PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 1 mg entekaviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg monohydrátu laktózy.

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety

Biela filmom obalená okrúhla bikonvexná tableta so skoseným okrajom s vyrazeným písmenom "M" na jednej strane a označením "EA" na druhej strane. Priemer: približne 6,8 mm.

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety

Biela filmom obalená okrúhla bikonvexná tableta so skoseným okrajom s vyrazeným písmenom "M" na jednej strane a označením "EB" na druhej strane. Priemer: približne 8,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Entecavir Viatris je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) (pozri časť 5.1) u dospelých:

- s kompenzovaným ochorením pečene s dôkazmi o aktívnej vírusovej replikácii, trvale zvýšených sérových hladinách alanínaminotransferázy (ALT) a histologickými dôkazmi o aktívnom zápale a/alebo fibróze pečene.
- s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.4)

Pri kompenzovanom aj dekompenzovanom ochorení pečene sa táto indikácia zakladá na údajoch z klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s HBeAg pozitívnou a HBeAg negatívnou infekciou HBV. S ohľadom na pacientov s hepatitídou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

Entecavir Viatris je indikovaný aj na liečbu chronickej infekcie HBV u pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí majú dokázanú aktívnu vírusovú replikáciu a trvalo zvýšené sérové hladiny ALT alebo histologicky dokázaný stredne závažný až závažný zápal a/alebo fibrózu. S ohľadom na rozhodnutie začatia liečby u pediatrických pacientov, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou chronickej hepatitídy B.

Entecavir Viatris je dostupný len vo forme filmom obalených tabliet s obsahom 0,5 a 1 mg. Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo u ktorých sa odporúča zníženie dávky, môžu byť k dispozícii iné produkty obsahujúce entekavir s vhodnejšími prípravkami.

Dávkovanie

Kompenzované ochorenie pečene

Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi
Odporúčaná dávka u dospelých je 0,5 mg jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti refraktérni na lamivudín (t. j. s dôkazmi o virémii počas liečby lamivudínom alebo s prítomnosťou typických mutácií spôsobujúcich rezistenciu na lamivudín [LVDr]) (pozri časti 4.4 a 5.1)
Odporúčaná dávka u dospelých je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa má užívať na prázdny žalúdok (viac ako 2 hodiny pred a viac ako 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). V prítomnosti mutácií LVDr sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom (pozri časť 4.4).

Dekompenzované ochorenie pečene
Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa musí užiť na prázdny žalúdok (najmenej 2 hodiny pred jedlom a najmenej 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). U pacientov s hepatitídou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.4 a 5.1.

Trvanie liečby
Optimálna dĺžka liečby nie je známa. Môže sa zvážiť prerušenie liečby nasledujúcim spôsobom:

- U HBeAg pozitívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do 12 mesiacov po dosiahnutí sérokonverzie HBe (strata HBeAg a HBV DNA spolu s detekciou anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra, medzi ktorými je najmenej 3 - 6 mesačný interval) alebo do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelné prehodnotenie, aby sa potvrdilo, že je pokračovanie zvolenej liečby pre pacienta aj naďalej vhodné.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča.

Pediatrická populácia
Na vhodné dávkovanie v pediatrickej populácii je dostupný Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety a pre dávky nižšie ako 0,5 mg môže byť dostupný perorálny roztok.

Rozhodnutie liečiť pediatrických pacientov sa má zakladať na dôkladnom zohľadnení potrieb individuálneho pacienta a má zohľadňovať súčasné postupy liečby v pediatrii vrátane hodnotenia základných histologických informácií. Prínosy dlhodobej virologickej supresie pri pokračovaní v liečbe sa musia zvážiť voči riziku dlhodobej liečby vrátane vzniku rezistentného vírusu hepatitídy B.

Pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene má byť sérová ALT trvalo zvýšená počas minimálne 6 mesiacov z dôvodu HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B; a počas minimálne 12 mesiacov u pacientov s HBeAg negatívnym ochorením.

Pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou minimálne 32,6 kg, sa má podávať denná dávka jedna 0,5 mg tableta s jedlom alebo bez jedla. Perorálny roztok sa má používať u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou než 32,6 kg.

Dĺžka liečby u pediatrických pacientov
Optimálna dĺžka liečby nie je známa. V súlade so súčasnými postupmi v pediatrickej praxi možno zvážiť prerušenie liečby podľa nasledovného:

- U HBeAg pozitívnych pediatrických pacientov sa má liečba podávať minimálne 12 mesiacov po dosiahnutí nedetekovateľnej HBV DNA a do sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a detekcia anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra s minimálne 3 –6 mesačným intervalom) alebo do sérokonverzie HBs alebo do straty účinnosti. Hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa majú po prerušení liečby pravidelne sledovať (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych pediatrických pacientov sa má liečba podávať do sérokonverzie HBs alebo do preukázania straty účinnosti.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neskúmala.

Staršie osoby
Nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na vek. Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek pacienta (pozri odporúčanú dávku pri poruche funkcie obličiek a časť 5.2).

Pohlavie a rasa
Nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na pohlavie alebo rasu.

Porucha funkcie obličiek
Klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu (pozri časť 5.2). U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane pacientov na hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD), sa odporúča úprava dávky. Odporúča sa redukcia dennej dávky perorálneho roztoku. Alternatívne, ak nie je perorálny roztok dostupný, môže sa dávka prispôsobiť zvýšením intervalu dávok tak, ako je uvedené v tabuľke. Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Klírens kreatinínu (ml/min)	**Dávka entekaviru***	
	Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi	**Pacienti refraktérni na lamivudín alebo s dekompenzovaným ochorením pečene**
≤ 50	0,5 mg jedenkrát denne	1 mg jedenkrát denne
30 – 49	0,25 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 48 hodín	0,5 mg jedenkrát denne

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka entekaviru*	
	Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi	**Pacienti refraktérni na lamivudín alebo s dekompenzovaným ochorením pečene**
10 – 29	0,15 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 72 hodín	0,3 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 48 hodín
< 10 Hemodialýza alebo CAPD**	0,05 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 5-7 dní	0,1 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 72 hodín

* pre dávky < 0,5 mg sa odporúča perorálny roztok entekaviru.
** v dňoch hemodialýzy podajte entekavir po hemodialýze.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Entecavir Viatris sa má užívať perorálne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Exacerbácie hepatitídy

Spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú relatívne časté a sú charakterizované prechodnými zvýšeniami sérovej ALT. Po začatí antivírusovej liečby sa môže u niektorých pacientov sérová ALT zvýšiť, zatiaľ čo sérové hladiny HBV DNA klesajú (pozri časť 4.8). U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu exacerbácií počas liečby 4 –5 týždňov. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej ALT zvyčajne nie sú sprevádzané zvýšením koncentrácií bilirubínu v sére alebo dekompenzáciou pečene. Pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou môžu byť vystavení vyššiemu riziku dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto musia byť počas liečby pozorne sledovaní.

Akútna exacerbácia hepatitídy bola hlásená aj u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B (pozri časť 4.2). Exacerbácie po liečbe sú zvyčajne spojené s vzostupom HBV DNA a zdá sa, že väčšina z nich spontánne vymizne. Boli však hlásené ťažké exacerbácie, zahŕňajúce fatálne prípady.

U pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ktorí boli liečení entekavirom, bol stredný čas do nástupu exacerbácií po liečbe 23 – 24 týždňov a väčšinou boli hlásené u HBeAg negatívnych pacientov (pozri časť 4.8). Minimálne po dobu 6 mesiacov po prerušení liečby hepatitídy B má byť funkcia pečene sledovaná v pravidelných intervaloch pomocou klinických a laboratórnych vyšetrení. V prípade potreby sa môže zvážiť opätovné začatie liečby hepatitídy B.

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, najmä u tých s ochorením podľa Childovho-Pughovho-Turcotteho (CPT) stupňa C, bol v porovnaní s pacientmi s kompenzovanou funkciou pečene pozorovaný vyšší výskyt závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (bez ohľadu na kauzalitu). Taktiež pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene môžu byť vo vyššom riziku pre laktátovú acidózu a pre špecifické renálne nežiaduce účinky ako je hepatorenálny syndróm. V tejto populácii pacientov sa preto majú starostlivo sledovať klinické a laboratórne parametre (pozri tiež časť 4.8 a 5.1).

Laktátová acidóza a ťažká hepatomegália so steatózou

Pri použití nukleozidových analógov boli hlásené prípady laktátovej acidózy (pri absencii hypoxémie), niekedy fatálnej, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene. Keďže entekavir je nukleozidový analóg, toto riziko nie je možné vylúčiť. Liečba nukleozidovými analógmi musí byť prerušená, keď sa objavia rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz, progresívna hepatomegália alebo metabolická/laktátová acidóza neznámej etiológie. Benígne digestívne symptómy, ako sú nauzea, vracanie a bolesť brucha, môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Ťažké prípady, niekedy s fatálnym koncom, boli spojené s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene, zlyhaním obličiek a vyššími hladinami sérového laktátu. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznym ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene. Títo pacienti musia byť starostlivo sledovaní.

