adagot. Várjon és



az előírás szerinti időpontban vegye be a következő dózist. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ne hagyja abba az Entecavir Viatris szedését a kezelőorvos utasítása nélkül**

Néhány betegen nagyon súlyos májgyulladásos tünetek léptek fel, amikor abbahagyták az entecavir szedését. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha a kezelés megszakítását követően bármilyen változást észlel betegsége tüneteiben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az entekavirral kezelt betegeken az alábbi mellékhatások előfordulását jelentették:

##### **Felnőttek**

- Gyakori (100-ból legalább 1 betegnél): fejfájás, álmatlanság (alvásképtelenség), kimerültség (extrém fáradtság), szédülés, aluszékonyság (álmoság), hányás, hasmenés, hányinger, diszpepszia (emésztési zavar) és a májenzimek értékeinek növekedése a vérképben.
- Nem gyakori (1000-ból legalább 1 betegnél): kiütés, hajhullás.
- Ritka (10 000-ből legalább 1 betegnél): súlyos allergiás reakció.

##### **Gyermekek és serdülők**

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a fent leírt, felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz, az alábbi különbséggel:

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből legalább 1 betegnél): alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely fontos szerepet játszik a fertőzések leküzdésében).

##### **Mellékhatások bejelentése**

Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell tárolni az Entecavir Viatrist?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon, buboréksomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Entecavir Viatris?

#### *Entecavir Viatris 0,5 mg filmdoboz*

A készítmény hatóanyaga az entekavir. 0,5 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidráttal filmdobozként.

#### *Entecavir Viatris 1 mg filmdoboz*

A készítmény hatóanyaga az entekavir. 1 mg entekavirral egyenértékű entekavir-monohidráttal filmdobozként.

Egyéb összetevők:

Tablettatartó: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, laktóz-monohidráttal (lásd „Az Entecavir Viatris laktózt tartalmaz ”c. részt a 2. pontban), magnézium-sztearát.

Tablettatartó: titán-dioxid (E171), hipromellóz, makrogol 400, poliszorbát 80.

### Milyen az Entecavir Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

#### *Entecavir Viatris 0,5 mg filmdoboz*

Fehér, filmdobozú, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletták, egyik oldalán „M”, a másikon „EA ”mélynyomással jelölve. Átmérője körülbelül 6,8 mm.

#### *Entecavir Viatris 1 mg filmdoboz*

Fehér, filmdobozú, kerek, mindkét oldalán domború, metszett élű tabletták, egyik oldalán „M”, a másikon „EB ”mélynyomással jelölve. Átmérője körülbelül 8,8 mm.

Az Entecavir Viatris filmdoboz 30 darab tablettát tartalmazó buborékfóliás kiszerelésben, 30 × 1 vagy 90 × 1 darab tablettát tartalmazó perforált buborékfóliás kiszerelésben, valamint 30 vagy 90 darab tablettát tartalmazó tartályos kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írország

### Gyártó

Mylan Hungary Kft.  
Mylan utca 1.,  
Komárom, 2900,  
Magyarország

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Höhe  
Hessen, 61352,  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Viатris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viатris UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viатris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)**Česká republika**

Viатris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Viатris Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

**Danmark**

Viатris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viатris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viатris OÜ

Tel: +372 6363 052

**Norge**

Viатris AS

Tlf: +47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viатris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002 993 6410

**Österreich**

Viатris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viатris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Polska**

Viатris Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

**France**

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 200

**Hrvatska**

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viатris Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 85

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viатris Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

**Suomi/Finland**

Viатris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**  
CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Sverige**  
Viatris AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Latvija**  
Viatris SIA  
Tel: +371 676 055 80

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:  
**Error! Hyperlink reference not valid.**