Lekári sa musia ubezpečiť, že zmeny ALT sú spojené so zlepšením ostatných laboratórnych ukazovateľov chronickej hepatitídy B, aby rozlíšili zvýšenie aminotransferáz v dôsledku odpovede na liečbu od zvýšenia potenciálne súvisiaceho s laktátovou acidózou.

Rezistencia a špeciálne opatrenia pre pacientov refraktérnych na lamivudín

Mutácie HBV polymerázy, ktorá kóduje lamivudín rezistentné substitúcie, môžu vyústiť do následného objavenia sa sekundárnych substitúcií, vrátane tých, ktoré sú spojené s rezistenciou na entekavir (ETVr). U malého percenta pacientov refraktérnych na lamivudín boli ETVr substitúcie na rezíduách rtT184, rtS202 alebo rtM250. Pacienti s HBV rezistentnou na lamivudín majú vyššie riziko rozvoja následnej rezistencie na entekavir ako pacienti bez rezistencie na lamivudín. Kumulatívna pravdepodobnosť rozvinutej genotypovej rezistencie po 1. 2. 3. 4. a 5. roku liečby v štúdiách refraktérnych na lamivudín bola 6 %, 15 %, 36 %, 47 % a 51 %. V populácii refraktérnej na lamivudín sa virologická odpoveď musí často sledovať a majú sa vykonávať odpovedajúce testy na rezistenciu. U pacientov so suboptimálnou virologickou odpoveďou po 24 týždňoch liečby entekavirom sa má zvážiť modifikovaná liečba (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri začatí liečby pacientov s potvrdenou HBV rezistentnou na lamivudín v anamnéze sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom.

Existujúca HBV rezistentná na lamivudín sa spája so zvyšujúcim rizikom následnej rezistencie na entekavir bez ohľadu na stupeň ochorenia pečene; u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene môže byť virologický prienik spojený so závažnými klinickými komplikáciami základného ochorenia pečene. Preto, u pacientov s oboma ochoreniami, dekompenzovaným ochorením pečene aj s HBV rezistentným na lamivudín, sa má prednostne zvážiť kombinácia entekaviru s inou antivírusovou látkou (bez skríženej rezistencie buď na lamivudín alebo na entekavir) pred monoterapiou entekavirom.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov s východiskovými hodnotami HBV DNA $\geq 8{,}0 \log_{10}$ IU/ml sa pozorovala nižšia miera virologickej odpovede (HBV DNA < 50 IU/ml) (pozri časť 5.1). Entekavir sa má u týchto pacientov používať iba, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko u dieťaťa (napr. rezistencie).

Keďže u niektorých pediatrických pacientov môže byť potrebná dlhodobá či dokonca celoživotná liečba chronickej aktívnej hepatitídy B, má sa zohľadniť vplyv entekaviru na budúce možnosti liečby.

Príjemcovia transplantátu pečene

U príjemcov transplantátu pečene užívajúcich cyklosporín alebo takrolimus má byť pred a počas liečby entekavirom pozorne zhodnotená funkcia obličiek (pozri časť 5.2).

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy C alebo D

Neexistujú údaje o účinnosti entekaviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C alebo D.

Pacienti súbežne infikovaní vírusom humánnej imunodeficiencie (HIV)/HBV neužívajúci súbežnú antiretrovírusovú terapiu

Entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a nesúbežne užívajúcich účinnú HIV terapiu. Výskyt HIV rezistencie sa pozoroval, keď sa entekavir používal na liečbu chronickej hepatitídy B u pacientov s HIV infekciou neužívajúcich vysoko aktívnu antiretrovírusovú terapiu (HAART) (pozri časť 5.1). Preto sa liečba entekavirom nemá používať u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí neužívajú HAART. Entekavir nebol skúmaný ako terapia pre HIV infekciu a preto sa neodporúča pre toto použitie.

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú antiretrovírusovú terapiu

Entekavir sa skúmal u 68 dospelých súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich lamivudín zahrnutý do HAART režimu (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné údaje o účinnosti entekaviru u HBeAg negatívnych pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV. K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch súbežne infikovaných vírusom HIV, ktorí majú nízky počet CD4 buniek (< 200 buniek/mm^3).

Všeobecne

Pacienti majú byť oboznámení s tým, že nebolo dokázané, že liečba entekavirom znižuje riziko prenosu HBV, a preto je potrebné naďalej dodržiavať príslušné preventívne opatrenia.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na to, že entekavir sa vylučuje prevažne obličkami (pozri časť 5.2), súbežné podávanie s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súperia o aktívnu tubulárnu sekréciu, môže zvýšiť sérové koncentrácie niektorého lieku. S výnimkou lamivudínu, adefovir dipivoxilu a tenofovir-dizoproxilfumarátu nebol hodnotený vplyv súbežného podávania entekaviru s liekmi, ktoré sú vylučované obličkami, alebo ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek. Pri súbežnom podávaní entekaviru s takýmito liekmi majú byť pacienti pozorne sledovaní kvôli nežiaducim reakciám.

Medzi entekavirom a lamivudínom, adefovirom alebo tenofovirom neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie.

Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450) (pozri časť 5.2). Preto, výskyt interakcií liečiva entekaviru sprostredkovaný CYP450 nie je pravdepodobný.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na to, že nie sú známe potenciálne riziká pre vyvíjajúci sa plod, ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití entekaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Entecavir Viatris má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Neexistujú údaje o vplyve entekaviru na prenos HBV z matky na novorodenca. Z tohto dôvodu sa majú použiť príslušné intervencie na prevenciu neonatálnej infekcie HBV.

Dojčenie

Nie je známe, či sa entekavir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie entekaviru do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Riziko pre dojčatá nie je možné vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby liekom Entecavir Viatris ukončiť.

Fertilita

Toxikologické štúdie na zvieratách, ktorým bol podávaný entekavir, nepreukázali žiadny dôkaz poruchy fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat, únava a somnolencia sú časté nežiaduce reakcie, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

V klinických skúšaniach u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene, najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkoľvek závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k entekaviru boli bolesť hlavy (9 %), únava (6 %), závrat (4 %) a nauzea (3 %). Tiež bola hlásená exacerbácia hepatitídy počas a po ukončení liečby entekavirom (pozri časť 4.4 a *Opis vybraných nežiaducich reakcií*).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z postmarketingového sledovania a štyroch klinických skúšaniach, v ktorých 1720 pacientov s chronickou infekciou hepatitídy B a kompenzovaným ochorením pečene dostávalo dvojito zaslepenú liečbu entekavirom (n = 862) alebo lamivudínom (n = 858) až po dobu 107 týždňov (pozri časť 5.1). V týchto štúdiách boli profily bezpečnosti vrátane laboratórnych abnormalít porovnateľné pre entekavir 0,5 mg denne (679 HBeAg pozitívnych alebo negatívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi liečených v mediáne 53 týždňov), entekavir 1 mg denne (183 pacientov refraktérnych na lamivudín liečených v mediáne 69 týždňov) a lamivudín.

Nežiaduce reakcie pokladané za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou entekavirom sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia je definovaná ako veľmi časté (≤1/10); časté (≤1/100 až < 1/10); menej časté (≤1/1 000 až 1/100); zriedkavé (≤1/10 000 až 1/1 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému:	zriedkavé: anafylaktoidné reakcie
Psychické poruchy:	časté: insomnia
Poruchy nervového systému:	časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	časté: vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest:	časté: zvýšenie hladín transamináz
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	menej časté: vyrážka, alopécia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	časté: únava

Boli hlásené prípady laktátovej acidózy, často spojené s dekompenzáciou pečene, inými vážnymi medicínskymi okolnosťami alebo liekovými expozíciami (pozri časť 4.4).

Liečba po 48 týždňoch: pokračujúca liečba entekavirom po strednú dĺžku trvania 96 týždňov neodhalila žiadne nové bezpečnostné signály.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormality laboratórnych testov
V klinických skúšaniach u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, 5 % mali zvýšenia ALT > 3-násobok bazálnych hodnôt a < 1 % malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok hornej hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 1 % pacientov, hladiny amylázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 2 % hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 11 % a krvné doštičky < 50 000/mm^3 u < 1 %.

V klinických skúšaniach u pacientov refraktérnych na lamivudín mali 4 % zvýšenia ALT > 3-násobok bazálnych hodnôt a < 1 % malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny amylázy > 3-násobok bazálnych hodnôt sa vyskytli u 2 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 18 % a krvné doštičky < 50000/mm^3 u < 1 %.

Exacerbácie počas liečby
V štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 4 % pacientov liečených lamivudínom. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > -násobok bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 11 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu zvýšení ALT počas liečby 4 –5 týždňov, zvyčajne ustúpili s pokračujúcou liečbou a vo väčšine prípadov boli spojené s ≥ 2 $\log_{10}$/ml znížením vo vírusovej záťaži, ktoré predchádzalo alebo sa vyskytovalo súbežne so zvýšením ALT. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Exacerbácie po prerušení liečby
U pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B, vrátane liečby entekavirom, boli hlásené akútne exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4). V štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT (> 10-násobok ULN a > 2-násobok referenčnej

hodnoty [minimálna bazálna hodnota alebo posledné meranie na konci dávkovacieho intervalu]) u 6 % pacientov liečených entekavirom a u 10 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bez predošlej liečby nukleozidmi bol stredný čas do nástupu zvýšení ALT 23 až 24 týždňov a 86 % (24/28) zvýšení ALT sa vyskytlo u HBeAg negatívnych pacientov. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, v ktorých boli sledované len obmedzené počty pacientov, sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT u 11 % pacientov liečených entekavirom a nevyskytli sa u pacientov liečených lamivudínom.

V klinických štúdiách bola liečba entekavirom prerušená, keď pacienti dosiahli vopred špecifikovanú odpoveď. Ak sa liečba preruší bez ohľadu na odpoveď na liečbu, výskyt prudkých zvýšení ALT po liečbe môže byť vyšší.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť entekaviru u pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov sa zakladá na dvoch klinických skúšaniach s jedincami s infekciou chronickej HBV; jedno farmakokinetické skúšanie vo fáze 2 (štúdia 028) a jedno skúšanie vo fáze 3 (štúdia 189). Tieto klinické skúšania poskytujú skúsenosti so 195 HBeAg pozitívnymi jedincami bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi liečenými entekavirom s mediánom dĺžky liečby 99 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických účastníkov klinického skúšania, ktorí dostávali liečbu entekavirom, boli zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach s entekavirom s dospelými (pozri Prehľad bezpečnostného profilu a časť 5.1) s nasledovnou výnimkou u pediatrických pacientov:

- veľmi časté nežiaduce reakcie: neutropénia.

Ďalšie osobitné populácie

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene: profil bezpečnosti entekaviru u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene bol hodnotený v randomizovanej otvorenej porovnávacej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení entekavirom 1 mg/deň (n = 102) alebo adefovir dipivoxilom 10 mg/deň (n = 89) (štúdia 048). V porovnaní s nežiaducimi reakciami uvedenými v časti Zoznam nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky, bola v 48. týždni u pacientov liečených entekavirom hlásená ďalšia nežiaduca reakcia [pokles hydrogenuhličitanu v krvi (2 %)]. Kumulatívna miera úmrtí v štúdií bola 23 % (23/102) a príčiny úmrtí vo všeobecnosti súviseli s pečeňou tak, ako sa u tejto populácie očakávalo. Kumulatívna miera hepatocelulárneho karcinómu v štúdii (hepatocellular carcinoma, HCC) bola 12 % (12/102). Závažné nežiaduce účinky v štúdii, s kumulatívnou frekvenciou 69 %, vo všeobecnosti súviseli s pečeňou. U pacientov s vysokou bazálnou hodnotou CPT skóre bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich udalostí (pozri časť 4.4).

Abnormality laboratórnych testov: v 48. týždni nemal žiaden z pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, liečených entekavirom zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a zároveň > 2-násobok bazálnych hodnôt, a 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 30 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 10 % a krvné doštičky < 50 000/mm^3 u < 20 %.

Skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných HIV
Profil bezpečnosti entekaviru u obmedzeného počtu pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí dostávali režimy HAART (vysoko účinnej antiretrovírusovej liečby) obsahujúce lamivudín, bol podobný profilu bezpečnosti u HBV monoinfikovaných pacientov (pozri časť 4.4).

Pohlavie/vek
Nebol žiadny zjavný rozdiel v profile bezpečnosti entekaviru s ohľadom na pohlavie (≈25 % žien v klinických štúdiách) alebo vek (≈5 % pacientov > 65 rokov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním entekavirom hláseným od pacientov sú limitované. Zdraví jedinci, ktorí užívali až 20 mg/deň po dobu 14 dní a jednorazové dávky až 40 mg, nemali žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný kvôli príznakom toxicity a v prípade potreby dostať štandardnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy.
ATC kód: J05AF10

Mechanizmus účinku

Entekavir, nukleozidový analóg guanozínu s aktivitou proti HBV polymeráze, je účinne fosforylovaný na aktívnu trifosfátovú (TP) formu, ktorá má intracelulárny polčas 15 hodín. Prostredníctvom kompetície s prirodzeným substrátom deoxyguanozínom TP, entekavir-TP funkčne inhibuje 3 aktivity vírusovej polymerázy: (1) pripojenie (“priming”) HBV polymerázy, (2) reverznú transkripciu negatívneho reťazca DNA z pregenómovej mediátorovej RNA a (3) syntézu pozitívneho reťazca HBV DNA. Hodnota K_i (inhibičnej konštanty) entekaviru-TP pre HBV DNA polymerázu je 0,0012 µM. Entekavir-TP je slabým inhibítorom celulárnych DNA polymeráz α, β a δ s hodnotami K_i 18 až 40 µM. Vysoké expozície entekaviru okrem toho nemali žiadne významné nežiaduce reakcie na γ polymerázu alebo syntézu mitochondriálnej DNA v HepG2 bunkách (K_i > 160 µM).

Antivírusová aktivita

Entekavir inhiboval syntézu HBV DNA (50 % zníženie, EC_{50}) pri koncentrácii 0,004 µmol/l v ľudských HepG2 bunkách, v ktorých došlo ku transfekcii divokým typom HBV. Stredná hodnota EC50 entekaviru proti HBV rezistentnému na LVD (rtL180M a rtM204V) bola 0,026 µmol/l (rozsah 0,010 –0,059 µmol/l). Rekombinantné vírusy kódujúce substitúcie spôsobujúce rezistenciu na adefovir buď na rtN236T, alebo rtA181V, zostali úplne citlivé na entekavir.

Analýza inhibičnej aktivity entekaviru voči skupine laboratórnych a klinických HIV-1 izolátov, využijúc typy buniek a podmienky testu, poskytla hodnoty EC_{50} v rozmedzí od 0,026 do > 10 µmol/l; nižšia hodnota EC_{50} sa zaznamenala, keď sa v teste použili znížené hladiny vírusu. V bunkovej kultúre entekavir selektovaný pre M184I substitúciu v mikromolárnych koncentráciách potvrdil inhibičný tlak vo vysokých koncentráciách entekaviru. HIV varianty obsahujúce M184V substitúciu ukázali stratu citlivosti na entekavir (pozri časť 4.4).

V kombinovaných testoch s HBV v bunkovej kultúre, abakavir, didanozín, lamivudín, stavudín, tenofovir alebo zidovudín nepôsobili antagonisticky voči anti-HBV aktivite entekaviru v širokom rozsahu koncentrácií. V antivírusových testoch HIV entekavir v mikromolárnych koncentráciách nepôsobil antagonisticky voči anti HIV aktivite v bunkovej kultúre týchto šiestich NRTIs alebo emtricitabínu.

Rezistencia v bunkovej kultúre

V porovnaní s divokým typom HBV, vírusy rezistentné na LVD obsahujúce substitúcie rtM204V a rtL180M v rámci reverznej transkriptázy vykazujú 8-násobne zníženú citlivosť na entekavir. Včlenenie ďalších ETVr aminokyselín spôsobujúcich zmeny rtT184, rtS202 alebo rtM250 znižuje citlivosť na entekavir v bunkovej kultúre. Substitúcie zistené na klinických izolátoch (rtT184A, C, F, G, I, L, M alebo S; rtS202 C, G alebo I a/alebo rtM250I, L alebo V) viedli k 16- až 741-násobnému zníženiu citlivosti na entekavir v porovnaní s divokým typom vírusu. Kmene rezistentné na lamivudín obsahujúce rtL180M plus rtM204V v kombinácii so substitúciou aminokyseliny rtA181C viedli k 16- až 122- násobným zníženiam citlivosti fenotypov na entekavir. ETVr substitúcie na rezíduách rtT184, rtS202 a rtM250 samotné majú iba mierny účinok na citlivosť na entekavir a nepozorovali sa za neprítomnosti LVDr substitúcií u viac než 1000 pacientskych sekvenčných vzoriek. Rezistencia je sprostredkovaná redukovanou väzbou inhibítora na zmenenú HBV reverznú transkriptázu a rezistentná HBV sa prejavuje redukovanou replikačnou kapacitou v bunkovej kultúre.

Klinické skúsenosti

Preukázanie prínosu sa zakladá na histologických, virologických, biochemických a serologických odpovediach po 48 týždňoch liečby v klinických štúdiách kontrolovaných aktívnou látkou u 1 633 dospelých s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B, s dôkazom o vírusovej replikácii a kompenzovaným ochorením pečene. Bezpečnosť a účinnosť entekaviru boli tiež hodnotené v klinickej štúdii kontrolovanej aktívnou látkou u 191 pacientov infikovaných HBV, s dekompenzovaným ochorením pečene a v klinickej štúdii u 68 pacientov súčasne infikovaných HBV aj HIV.

V štúdiách u pacientov s kompenzovaných ochorením pečene, bolo histologické zlepšenie definované ako ≤2-bodové zníženie od bazálnej hodnoty v Knodellovom skóre nekrotického zápalu bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy. Odpovede u pacientov, ktorí mali v Knodellovom skóre fibrózy bazálnu hodnotu 4 (cirhóza), boli porovnateľné s celkovými odpoveďami vo všetkých meraniach výsledku účinnosti (všetci pacienti mali kompenzované ochorenie pečene). Vysoké skóre Knodellovho indexu nekrotického zápalu v bazálnej hodnote (> 10) bolo spojené s väčším histologickým zlepšením u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi. Bazálne hladiny ALT ≥ 2-násobok ULN aj bazálne hodnoty HBV DNA ≤ 9,0 $\log_{10}$ kópií/ml boli spájané s vyššou virologickou odpoveďou (48. týždeň, HBV DNA < 400 kópií/ml) u HBeAg pozitívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi. Bez ohľadu na východiskové charakteristiky väčšina pacientov preukázala histologickú a virologickú odpoveď na liečbu.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene bez predošlej liečby nukleozidmi
Výsledky v 48. týždni randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií porovnávajúcich entekavir (ETV) s lamivudínom (LVD) u HBeAg pozitívnych (022) a HBeAg negatívnych (027) pacientov sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi			
	HBeAg pozitívni (štúdia 022)		HBeAg negatívni (štúdia 027)	
	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologické zlepšenie[b]	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	39 %	35 %	36 %	38 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	8 %	10 %	12 %	15 %

	Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi			
	HBeAg pozitívni (štúdia 022)		HBeAg negatívni (štúdia 027)	
	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
n	354	355	325	313
Zníženie vírusovej záťaže (log_{10} kópií/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml metódou PCR)[c]	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalizácia ALT (≥ 1-násobok ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg Sérokonverzia	21 %	18 %		

*p hodnota oproti lamivudínu < 0,05
[a] pacienti s hodnotiteľnou bazálnou histológiou (bazálne Knodellovo skóre nekrotického zápalu ≤ 2)
[b] primárny koncový ukazovateľ
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kópií/ml)

Skúsenosti u pacientov refraktérnych na lamivudín s kompenzovaných ochorením pečene
V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u HBeAg pozitívnych pacientov refraktérnych na lamivudín (026), s 85 % pacientov, u ktorých boli na začiatku liečby prítomné LVDr mutácie, pacienti užívajúci lamivudín po zaradení do štúdie prešli buď na entekavir 1 mg jedenkrát denne, bez obdobia bez liečby ("washout") aj bez obdobia súbežnej liečby ("overlap") (n = 141), alebo pokračovali na lamivudíne 100 mg jedenkrát denne (n = 145). Výsledky v 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti refraktérni na lamivudín	
	HBeAg pozitívni (štúdia 026)	
	ETV 1,0 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
n	124[a]	116[a]
Histologické zlepšenie[b]	55 %*	28 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	34 %*	16 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	11 %	26 %
n	141	145
Zníženie vírusovej záťaže (log_{10} kópií/ml)[c]	-5,11*	-0,48
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml metódou PCR)[c]	19 %*	1 %
Normalizácia ALT (≥ 1-násobok ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Sérokonverzia	8 %	3 %

* p hodnota oproti lamivudínu < 0,05
[a] pacienti s hodnotiteľnou bazálnou histológiou (bazálne Knodellovo skóre nekrotického zápalu ≤ 2)
[b] primárny koncový ukazovateľ.
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kópií/ml)

Výsledky po 48 týždňoch liečby
Liečba bola prerušená vtedy, keď boli splnené vopred špecifikované kritériá pre odpoveď buď v 48. týždni, alebo počas druhého roku liečby. Kritériami pre odpoveď boli virologická supresia HBV (HBV DNA < 0,7 MEq/ml analýzou bDNA) a strata HBeAg (u HBeAg pozitívnych pacientov) alebo

ALT < 1,25-násobok ULN (u HBeAg negatívnych pacientov). Pacienti s odpoveďou boli sledovaní ďalších 24 týždňov po ukončení liečby. Pacienti, ktorí splnili kritériá pre virologickú, ale nie pre serologickú alebo biochemickú odpoveď, pokračovali zaslepenou liečbou. Pacientom, ktorí nemali virologickú odpoveď, bola ponúknutá alternatívna liečba.

Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi
HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 022): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 354) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 80 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 87 % pre normalizáciu ALT, 31 % pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (5 % pre stratu HBsAg). Kumulatívna miera odpovedí pre lamivudín (n = 355) bola v hodnote 39 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 79 % pre normalizáciu ALT, 26 % pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (3 % pre stratu HBsAg).

Na konci dávkovacieho intervalu u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo 81 % z 243 pacientov liečených entekavirom a 39 % zo 164 pacientov liečených lamivudínom HBV DNA v počte < 300 kópií/ml metódou PCR, kým k normalizácii ALT (≥1-násobok ULN) došlo u 79 % pacientov liečených entekavirom a u 68 % pacientov liečených lamivudínom.

HBeAg negatívni pacienti (štúdia 027): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 325) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 94 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 89 % pre normalizáciu ALT oproti 77 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 84 % pre normalizáciu ALT u pacientov liečených lamivudínom (n = 313).

V skupine 26 pacientov liečených entekavirom a 28 pacientov liečených lamivudínom, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu 96 % pacientov liečených entekavirom a 64 % pacientov liečených lamivudínom HBV DNA v počte < 300 kópií/ml metódou PCR. K normalizácii ALT (≥1-násobok ULN) na konci dávkovacieho intervalu došlo u 27 % pacientov liečených entekavirom a 21 % pacientov liečených lamivudínom.

U pacientov, ktorí splnili protokolom definované kritériá pre odpoveď, trvala odpoveď počas celého 24-týždňového sledovania po liečbe u 75 % (83/111) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 73 % (68/93) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdii 022 a u 46 % (131/286) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 31 % (79/253) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdii 027. V priebehu 48 týždňov sledovania po liečbe došlo u veľkého množstva HBeAg negatívnych pacientov k strate odpovede.

Výsledky biopsie pečene: u 57 pacientov z pilotnej štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi 022 (HBeAg pozitívni) a 027 (HBeAg negatívni), ktorí sa zúčastnili dlhodobej prechodovej štúdie, boli vyhodnocované dlhodobé výsledky histológie pečene. V pilotných štúdiách bola dávka entekaviru 0,5 mg denne (priemerná expozícia 85 týždňov) a 1 mg denne v prechodovej štúdii (priemerná expozícia 177 týždňov) a 51 pacientov v prechodovej štúdii dostávalo aj lamivudín (priemerne po dobu 29 týždňov). 55/57 (96 %) pacientov zaznamenalo histologické zlepšenie, ako už bolo spomenuté (vyššie), a 50/57 (88 %) zaznamenalo zníženie o ≤ 1- podľa Ishakovho skóre. Pacientom s počiatočnou hodnotou Ishakovho skóre ≤2, 25/43 (58 %) kleslo skóre o ≤2- body. Všetci pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou alebo cirhózou zaznamenali na začiatku (Ishakovo skóre 4,5 alebo 6) pokles o ≤1 bod (priemerný pokles východiskovej hodnoty bol 1,5 bodu). V čase dlhodobej biopsie mali všetci pacienti HBV DNA < 300 kópií/ml a 49/57 (86 %) mali sérum ALT ≥1-násobok ULN. Všetci 57 pacienti zotrvali HBsAg pozitívny.

Pacienti refraktérni na lamivudín
HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 026): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 141) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 30 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 85 % pre normalizáciu ALT a 17 % pre HBeAg sérokonverziu.

V skupine 77 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe entekavirom po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 40 % pacientov a k normalizácii ALT (≥1-násobok ULN) došlo u 81 %.

Vek/pohlavie
Nepozoroval sa viditeľný rozdiel v účinnosti entekaviru v závislosti na pohlaví (≈25 % žien v klinických štúdiách) alebo veku (≈5 % pacientov starších ako 65 rokov).

Dlhodobá štúdia s následným sledovaním
Štúdia 080 bola randomizovaná, observačná otvorená štúdia 4. fázy na hodnotenie dlhodobých rizík liečby entekavirom (ETV, n = 6 216) alebo inou štandardnou starostlivosťou liečby HBV nukleozidom (nukleozidovou kyselinou) (bez ETV) (n = 6 162) až do 10 rokov u jedincov s chronickou infekciou HBV (CHB, chronic HBV). Hlavnými hodnotenými udalosťami klinických výsledkov v štúdii bol celkový počet zhubných nádorov (kombinovaný počet HCC zhubných nádorov a zhubných nádorov bez HCC), progresia ochorenia HBV súvisiaca s pečeňou, zhubné nádory bez HCC, HCC a úmrtia vrátane úmrtí súvisiacich s pečeňou. V tejto štúdii sa ETV nespájal so zvýšeným rizikom výskytu zhubných nádorov v porovnaní s použitím liečby bez ETV, podľa hodnotenia pomocou kombinovaného koncového ukazovateľa celkových zhubných nádorov (ETV n = 331, bez ETV n = 337; HR = 0,93) [0,8-1,1]) alebo individuálneho koncového ukazovateľa zhubného nádoru iného ako HCC (ETV n = 95, bez ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Hlásené udalosti týkajúce sa progresie ochorenia HBV súvisiace s pečeňou a HCC boli porovnateľné v oboch skupinách ETV aj bez ETV. Najčastejšie hláseným zhubným nádorom bol v oboch skupinách ETV aj bez ETV HCC, po ktorom nasledovali zhubné nádory gastrointestinálneho traktu.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene
V štúdii 048 191 pacientov s HBeAg pozitívnou alebo negatívnou chronickou infekciou HBV a dôkazom hepatálnej dekompenzácie definovanej ako CPT skóre 7 alebo vyššie dostávalo entekavir 1 mg jedenkrát denne alebo adefovir dipivoxil 10 mg jedenkrát denne. Pacienti boli buď predliečení na HBV alebo bez predchádzajúcej liečby HBV (okrem predchádzajúcej liečby entekavirom, adefovir dipivoxilom alebo tenofovir disoproxil fumarátom). Na začiatku liečby mali pacienti priemerné CPT skóre 8,59 a 26 % pacientov malo CPT stupňa C. Priemerná bazálna hodnota skóre modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (Model for End Stage Liver Disease, MELD) bola 16,23. Priemerná hodnota HBV DNA v sére bola 7,83 $\log_{10}$ kópií/ml metódou PCR a priemerná sérová ALT bola 100 U/l, 54 % pacientov bolo HBeAg pozitívnych a 35 % pacientov malo na začiatku liečby LVDr substitúcie. Entekavir bol významne účinnejší ako adefovir dipivoxil v primárnom koncovom ukazovateli priemernej zmeny od bazálnej hodnoty sérovej HBV DNA metódou PCR v 24. týždni. Výsledky koncových ukazovateľov jednotlivých štúdii v 24. a 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	24. týždeň		48. týždeň	
	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Nedetegovateľný podiel (< 300 kópií/ml)[b]	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Priemerná zmena bazálnej hodnoty ($\log_{10}$ kópií/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilné alebo zlepšené CTP skóre[b,d]	66 %	71 %	61 %	67 %

	24. týždeň		48. týždeň	
	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne
MELD skóre Priemerná zmena bazálnej hodnoty[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Strata HBsAg[b]	1 %	0	5 %	0
Normalizácia:[f]				
ALT (≥ 1 X ULN)[b]	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumín (≤ 1 X LLN)[b]	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubín (≥ 1 X ULN)[b]	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombínový čas (≥ 1 X ULN)[b]	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kópií/ml).
[b] NC = F (nedokončil = zlyhanie), znamená ukončenia liečby pred týždňom, kedy mala byť urobená analýza, vrátane príčin, ako sú úmrtie, nedostatočná účinnosť, nežiaduca udalosť, nesúlad s protokolom štúdie/vynechanie následnej kontroly, ktoré sú považované za zlyhania (napr. HBV DNA ≤ 300 kópii/ml).
[c] NC = M (nedokončili = chýbajúci)
[d] Definovaný ako nárast alebo bez zmeny bazálnej hodnoty CPT skóre.
[e] Priemerná bazálna hodnota MELD skóre bola 17,1 pre ETV a 15,3 pre adefovir dipivoxil.
[F] Menovateľ je pacient s abnormálnymi hodnotami na začiatku liečby.
*p<0,05
ULN = horná hranica normálu, LLN = spodná hranica normálu.

Čas do nástupu HCC alebo úmrtia (podľa toho čo nastalo skôr) bol porovnateľný v dvoch liečených skupinách; kumulatívne miery úmrtí v štúdií boli 23 % (23/102) u pacientov liečených entekavirom a 33 % (29/89) u pacientov liečených adefovir dipivoxilom a kumulatívne miery HCC v štúdií boli 12 % (12/102) u pacientov liečených entekavirom a 20% (18/89) u pacientov liečených adefovir dipivoxilom.

U pacientov s LVDr substitúciami na začiatku liečby bolo percento pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml 44 % pre entekavir a 20 % pre adefovir v 24 týždni a 50 % pre entekavir a 17 % pre adefovir v 48. týždni.

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú liečbu HAART
Štúdia 038 zahŕňala 67 HBeAg pozitívnych a 1 HBeAg negatívneho pacienta, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom HIV. Pacienti mali stabilné kontrolované HIV (HIV RNA < 400 kópií/ml) s opakovanou virémiou HBV počas liečby režimom HAART obsahujúcom lamivudín. HAART režimy nezahŕňajú emtricitabín a tenofovir disoproxil fumarát. Na začiatku liečby mali pacienti liečení entekavirom strednú dĺžku trvania predošlej liečby lamivudínom 4,8 roka a stredný počet CD4 494 buniek/mm^3 (iba s 5 účastníkmi klinického skúšania, u ktorých bol počet CD4 < 200 buniek/mm^3). Pacienti pokračovali vo svojich režimoch s lamivudínom a boli priradení buď k entekaviru 1 mg jedenkrát denne (n = 51), alebo k placebu (n = 17) po dobu 24 týždňov, po ktorej nasledovalo ďalších 24 týždňov, počas ktorých všetci užívali entekavir. V 24. týždni bolo zníženie vírusovej záťaže HBV významne väčšie u entekaviru (-3,65 oproti zvýšeniu 0,11 $\log_{10}$ kópií/ml). U pacientov, ktorí boli pôvodne priradení k liečbe entekavirom, bolo zníženie HBV DNA v 48. týždni -4,20 $\log_{10}$ kópií/ml, k normalizácii ALT došlo u 37 % pacientov s abnormálnymi bazálnymi hodnotami ALT a u žiadneho z pacientov nedošlo k HBeAg sérokonverzii.

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV neužívajúci súbežnú HAART
Entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a nesúbežne užívajúcich účinnú HIV terapiu. Redukcia HIV RNA bola zaznamenaná u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich entekavir v monoterapii bez liečby HAART. V niektorých prípadoch sa pozorovala selekcia HIV variantu M184V, ktorá má za dôsledok selekciu HAART režimov, ktoré môže pacient užívať v budúcnosti. Preto sa entekavir za týchto podmienok nemá používať vzhľadom na potenciál rozvoja HIV rezistencie (pozri časť 4.4).

Príjemcovia transplantátu pečene
Bezpečnosť a účinnosť 1 mg entekaviru jedenkrát denne sa hodnotila v jednoramennej štúdii so 65 pacientmi, ktorí dostali transplantát pečene z dôvodu komplikácií chronickej infekcie HBV a v čase transplantácie mali HBV DNA < 172 IU/ml (približne 1 000 kópií/ml). V študovanej skupine pacientov bolo 82 % mužov, 39 % belochov a 37 % aziatov s priemerným vekom 49 rokov; v čase transplantácie malo 89 % pacientov ochorenie s negatívnym HBeAg. Zo 61 pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť (dostávalo entekavir minimálne 1 mesiac), 60 dostávalo aj imunoglobulín hepatitídy B (HBIg) ako súčasť profylaktického režimu po transplantácii. Z týchto 60 pacientov dostalo 49 liečbu HBIg dlhšie ako 6 mesiacov. V 72. týždni po transplantácii sa u žiadneho z 55 sledovaných prípadov nevyskytla rekurencia vírusu HBV [definovanú ako HBV DNA ≤50 IU/ml (približne 300 kópií/ml)] a nehlásila sa ani žiadna rekurencia vírusu v čase sledovania zvyšných 6 pacientov. Po transplantácii vymizli HBsAg u všetkých 61 pacientov a 2 z nich sa neskôr stali HBsAg pozitívny i napriek zachovaniu nedetekovateľnej HBV DNA (< 6 IU/ml). Frekvencia a charakter nežiaducich účinkov v tejto štúdii sa zhodovali s tými, ktoré sa očakávali u pacientov, ktorí dostali transplantát pečene a so známym bezpečnostným profilom entekaviru.

Pediatrická populácia
Štúdia 189 je štúdia účinnosti a bezpečnosti entekaviru so skupinou 180 detí a dospievajúcich bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s HBeAg pozitívnou infekciou chronickej hepatitídy B, kompenzovaným ochorením pečene a zvýšenými hodnotami ALT. Pacienti boli randomizovaní (2:1) na užívanie zaslepenej liečby entekaviru 0,015 mg/kg až 0,5 mg/deň (N = 120) alebo placebo (N = 60). Randomizácia bola rozvrstvená podľa vekových skupín (2 až 6 rokov; > 6 až 12 rokov a > 12 až < 18 rokov). Východiskové demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia HBV boli medzi 2 liečenými skupinami a naprieč vekovým kohortám porovnateľné. Pri vstupe do štúdie bola v študovanej populácii priemerná hodnota HBV DNA 8,1 $\log_{10}$ IU/ml a priemerná hodnota ALT bola 103 U/l. Výsledky pre hlavné koncové ukazovatele účinnosti v 48. týždni a 96. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

	Entekavir		**Placebo***
	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml a HBeAg sérokonverzia[a]	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml[a]	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg sérokonverzia[a]	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALT normalizácia[a]	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml[a]			
Východisková HBV DNA < 8 $\log_{10}$ IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Východisková HBV DNA ≤ 8 $\log_{10}$ IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

[a] NC = F (neukončili liečbu = liečba zlyhala)
* Pacienti randomizovaní na placebo, u ktorých sa nevyskytla HBe sérokonverzia do 48. týždňa, prešli do otvorenej štúdie s entekavirom počas druhého roka štúdie. Z tohto dôvodu sú dostupné randomizované porovnávacie údaje iba do 48. týždňa.

Hodnotenie rezistencie u detí sa zakladá na údajoch od pediatrických pacientov s HBeAg-pozitívnou chronickou infekciou HBV predtým neliečených nukleozidmi z dvoch klinických skúšaní (028 a 189).

Dve skúšania poskytujú údaje o rezistencii u 183 liečených pacientoch a sledovaných v 1. roku a 180 liečených pacientoch a sledovaných v 2. roku. Hodnotenia genotypu sa vykonali pre všetkých pacientov s dostupnými vzorkami, ktorí mali virologický prienik do 96. týždňa alebo HBV DNA ≤ 50 IU/ml v 48. týždni alebo v 96. týždni. Počas 2. roka bola detegovaná genotypová rezistencia na ETV u 2 pacientov (1,1 % kumulatívna pravdepodobnosť rezistencie počas 2. roku).

Klinická rezistencia u dospelých

Pacienti najprv liečení entekavirom v dávke 0,5 mg (bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi) alebo v dávke 1,0 mg (refraktérni na lamivudín) a s výsledkom PCR liečby HBV DNA v 24. alebo po 24. týždni boli monitorovaní na rezistenciu.

Počas týždňa 240 v štúdiách bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi bola genotypová evidencia ETVr substitúcií na rtT184, rtS202 alebo rtM250 identifikovaná u 3 pacientov liečených entekavirom, 2 z nich mali skúsenosť virologického prieniku (pozri tabuľku). Tieto substitúcie sa zistili iba za prítomnosti LVDr substitúcií (rtM204V a rtL180M).

Rozvinutá genotypová rezistencia na entekavir do 5. roka, štúdie pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi					
	1. rok	2. rok	3. rok[a]	4. rok[a]	5. rok[a]
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu [b]	663	278	149	121	108
Pacienti počas špecifického roka s:					
–rozvinutá genotypová ETVr [c]	1	1	1	0	0
–genotypová ETVr [c] s virologickým prienikom [d]	1	0	1	0	0
Kumulatívna pravdepodobnosť:					
–rozvinutá genotypová ETVr [c]	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
–genotypová ETVr [c] s virologickým prienikom [d]	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

[a] Výsledky odrážajú použitie 1 mg dávky entekaviru u 147 zo 149 pacientov v 3. roku a všetkých pacientov v 4. a 5. roku a kombinovanej liečby entekavirom a lamivudínom (po ktorej nasledovala dlhodobá liečba entekavirom) v mediáne 20 týždňov u 130 zo 149 pacientov v 3. roku a 1 týždeň u 1 zo 121 pacientov v 4. roku v prechodovej štúdii.

[b] Zahŕňa pacientov v rámci terapie s aspoň jedným meraním HBV DNA metódou PCR medzi 24. až 58. týždňom (1. rok), medzi 58. až 102. týždňom (2. rok), medzi 102. až 156. týždňom (3. rok), medzi 156. až 204. týždňom (4. rok) alebo medzi 204. až 252. týždňom (5. rok).

[c] Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

[d] Zvýšenie ≤ 1 $\log_{10}$ nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA metódou PCR potvrdené postupnými meraniami alebo na konci časového rozpätia.

ETVr substitúcie (okrem LVDr substitúcií rtM204V/I ± rtL180M) sa zistili na základných izolátoch u 10/187 (5 %) pacientov refraktérnych na lamivudín liečených entekavirom a monitorovaných na rezistenciu naznačujúc tak, že predošlá liečba lamivudínom môže selektovať tieto rezistentné substitúcie a zistiť ich nízky výskyt pred liečbou entekavirom. Do 240. týždňa sa u 3 z 10 pacientov vyskytol virologický prienik (zvýšenie ≤ 1 $\log_{10}$ nad najnižšiu hodnotu). Rozvinutá rezistencia na entekavir v lamivudín refraktérnych štúdiách počas 240 týždňa je zhrnutá v tabuľke.

Rozvinutá genotypová rezistencia na entekavir do 5. roka, štúdie pacientov refraktérnych na lamivudín					
	1. rok	2. rok	3. rok[a]	4. rok [a]	5. rok[a]
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu [b]	187	146	80	52	33
Pacienti počas špecifického roka s:					
–rozvinutá genotypová ETVr [c]	11	12	16	6	2
–genotypová ETVr s virologickým prienikom [d]	2 [e]	14 [e]	13 [e]	9 [e]	1 [e]
Kumulatívna pravdepodobnosť:					
–rozvinutá genotypová ETVr [c]	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
–genotypová ETVr [c] s virologickým prienikom [d]	1,1 % [e]	10,7 % [e]	27 % [e]	41,3 % [e]	43,6 % [e]

[a] Výsledky odrážajú použitie kombinovanej liečby entekavirom a lamivudínom (po ktorej nasledovala dlhodobá liečba entekavirom) v mediáne 13 týždňov u 48 z 80 pacientov v 3. roku, mediáne 38 týždňov u 10 z 52 pacientov v 4. roku a 16 týždňov u 1 z 33 pacientov v 5. roku v prechodovej štúdii.
[b] Zahŕňa pacientov v rámci terapie s aspoň jedným meraním HBV DNA metódou PCR medzi 24. až 58. týždňom (1. rok), medzi 58. až 102. týždňom (2. rok), medzi 102. až 156. týždňom (3. rok), medzi 156. až 204. týždňom (4. rok) alebo medzi 204. až 252. týždňom (5. rok).
[c] Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.
[d] Zvýšenie $\leq$ 1 $\log_{10}$ nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA metódou PCR potvrdené postupnými meraniami alebo na konci časového rozpätia.
[e] Existujúca ETVr v ktoromkoľvek roku, virologický prienik v špecifickom roku.

U 64 % (9/14) pacientov refraktérnych na lamivudín s východiskovou HBV DNA < 10^7 $\log_{10}$ kópií/ml sa dosiahla HBV DNA < 300 kópií/ml v 48. týždni. Títo 14 pacienti mali nižší pomer genotypovej rezistencie na entekavir (kumulatívna pravdepodobnosť 18,8 % počas 5 rokov sledovania) ako celková populácia štúdie (pozri tabuľku). Taktiež pacienti refraktérni na lamivudín, ktorí dosiahli HBV DNA < 10^4 $\log_{10}$ kópií/ml metódou PCR v 24. týždni, mali nižší pomer ako tí, čo ho nedosiahli (5-ročná kumulatívna pravdepodobnosť 17,6 % [n = 50] oproti 60,5 % [n = 135] v uvedenom poradí).

Integrovaná analýza klinických skúšaní 2. a 3. fázy: Zo 17 klinických skúšaní 2. a 3 fázy sa v integrovanej analýze údajov rezistencie na entekavir po schválení registrácie detegovala počas liečby entekavirom náhla rezistencia na entekavir súvisiaca so substitúciou rtA181C u 5 z 1 461 jedincov. Táto substitúcia bola detegovaná iba v prítomnosti rezistencie na lamivudín súvisiacej so substitúciami rtL180M plus rtM204V.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Entekavir sa rýchlo vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 0,5 až 1,5 hodine. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Na základe vylučovania nezmeneného lieku močom bola biologická dostupnosť odhadnutá na najmenej 70 %. Po opakovaných dávkach v rozsahu od 0,1 do 1 mg dochádza k zvýšeniu hodnôt C_{max} a AUC úmernému podanej dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 10 dňoch po dávke podávanej jedenkrát denne s ≈ 2-násobnou kumuláciou. V rovnovážnom stave sú hodnoty C_{max} a C_{min} rovné 4,2 ng/ml a 0,3 ng/ml v uvedenom poradí pre dávku 0,5 mg a rovné 8,2 ng/ml a 0,5 ng/ml v uvedenom poradí pre dávku 1 mg.
U zdravých účastníkov klinického skúšania bola forma tabliet a perorálneho roztoku bioekvivalentná, preto sa obe formy môžu používať zameniteľne.

Podanie 0,5 mg entekaviru so štandardným jedlom s vysokým obsahom tuku (945 kcal, 54,6 g tuku) alebo s jedlom s nízkym obsahom tuku (379 kcal, 8,2 g tuku) viedlo k minimálnemu predĺženiu absorpcie (1 –1,5 hodiny po jedle oproti 0,75 hodiny nalačno), k poklesu C_{max} o 44 –46 % a poklesu

AUC o 18 –20 %. Nižšie hodnoty C_{max} a AUC po užití s jedlom sa nepovažujú za klinicky významné u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ale mohli by ovplyvniť účinnosť u pacientov refraktérnych na lamivudín (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem entekaviru presahuje celkový objem vody v tele. Väzba na ľudské sérové proteíny *in vitro* je ≈ 13 %.

Biotransformácia

Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmového systému CYP450. Po podaní entekaviru značeného ^{14}C neboli pozorované žiadne oxidačné ani acetylované metabolity a boli pozorované malé množstvá metabolitov II. fázy, glukuronidových a sulfátových konjugátov.

Eliminácia

Entekavir je vylučovaný hlavne obličkami, pričom v moči sa v rovnovážnom stave zistila nezmenené liečivo v množstve približne 75 % dávky. Renálny klírens je nezávislý od dávky a je v rozsahu 360 až 471 ml/min, čo svedčí o tom, že entekavir podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Po dosiahnutí maximálnych hladín dochádza k biexponenciálnemu poklesu plazmatických hladín entekaviru s konečným eliminačným polčasom ≈ 128 –149 hodín. Pozorovaný index kumulácie liečiva je ≈2-násobný pri dávke podávanej jedenkrát denne, čo svedčí o efektívnom kumulačnom polčase približne 24 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické parametre u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene boli podobné parametrom u pacientov s normálnou funkciou pečene.

Porucha funkcie obličiek

Klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu. 4-hodinová hemodialýza odstránila ≈ 13 % dávky a 0,3 % boli odstránené pomocou CAPD. Farmakokinetika entekaviru po jednorazovej 1 mg dávke u pacientov (bez chronickej infekcie vírusom hepatitídy B) je uvedená nižšie v tabuľke:

	Bazálny klírens kreatinínu (ml/min.)					
	Bez poruchy > 80	**Mierna porucha** > 50, ≥ 80	**Stredne ťažká porucha** 30 –50	**Ťažká porucha** 20- < 30	**Ťažká porucha liečená hemodialýzou**	**Ťažká porucha liečená CAPD**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC(0-T) (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)

	Bazálny klírens kreatinínu (ml/min.)					
	Bez poruchy > 80	**Mierna porucha** > 50, ≥ 80	**Stredne ťažká porucha** 30 –50	**Ťažká porucha** 20- < 30	**Ťažká porucha liečená hemodialýzou**	**Ťažká porucha liečená CAPD**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
CLR (ml/min.) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	-	-
CLT/F (ml/min.) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Po transplantácii pečene

Expozícia entekaviru u príjemcov transplantátu pečene infikovaných HBV na stabilnej dávke cyklosporínu A alebo takrolimu (n = 9) bola ≈2-násobkom expozície u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene. U pacientov po transplantácii pečene zmenená funkcia pečene prispela k zvýšeniu expozície entekaviru (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Hodnota AUC bola o 14 % vyššia u žien ako u mužov, kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave v zmysle rozdielov v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti nebol medzi mužmi a ženami žiadny rozdiel v expozícii.

Staršie osoby

Vplyv veku na farmakokinetiku entekaviru bol hodnotený porovnaním starších jedincov vo vekovom rozmedzí 65 –83 rokov (priemerný vek žien 69 rokov, mužov 74 rokov) s mladými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 –40 rokov (priemerný vek žien 29 rokov, mužov 25 rokov). Hodnota AUC bola o 29 % vyššia u starších jedincov ako u mladých jedincov, hlavne kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave vzhľadom na rozdiel v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti bola hodnota AUC u starších jedincov o 12,5 % vyššia ako u mladých jedincov. Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca pacientov vo vekovom rozmedzí 16 až 75 rokov neidentifikovala vek ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru.

Rasa

Populačná farmakokinetická analýza neidentifikovala rasu ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru. Závery je však možné urobiť len pre bielu a ázijskú rasu, pretože bolo príliš málo účastníkov klinického skúšania iných rás.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika rovnovážneho stavu entekaviru sa hodnotila (štúdia 028) u HBeAg pozitívnych pediatrických účastníkov klinického skúšania vo veku od 2 do < 18 rokov skompenzovaným ochorením pečene, z ktorých 24 bolo bez predošlej liečby nukleozidmi. Expozícia entekaviru v skupine účastníkov klinického skúšania predtým neliečených nukleozidmi, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky entekaviru 0,015 mg/kg až maximálnu dávku 0,5 mg, bola podobná expozícii, ktorá sa dosiahla u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky 0,5 mg. Hodnoty C_{max}, AUC (0-24) a C_{min} u týchto účastníkov klinického skúšania boli 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml a 0,28 ng/ml v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u psov bol pozorovaný reverzibilný perivaskulárny zápal v centrálnom nervovom systéme, pre ktorý neúčinné dávky zodpovedali expozíciám 19- a 10-násobne vyšším ako sú expozície u ľudí (pri dávke 0,5 mg a 1 mg). Toto zistenie nebolo pozorované v štúdiách s opakovaným podávaním u ďalších živočíšnych druhov, vrátane opíc, ktorým bol entekavir podávaný denne po dobu 1 roka pri expozíciách ≤100-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí.

V reprodukčných toxikologických štúdiách, v ktorých bol zvieratám podávaný entekavir po dobu až 4 týždňov, neboli pozorované žiadne dôkazy o poruche fertility u samcov ani u samíc potkanov pri vysokých expozíciách. Zmeny semenníkov (degenerácia semenných kanálikov) boli zjavné v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u hlodavcov a psov pri expozíciách ≤26-násobne vyšších ako expozície u ľudí. V 1-ročnej štúdii u opíc neboli zjavné žiadne zmeny semenníkov.

U gravidných potkanov a králikov, ktorým bol podávaný entekavir, neboli pri expozíciách ≤21-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí pozorované žiadne toxické účinky na embryo ani na matku. U potkanov boli pozorované toxické účinky na matku, embryonálny a fetálny vývoj (resorpcie), nižšia telesná hmotnosť plodu, malformácie chvostu a chrbtice, znížená osifikácia (stavcov, segmentov hrudnej kosti a článkov prstov) a nadpočetné driekové stavce a rebrá pozorované pri vysokých expozíciách. U králikov boli pri vysokých expozíciách pozorované toxické účinky na vývoj embrya a plodu (resorpcie), znížená osifikácia (jazylky) a zvýšený výskyt 13. rebra. V štúdiách perinatálneho a postnatálneho obdobia u potkanov neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na mláďatá. V osobitnej štúdii, v ktorej bol entekavir podávaný gravidným potkanom počas laktácie v dávke 10 mg/kg, bola preukázaná fetálna expozícia entekaviru aj vylučovanie entekaviru do mlieka. U juvenilných potkanov, ktorým sa podával entekavir od 4. do 80. dňa po narodení, sa zaznamenala mierne znížená reakcia na akustické vyplašenie počas obdobia zotavovania sa (110. až 114. deň po narodení), no nie počas obdobia podávania pri hodnotách AUC ≤92-násobok tých, ktoré sú u ľudí pri dávke 0,5 mg alebo pri ekvivalentnej pediatrickej dávke. Vzhľadom na rozsah expozície sa tento nález považuje za nález nepravdepodobného klinického významu.

V Amesovom teste mikrobiálnej mutagenity, v teste génových mutácií v bunkách cicavcov a v teste bunkových transformácií v embryonálnych bunkách sýrskeho škrečka neboli pozorované žiadne dôkazy o genotoxicite. Mikronukleový test a DNA reparačný test boli tiež negatívne. Entekavir mal klastogénny účinok v kultúrach ľudských lymfocytov pri koncentráciách značne vyšších ako sú koncentrácie dosiahnuté pri klinickom používaní.

Dvojročné štúdie karcinogenity: u samcov myší bol pozorovaný zvýšený výskyt tumorov pľúc pri expozíciách ≤ 4-násobne (pri 0,5 mg) a ≤ 2-násobne (pri 1 mg) vyšších, ako sú expozície u ľudí. Rozvoju tumorov predchádzala proliferácia pneumocytov v pľúcach, ktorá nebola pozorovaná u potkanov, psov ani opíc, čo naznačuje, že kľúčová udalosť pri rozvoji tumorov pľúc pozorovaná u myší bola pravdepodobne špecifická pre tento živočíšny druh. Zvýšený výskyt iných tumorov zahŕňajúcich gliómy mozgu u samcov a samíc potkanov, karcinómy pečene u samcov myší, benígne vaskulárne tumory u samíc myší a adenómy a karcinómy pečene u samíc potkanov boli pozorované len pri vysokých celoživotných expozíciách. Nebolo však možné presne stanoviť neúčinnú dávku. Predikčná hodnota týchto zistení pre ľudí nie je známa. Klinické údaje, pozri časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

Obal tablety:
oxid titaničitý (E171)
hypromelóza
makrogol 400
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne opatrenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/hliníkové/PVC-hliníkové fóliové blistre obsahujúce 30 filmom obalených tabliet.

OPA/hliníkové/PVC-hliníkové perforované fóliové blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 30 x 1 a 90 x 1 filmom obalených tabliet.

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi s obsahom 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVOU DÁVKOU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA FĽAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 1 mg entekaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVOU DÁVKOU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA FĽAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
entekavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR –ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
entekavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Entecavir Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Entecavir Viatris
3. Ako užívať Entecavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Entecavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Entecavir Viatris a na čo sa používa

Entecavir Viatris tablety sú protivírusové lieky používané na liečbu chronickej (dlhodobo trvajúcej) infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B (HBV) u dospelých. Entecavir Viatris sa môže používať u ľudí, ktorých pečeň je poškodená, ale stále funguje (kompenzované ochorenie pečene), a u ľudí, ktorých pečeň je poškodená a normálne nefunguje (dekompenzované ochorenie pečene).

Entecavir Viatris tablety sa používajú aj na liečbu chronickej (dlhodobo trvajúcej) infekcie HBV u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov až do menej než 18 rokov. Entecavir Viatris možno používať u detí, ktorých pečeň je poškodená, no stále správne funguje (kompenzované ochorenie pečene).

Infekcia spôsobená vírusom hepatitídy B môže viesť k poškodeniu pečene. Entecavir Viatris znižuje množstvo vírusu vo vašom tele a zlepšuje stav pečene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Entecavir Viatris

Neužívajte Entecavir Viatris:
- **ak ste alergickí (precitlivení)** na entekavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Entecavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika
- **ak ste niekedy mali problémy s obličkami**, povedzte to svojmu lekárovi. Je to dôležité, pretože Entecavir Viatris sa z vášho tela vylučuje obličkami a možno budete potrebovať zníženú dávku alebo upraviť dávkovanie.

- **neprestaňte užívať Entecavir Viatris bez porady so svojím lekárom**, pretože hepatitída sa vám môže zhoršiť po ukončení liečby. Keď bude vaša liečba s liekom Entecavir Viatris ukončená, váš lekár vás bude počas niekoľkých mesiacov naďalej sledovať a bude vám robiť krvné testy.

- **porozprávajte sa so svojím lekárom, či vaša pečeň funguje správne**, a ak nie, aké môžu byť možné vplyvy na vašu liečbu s liekom Entecavir Viatris.

- **ak ste súčasne infikovaní vírusom HIV** (vírus ľudskej imunodeficiencie), určite to povedzte svojmu lekárovi. Nemali by ste užívať Entecavir Viatris na liečbu hepatitídy B, ak súčasne užívate lieky na liečbu HIV, pretože účinnosť ďalšej liečby HIV môže byť znížená. Entecavir Viatris nevylieči infekciu HIV.

- **užívanie lieku Entecavir Viatris nezabráni tomu, aby ste vírusom hepatitídy B (HBV) nakazili iných ľudí** pohlavným stykom alebo telesnými tekutinami (vrátane kontaminácie krvi). Preto je dôležité, aby sa urobili príslušné preventívne opatrenia, ktoré zabránia nakazeniu iných ľudí HBV. Je dostupná očkovacia látka na ochranu ľudí vystavených riziku nakazenia sa HBV.

- **Entecavir Viatris patrí do skupiny liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu** (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej vo vašej krvi) a zväčšenie pečene. Príznaky ako sú nevoľnosť, vracanie a bolesť žalúdka môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Tento zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok bol ojedinele smrteľný. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, hlavne ak majú veľkú nadváhu. Váš lekár vás bude počas užívania lieku Entecavir Viatris pravidelne sledovať.

- **ak ste boli v minulosti liečení na chronickú hepatitídu B**, informujte o tom svojho lekára.

Deti a dospievajúci
Entecavir Viatris sa nemá používať u detí vo veku do 2 rokov alebo vážiacich menej než 10 kg.

Iné lieky a Entecavir Viatris
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Entecavir Viatris a jedlo a nápoje
Vo väčšine prípadov môžete Entecavir Viatris užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak ste však v predchádzajúcej liečbe užívali liek obsahujúci liečivo lamivudín, mali by ste zvážiť nasledovné. Ak ste prešli na liečbu s liekom Entecavir Viatris, pretože liečba lamivudínom nebola úspešná, mali by ste Entecavir Viatris užiť na prázdny žalúdok jedenkrát denne. Ak je ochorenie vašej pečene veľmi pokročilé, doktor vás poučí, ako užívať Entecavir Viatris na prázdny žalúdok. Prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred vaším ďalším jedlom.

Deti a dospievajúci (vo veku od 2 do menej než 18 rokov) môžu Entecavir Viatris užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo ak tehotenstvo plánujete. Nedokázalo sa, že užívanie entekaviru u tehotných žien je bezpečné. Entecavir Viatris môžete počas tehotenstva užívať iba vtedy, ak je to špeciálne nariadené vaším lekárom. Je dôležité, aby ženy v plodnom veku dostávajúce liečbu s liekom Entecavir Viatris používali účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie tehotenstva.

Počas liečby s liekom Entecavir Viatris nemáte dojčiť. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Nie je známe, či sa entekavir, liečivo v lieku Entecavir Viatris, vylučuje do ľudského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Závrat, vyčerpanosť (únava) a ospalosť (somnolencia) sú časté vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojím lekárom.

Entecavir Viatris obsahuje laktózu
Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Entecavir Viatris

Nie všetci pacienti musia užívať rovnakú dávku lieku Entecavir Viatris.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pre dospelých je odporúčaná dávka buď 0,5 mg alebo 1 mg jedenkrát denne perorálne (ústami).

Vaša dávka bude závisieť od toho:
- či ste už boli liečený na infekciu HBV a aký liek ste užívali.
- či máte problémy s obličkami. Váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku alebo vám odporučí užívať liek menej často ako raz denne.
- aký je stav vašej pečene.

Pre deti a dospievajúcich (vo veku od 2 do menej než 18 rokov) určí správnu dávku váš detský lekár na základe telesnej hmotnosti vášho dieťaťa. Deti, ktoré vážia minimálne 32,6 kg, môžu užívať 0,5 mg tabletu alebo môže byť dostupný perorálny roztok entekaviru. Pacientom vážiacim od 10 kg do 32 kg sa odporúča perorálny roztok entekaviru. Všetky dávky sa majú užiť raz denne perorálne (ústami). Pre deti vo veku nižšom než 2 roky alebo vážiace menej než 10 kg nie sú žiadne odporúčané dávkovania entekaviru.

Pre deti a dospievajúcich (vo veku od 2 do menej než 18 rokov) je dostupný Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety alebo môže byť dostupný perorálny roztok. Lekár vášho dieťaťa rozhodne o správnej dávke podľa váhy vášho dieťaťa.

Váš lekár vám odporučí dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia.
Vždy užívajte dávku, ktorú vám odporučil váš lekár, aby sa zaistil úplný účinok vášho lieku a aby sa znížil rozvoj rezistencie na liečbu. Užívajte Entecavir Viatris tak dlho, ako vám to váš lekár povedal. Váš lekár vám povie či a kedy mate liečbu ukončiť.

Niektorí pacienti musia užívať Entecavir Viatris na prázdny žalúdok (pozrite **Entecavir Viatris a jedlo a nápoje v časti 2)**. Ak vás lekár poučil, že máte užívať Entecavir Viatris na prázdny žalúdok, prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred ďalším jedlom.

Ak užijete viac lieku Entecavir Viatris, ako máte
Okamžite sa obráťte na svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Entecavir Viatris
Je dôležité, aby ste nevynechali žiadne dávky. Ak vynecháte dávku lieku Entecavir Viatris, užite ju čo najskôr, ako je to možné, a potom užite vašu ďalšiu naplánovanú dávku v pravidelnom čase. Ak bude takmer čas na užitie vašej ďalšej dávky, vynechanú dávku neužívajte. Počkajte a užite ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neprestaňte užívať Entecavir Viatris bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojím lekárom
U niektorých ľudí sa po ukončení užívania lieku Entecavir Viatris vyskytnú veľmi závažné príznaky hepatitídy. Vášmu lekárovi okamžite povedzte o akýchkoľvek zmenách v príznakoch, ktoré spozorujete po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pacienti liečení entekavirom hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Dospelí
- Časté (najmenej 1 zo 100 pacientov): bolesť hlavy, insomnia (nespavosť), únava (extrémna vyčerpanosť), závrat, somnolencia (ospalosť), vracanie, hnačka, nevoľnosť a dyspepsia (tráviace ťažkosti) a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvi.
- Menej časté (najmenej 1 z 1 000 pacientov): vyrážka, vypadávanie vlasov.
- Zriedkavé (najmenej 1 z 10 000 pacientov): závažná alergická reakcia.

Deti a dospievajúci
Vedľajšie účinky vyskytujúce sa u detí a dospievajúcich sú podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, ako je uvedené vyššie s nasledovným rozdielom:
Veľmi časté (najmenej 1 z 10 pacientov): nízke hladiny neutrofilov (jeden druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité v boji proti infekcii).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Entecavir Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na fľaške, blistri alebo škatuľke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Entecavir Viatris obsahuje

Entecavir Viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
Liečivo je entekavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 0,5 mg entekaviru.

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
Liečivo je entekavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru, čo zodpovedá 1 mg entekaviru.

Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, krospovidón, monohydrát laktózy (pozri časť 2, „Entacavir Viatris obsahuje laktózu“), stearát horečnatý.
Obal tablety: oxid titaničitý (E171), hypromelóza, makrogol 400, polysorbát 80.

Ako vyzerá Entecavir Viatris a obsah balenia

Entecavir viatris 0,5 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety (tablety) sú biele filmom obalené okrúhle bikonvexné tablety so skoseným okrajom s vyrazeným písmenom "M" na jednej strane a označením "EA" na druhej strane.

Entecavir Viatris 1 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety (tablety) sú biele filmom obalené okrúhle bikonvexné tablety so skoseným okrajom s vyrazeným písmenom "M" na jednej strane a označením "EB" na druhej strane.

Entecavir Viatris filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch obsahujúcich 30 tabliet, perforovaných blistroch obsahujúcich 30 x 1 alebo 90 x 1 tabliet a vo fľaškách obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 676 055 80

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 185

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu.