CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entecavir Polpharma, 0,5 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 0,5 mg entekawiru (*Entecavirum*) w postaci entekawiru jednowodnego.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.
Każda tabletka zawiera 120,97 mg laktozy.

Entecavir Polpharma, 1 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 1 mg entekawiru (*Entecavirum*) w postaci entekawiru jednowodnego.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.
Każda tabletka zawiera 241,94 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Entecavir Polpharma, 0,5 mg, tabletki powlekane
Białe, owalne tabletki o wymiarach 10,1 mm x 3,7 mm +/- 0,2 mm, z linią podziału po obu stronach.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Entecavir Polpharma, 1 mg, tabletki powlekane
Różowe, owalne tabletki o wymiarach 12,8 mm x 4,8 mm +/- 0,2 mm, z linią podziału po obu stronach.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania u osób dorosłych

Entecavir Polpharma wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkt 5.1) u pacjentów dorosłych z:
- wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby;
- niewyrównaną czynnością wątroby (patrz punkt 4.4).

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Wyrównana czynność wątroby

Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów: zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana przed posiłkiem lub po posiłku.

Pacjenci nieodpowiadający na leczenie lamiwudyną (tzn. ze stwierdzoną wiremią w czasie leczenia lamiwudyną lub występowaniem mutacji warunkujących oporność na lamiwudynę [LVDr]) (patrz punkty 4.4 i 5.1): zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem i ponad 2 godziny po posiłku) (patrz punkt 5.2). Jeśli występują mutacje LVDr, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii (patrz punkt 4.4).

Niewyrównana czynność wątroby
U dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby zalecana dawka wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem i ponad 2 godziny po posiłku) (patrz punkt 5.2). Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, nie odpowiadający na leczenie lamiwudyną, patrz punkty 4.4 i 5.1.

Czas trwania leczenia
Nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie terapii w następujących przypadkach:
- u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do 12 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i DNA HBV oraz pojawienie się przeciwciał anty-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.4),
- u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub do zaniku skuteczności leczenia. W przypadku leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ocenę mającą na celu potwierdzenie, że wybrany sposób leczenia jest nadal odpowiedni dla danego pacjenta.

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

Dzieci i młodzież
W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania u dzieci i młodzieży dostępny jest Entecavir Polpharma 0,5 mg w postaci tabletek, a dla dawek mniejszych niż 0,5 mg może być dostępny entekawir w postaci roztworu doustnego.

Decyzja o leczeniu dzieci i młodzieży powinna być oparta na dokładnym rozważeniu indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży, w tym informacji z początkowego badania histologicznego. Korzyści wynikające z długotrwałej

supresji wirusologicznej w przypadku kontynuowania leczenia należy rozważyć w zestawieniu z zagrożeniami związanymi z przedłużonym leczeniem, w tym także pojawieniem się opornego wirusa zapalenia wątroby typu B.

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

Dzieciom i młodzieży o masie ciała co najmniej 32,6 kg należy podawać dobową dawkę w postaci jednej tabletki 0,5 mg, niezależnie od posiłków. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 32,6 kg może być dostępny entekawir w postaci roztworu doustnego.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży
Nie jest znany optymalny czas leczenia. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki u dzieci i młodzieży zaprzestanie leczenia można rozważyć w następujących przypadkach:
- u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego stężenia DNA HBV oraz po serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i pojawienie się przeciwciał anty-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs bądź do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia. Po zaprzestaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miano DNA HBV w surowicy (patrz punkt 4.4).
- u dzieci i młodzieży z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić do uzyskania serokonwersji HBs lub do zaniku skuteczności leczenia.

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

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest konieczna modyfikacja dawkowania w zależności od wieku. Dawkę należy dostosować do wydolności nerek pacjenta (patrz dawkowanie w przypadku niewydolności nerek punkt 5.2).

Płeć i rasa: nie jest konieczna modyfikacja dawkowania w zależności od płci i rasy.

Niewydolność nerek: klirens entekawiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny (patrz punkt 5.2). Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD). Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej entekawiru w postaci roztworu doustnego zgodnie z tabelą. Zamiennie, w przypadku gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, także patrz tabela. Propozycję zmian dawkowania określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

Klirens kreatyniny (ml/min)	**Dawkowanie produktu Entecavir Polpharma***	
	Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów	**Brak odpowiedzi na lamiwudynę lub niewyrównana czynność wątroby**
≥ 50	0,5 mg raz na dobę	1 mg raz na dobę
30 - 49	0,25 mg raz na dobę* lub 0,5 mg co 48 godzin	0,5 mg raz na dobę

10 - 29	0,15 mg raz na dobę* lub 0,5 mg co 72 godziny	0,3 mg raz na dobę* lub 0,5 mg co 48 godzin
< 10 Hemodializa lub CAPD**	0,05 mg raz na dobę* lub 0,5 mg co 5 do 7 dni	0,1 mg raz na dobę* lub 0,5 mg co 72 godziny

* w przypadku dawek < 0,5 mg, zalecany jest entekawir w postaci roztworu doustnego.
** w dniu hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy.

Niewydolność wątroby: nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność nerek: u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się zmianę dawkowania (patrz punkt 4.2). Propozycję zmian dawkowania określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną.

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

Ostre nasilenie wirusowego zapalenia wątroby typu B opisywano także u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.2). Zaostrzenia po zakończeniu leczenia wiążą się zwykle ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków mają charakter samoograniczający się. Jednak opisywano ciężkie zaostrzenia, także kończące się zgonem.

Wśród pacjentów, którzy nie byli leczeni wcześniej analogami nukleozydów, średni czas do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosił 23 - 24 tygodni. W większości przypadków zaostrzenia dotyczyły pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (patrz punkt 4.8). Przez okres przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy kontrolować stan kliniczny pacjenta i wyniki badań laboratoryjnych. Jeśli konieczne, należy ponownie wprowadzić leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B.

Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby: u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (bez względu na przyczynę), szczególnie u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu C wg Child-Turcotte-Pugh (CTP), częściej obserwuje się ciężkie zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby mogą mieć także zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej i szczególnych nerkowych zdarzeń niepożądanych, takich jak zespół wątrobowo-nerkowy. Z tego powodu w tej

grupie pacjentów należy dokładnie monitorować stan kliniczny i parametry laboratoryjne (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby: podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi), zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, takiego ryzyka nie można wykluczyć. Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowne zwiększenie aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznanej etiologii. Łagodne objawy pokarmowe, takie jak nudności, wymioty oraz ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się śmiercią, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby lub stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek oraz podwyższone stężenie mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność przepisując analogi nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby. Pacjentów tych należy ściśle obserwować.

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

Oporność oraz szczególne środki ostrożności u pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną: mutacje polimerazy HBV, kodujące substytucje warunkujące oporność na lamiwudynę, mogą prowadzić w konsekwencji do pojawienia się wtórnych substytucji, w tym związanych z opornością na entekawir (ETVr). U małego odsetka pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną, substytucje warunkujące ETVr w miejscach rtT184, rtS202 lub rtM250 występowały przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów ze szczepami HBV opornymi na lamiwudynę jest większe prawdopodobieństwo rozwoju oporności na podawany później entekawir niż u pacjentów, u których nie występuje oporność na lamiwudynę. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia oporności genotypowej na entekawir po 1., 2., 3., 4. i 5. roku leczenia u pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną wynosiło odpowiednio 6%, 15%, 36%, 47% i 51%. W populacji nie odpowiadającej na leczenie lamiwudyną należy często monitorować odpowiedź wirusologiczną, a także należy wykonywać odpowiednie testy oporności. U pacjentów z niepełną odpowiedzią wirusologiczną po 24 tygodniach leczenia entekawirem należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z udokumentowaną historią zakażenia szczepami HBV opornymi na lamiwudynę, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.

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

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

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

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D: brak danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C lub D.

Pacjenci równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego: nie badano entekawiru u zakażonych HIV i HBV pacjentów, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności HIV stwierdzono w przypadkach, gdy entekawir stosowano u pacjentów z zakażeniem HIV, nie poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwwirusowej (HAART) (patrz punkt 5.1). Z tego powodu nie należy stosować leczenia entekawirem u pacjentów zakażonych HIV i HBV, którzy nie otrzymują HAART. Entekawiru nie badano w leczeniu zakażenia HIV i nie zaleca się jego stosowania w tym wskazaniu.

Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie leczenie przeciwretrowirusowe: entekawir badano u 68 dorosłych zakażonych HIV i HBV, u których stosowano schemat HAART zawierający lamiwudynę (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów bez HBeAg, z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV.

Ograniczone są dane dotyczące tych pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV, u których odsetek komórek CD4 jest niski (< 200 komórek/mm^3).

Ogólnie: należy pouczyć pacjentów, że nie zostało dowiedzione, iż leczenie entekawirem zmniejszało ryzyko przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby, dlatego też należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ entekawir wydalany jest głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które osłabiają czynność nerek lub konkurują w aktywnym wydzielaniu kanalikowym może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu każdego z tych produktów leczniczych. Poza lamiwudyną, adefowiru dipiwoksylem i fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie badano efektów jednoczesnego podawania entekawiru z innymi produktami leczniczymi wydalanymi przez nerki lub wpływającymi na czynność nerek. Należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych w przypadku podawania entekawiru z tymi produktami leczniczymi.

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

Entekawir nie jest substratem, nie indukuje ani nie hamuje aktywności enzymów zależnych od cytochromu P450 (CYP450) (patrz punkt 5.2). Z tego względu mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP450.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym. Biorąc pod uwagę, iż potencjalne zagrożenia dla rozwoju płodów nie są znane, zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody zapobiegania ciąży.

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

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

Płodność. Badania toksykologiczne u zwierząt otrzymujących entekawir nie wykazały zaburzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

b. *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

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

Działania niepożądane o co najmniej możliwym związku z leczeniem entekawirem wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zaburzenia układu immunologicznego:	rzadko: reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne:	często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego:	często: bóle głowy, zawroty głowy, senność
Zaburzenia żołądka i jelit:	często: wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: często: zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: niezbyt często: wysypka, łysienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często: zmęczenie

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

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

c. *Opis wybranych działań niepożądanych*

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: w badaniach klinicznych u 5% pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydami aktywność AlAT ponad 3-krotnie przekraczała wartość początkową. U mniej niż 1% aktywność AlAT przekraczała ponad 2-krotnie wartość początkową, a stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało ponad 2-krotnie górną granicę normy (GGN) i ponad 2-krotnie wartość początkową. Stężenie albumin poniżej 2,5 g/dl stwierdzono u mniej niż 1% pacjentów, aktywność amylazy ponad 3-krotnie przekraczającą wartość początkową obserwowano u 2% pacjentów, aktywność lipazy ponad 3-krotnie przekraczającą wartość początkową u 11% pacjentów, a liczbę płytek poniżej 50 000/mm^3 u mniej niż 1% pacjentów.

W badaniach klinicznych u 4% pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową, a u mniej niż 1% zwiększenie aktywności AlAT ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie przekraczającym górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zwiększenie aktywności amylazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 2% chorych, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową stwierdzono u 18%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm^3 u mniej niż 1% pacjentów.

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

Zaostrzenia po zakończeniu leczenia: u pacjentów, którzy zakończyli leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym także entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących osoby uprzednio nieleczone analogami nukleozydów, u 6% pacjentów otrzymujących entekawir i 10% otrzymujących lamiwudynę stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia [przekraczające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość odniesienia (minimalna wartość początkowa lub ostatnia oznaczona w czasie leczenia)]. U pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów, otrzymujących entekawir, mediana czasu wystąpienia zwiększenia aktywności AlAT to 23 - 24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności AlAT dotyczyło pacjentów bez HBeAg. W badaniach obejmujących pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną zwiększenie aktywności AlAT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% otrzymujących

entekawir i u żadnego otrzymującego lamiwudynę. Jednak obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów.

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

d. Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania entekawiru u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat opierają się na dwóch trwających badaniach klinicznych z udziałem osób z przewlekłym zakażeniem HBV; jednym badaniu fazy 2 oceniającym farmakokinetykę (badanie 028) i jednym badaniu fazy 3 (badanie 189). W badaniach tych uczestniczy 195 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleozydów, leczonych entekawirem przez okres, którego mediana wynosi 99 tygodni. Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży, które otrzymywały leczenie entekawirem, były zgodne z obserwowanymi w badaniach klinicznych entekawiru u osób dorosłych (patrz *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* oraz punkt 5.1) z następującym wyjątkiem u dzieci i młodzieży:

- bardzo częste działania niepożądane: neutropenia.

e. Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby: profil bezpieczeństwa entekawiru u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w randomizowanym, otwartym badaniu porównawczym, w którym pacjenci otrzymywali entekawir w dawce 1 mg na dobę (n = 102) lub adefowiru dipiwoksyl w dawce 10 mg na dobę (n = 89) (badanie 048). Biorąc pod uwagę działania niepożądane podane w punkcie „b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych", u pacjentów leczonych entekawirem przez 48 tygodni stwierdzono wystąpienie jednego, dodatkowego działania niepożądanego [zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi (2%)]. Skumulowany procent zgonów w badaniu wynosił 23% (23/102), a przyczyny zgonów, tak jak oczekiwano w tej populacji, były głównie związane z chorobą wątroby. Skumulowany procent przypadków raka wątrobowokomórkowego w badaniu wynosił 12% (12/102). Ciężkie zdarzenia niepożądane były głównie związane z chorobą wątroby, ze skumulowaną częstością w badaniu wynoszącą 69%. Pacjenci z wyższą wartością wskaźnika wg CTP na początku badania mieli większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.4).

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

Doświadczenie u pacjentów równocześnie zakażonych HIV: profil bezpieczeństwa entekawiru określony na podstawie obserwacji ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV i HBV, otrzymujących HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy* - wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe) zawierające lamiwudynę, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów zakażonych jedynie HBV (patrz punkt 4.4).

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

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

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF10

Mechanizm działania: entekawir, analog guanozyny, wykazujący aktywność hamującą polimerazę HBV, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem trifosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: (1) inicjacja polimerazy HBV, (2) odwrotna transkrypcja ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i (3) synteza dodatniej nici DNA HBV. Stała K_i entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi 0,0012 μM. Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA α, β i δ ze stałą K_i wynoszącą od 18 do 40 μM. Ponadto narażenie na duże dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę γ ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 (K_i > 160 μM).

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

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

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

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

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

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

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

	Pacjenci uprzednio nieleczeni nukleozydami			
	Dodatni wynik oznaczenia HBeAg (badanie 022)		Ujemny wynik oznaczenia HBeAg (badanie 027)	
	ETV 0,5 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę	ETV 0,5 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Poprawa histologiczna[b]	72%*	62%	70%*	61%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	39%	35%	36%	38%

Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Zmniejszenie liczby kopii (log_{10} kopii/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
normalizacja AlAT (w granicach normy)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonwersja HBeAg	21%	18%		

* wartość p w porównaniu z lamiwudyną < 0,05

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

b. główny punkt końcowy badania

c. Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopii/ml)

Doświadczenie u pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną, z wyrównaną czynnością wątroby

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

	Pacjenci nie odpowiadający na leczenie lamiwudyną	
	Dodatni wynik oznaczenia HBeAg (badanie 026)	
	ETV 1,0 mg raz na dobę	LVD 100 mg raz na dobę
n	124[a]	116[a]
Poprawa histologiczna[b]	55%*	28%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	34%*	16%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	11%	26%
n	141	145
Zmniejszenie liczby kopii (log_{10} kopii/ml)[c]	-5,11*	-0,48
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR)[c]	19%*	1%
normalizacja AlAT (w granicach normy)	61%*	15%
Serokonwersja HBeAg	8%	3%

* wartość p w porównaniu z lamiwudyną < 0,05

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

b. pierwotny punkt końcowy badania

c. Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopii/ml)

Wyniki leczenia dłuższego niż 48 tygodni

Leczenie zakończono w 48. tygodniu lub w drugim roku leczenia, po osiągnięciu określonych wcześniej kryteriów odpowiedzi klinicznej. Kryteria odpowiedzi klinicznej to: supresja wiremii HBV

(DNA HBV < 0,7 MEq/ml w odniesieniu do bDNA) i utrata HBeAg (u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg) lub AlAT poniżej 1,25 górnej granicy normy (u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg). Pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną, obserwowano jeszcze przez 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. U pacjentów, którzy spełnili kryteria wirusologiczne odpowiedzi klinicznej, lecz nie spełnili kryteriów serologicznych lub biochemicznych, kontynuowano leczenie w warunkach zaślepienia próby. Pacjentom, którzy nie spełnili kryteriów wirusologicznych odpowiedzi klinicznej, proponowano leczenie alternatywne.

Pacjenci uprzednio nieleczeni analogami nukleozydów
Po przedłużeniu do 96 tygodni leczenia entekawirem pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 022) (n = 354) uzyskano w sumie odpowiedź kliniczną: u 80% pacjentów zmniejszyło się miano DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR, u 87% nastąpiła normalizacja AlAT, u 31% nastąpiła serokonwersja HBeAg i u 2% serokonwersja HBsAg (5% zaniku HBsAg). W przypadku lamiwudyny (n = 355) sumarycznie uzyskano następujące wyniki: miano DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR u 39%, normalizacja AlAT u 79%, serokonwersja HBeAg u 26% i serokonwersja HBsAg u 2% (utrata HBsAg u 3%).
W momencie zakończenia leczenia, wśród pacjentów, u których prowadzono leczenie dłużej niż 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) u 81% z 243 leczonych entekawirem i u 39% ze 164 leczonych lamiwudyną liczba kopii HBV DNA wynosiła < 300 kopii/ml oceniana metodą PCR, podczas gdy normalizację AlAT (wartość w granicach normy) uzyskano u 79% leczonych entekawirem i 68% leczonych lamiwudyną.

Wśród pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 027) leczonych do 96 tygodni entekawirem (n = 325) lub lamiwudyną (n = 313) uzyskano następującą sumaryczną odpowiedź kliniczną: obniżenie miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR odpowiednio u 94% i 77%, zaś normalizację AlAT u 89% i 84% badanych.
Spośród 26 pacjentów leczonych entekawirem i 28 leczonych lamiwudyną ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia zmniejszenie miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR uzyskano odpowiednio u 96% i 64%, zaś normalizację AlAT (aktywność w granicach normy) u 27% i 21% badanych.

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

Wyniki biopsji wątroby
U 57 uprzednio nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów z badań podstawowych 022 (dodatni wynik oznaczenia HBeAg) oraz 027 (ujemny wynik oznaczenia HBeAg), biorących udział w długoterminowym badaniu z powtórnym udziałem badanych, oceniono histologicznie wątrobę po długotrwałym leczeniu. Dobowa dawka entekawiru wynosiła 0,5 mg w badaniach podstawowych (średni czas podawania 85 tygodni) i 1 mg w badaniu z powtórnym udziałem badanych (średni czas podawania 177 tygodni); 51 pacjentów uczestniczących w badaniu z powtórnym udziałem badanych otrzymywało początkowo również lamiwudynę (mediana czasu podawania 29 tygodni). Wśród tych pacjentów u 55 spośród 57 (96%) stwierdzono, wcześniej zdefiniowaną (patrz tekst powyżej), poprawę w badaniu histologicznym, a 50 spośród 57 (87%) miało ≥ 1-punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia ≥ 2 wg Ishaka, 25 na 43 (58%) miało ≥ 2-punktowe zmniejszenie. Wszyscy pacjenci (10 na 10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 w skali włóknienia wg Ishaka) miało ≥ 1-punktowe zmniejszenie (mediana zmniejszenia od wartości początkowej wynosiła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu, wszyscy pacjenci mieli HBV DNA < 300 kopii/ml, a u 49 na 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy była ≤ 1 x GGN. U wszystkich 57 pacjentów wynik HBsAg pozostał dodatni.

Brak odpowiedzi na lamiwudynę

Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 026), leczonych entekawirem przez okres do 96 tygodni (n = 141), skumulowana odpowiedź na leczenie wystąpiła u 30% pacjentów dla kryterium miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR, u 85% oceniając normalizację AlAT i u 17% oceniając serokonwersję HBeAg.
Spośród 77 pacjentów leczonych entekawirem ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia obniżenie miana DNA HBV < 300 kopii/ml oceniane metodą PCR uzyskano u 40%, a normalizację AlAT (wartość w granicach normy) u 81% chorych.

Wiek i płeć
Nie stwierdzono różnic w skuteczności entekawiru w zależności od płci (≈ 25% kobiet w badaniach klinicznych) lub wieku (≈ 5% pacjentów w wieku > 65 lat).

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

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby: w badaniu 048, 191 pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV, z dodatnim lub ujemnym HBeAg i objawami niewyrównanej czynności wątroby, definiowanej jako wartość wskaźnika CTP 7 lub więcej, otrzymywało entekawir w dawce 1 mg na dobę lub adefowiru dipiwoksyl w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli wcześniej leczeni albo byli leczeni (wykluczając wcześniejsze leczenie entekawirem, adefowiru dipiwoksylem lub fumaranem dizoproksylu tenofowiru). Na początku leczenia średnia wartość wskaźnika CTP wynosiła 8,59, a 26% pacjentów miało kategorię C wg CTP. Średnia wartość wskaźnika MELD (ang. *Model for End Stage Liver Disease* - model dla schyłkowej choroby wątroby) na początku leczenia wynosiła 16,23. Na początku leczenia średnia wartość HBV DNA w surowicy oznaczona metodą PCR wynosiła 7,83 $\log_{10}$ kopii/ml, średnia aktywność AlAT w surowicy 100 jednostek/l; 54% pacjentów było HBeAg dodatnich, a 35% pacjentów miało substytucję LVDr. Entekawir miał przewagę nad adefowiru dipiwoksylem w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, którym była średnia zmiana wartości HBV DNA w surowicy, badanego metodą PCR, w 24. tygodniu w stosunku do wartości początkowej. Wyniki wybranych punktów końcowych badania w 24. i 48. tygodniu zebrano w tabeli.

	Tydzień 24.		Tydzień 48.	
	ETV 1 mg raz na dobę	Adefowiru dipiwoksyl 10 mg raz na dobę	ETV 1 mg raz na dobę	Adefowiru dipiwoksyl 10 mg raz na dobę
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Odsetek pacjentów z wartością HBV DNA nieoznaczalną (< 300 kopii/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%

Średnia zmiana HBV DNA w stosunku do wartości początkowej (log_{10} kopii/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
CTP - wskaźnik bez zmian lub polepszenie[b,d]	66%	71%	61%	67%
MELD Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Utrata HBsAg[b]	1%	0	5%	0
Normalizacja:[f]				
AlAT (≤ 1 X GGN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminy (≥ 1 X DGN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤ 1 X GGN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Czas protrombinowy (≤ 1 X GGN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

a. Test Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopii/ml).
b. NC=F (pacjent, który nie zakończył badania=niepowodzenie), oznacza przerwanie leczenia przed tygodniem, w którym wykonywano badania kontrolne, w tym przyczyny przerwania, takie jak zgon, brak skuteczności, zdarzenia niepożądane, nieprzestrzeganie zaleceń lub utrata z obserwacji, są traktowane jako niepowodzenia (np. HBV DNA ≥ 300 kopii/ml).
c. NC=M (pacjent, który nie zakończył badania=utrata z obserwacji).
d. Definiowane jako obniżenie lub brak zmiany kategorii w stosunku do początkowej wg CTP.
e. Średnia wartość początkowa MELD wynosiła 17,1 dla ETV i 15,3 dla adefowiru dipiwoksylu.
f. W mianowniku - liczba pacjentów z wartościami początkowymi poza granicą normy.

* $p < 0,05$

GGL=górna granica normy, DGN=dolna granica normy.

Czas wystąpienia HCC lub zgonu (którekolwiek wystąpiło wcześniej) był porównywalny w obu grupach badanych: skumulowany procent zgonów w badaniu wynosił odpowiednio 23% (23/102) i 33% (29/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowiru dipiwoksylem, a skumulowany procent HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i adefowiru dipiwoksylem.
U pacjentów z substytucją LVDr na początku leczenia, odsetek pacjentów z wartością HBV DNA< 300 kopii/ml wynosił 44% w grupie entekawiru i 20% w grupie adefowiru w 24. tygodniu i 50% w grupie entekawiru i 17% w grupie adefowiru w 48. tygodniu.

Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, otrzymujący jednocześnie HAART: badanie 038 objęło 67 pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg oraz 1 pacjenta z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg z jednoczesnym zakażeniem HIV. Uczestniczyli w nim pacjenci ze stabilnym i kontrolowanym przebiegiem zakażenia HIV (HIV RNA < 400 kopii/ml), u których doszło do nawrotu wiremii HBV w trakcie leczenia HAART zawierającego lamiwudynę. Schemat HAART nie zawierał emtrycytabiny ani fumaranu dizoproksylu tenofowiru. W chwili rozpoczęcia badania w grupie leczonej entekawirem mediana okresu wcześniejszego leczenia lamiwudyną wynosiła 4,8 roku, a mediana liczby komórek CD4 494/mm^3 (tylko u 5 osób liczba CD4 wynosiła < 200 komórek/mm^3). U chorych kontynuowano leczenie lamiwudyną, dodatkowo otrzymywali oni entekawir w dawce 1 mg raz na dobę (n = 51) lub placebo (n = 17) przez 24 tygodnie, a następnie w ciągu kolejnych 24 tygodni wszyscy otrzymywali entekawir. W 24. tygodniu zmniejszenie liczby kopii HBV było znamiennie większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 vs wzrost o 0,11 log_{10} kopii/ml). U pacjentów leczonych entekawirem w 48. tygodniu badania obniżenie miana DNA HBV wynosiło -4,20 log_{10} kopii/ml, normalizację AlAT uzyskano u 37% chorych, którzy początkowo mieli nieprawidłową aktywność tego enzymu, a u żadnego z chorych nie uzyskano serokonwersji HBeAg.

Pacjenci zakażeni jednocześnie HIV i HBV, nieotrzymujący jednocześnie HAART: nie badano entekawiru u pacjentów zakażonych HIV i HBV, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. U pacjentów otrzymujących entekawir w monoterapii bez HAART, zakażonych HIV i HBV, stwierdzono zmniejszenie ilości HIV RNA. W pewnych przypadkach doszło do selekcji

szczepu M184V HIV, co może mieć wpływ na wybór schematu HAART, który pacjent otrzyma w przyszłości. Ze względu na możliwy rozwój oporności HIV, nie należy stosować entekawiru w takim przypadku (patrz punkt 4.4).

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

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

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

[a.] NC=F (pacjent, który nie zakończył badania=niepowodzenie)

* Pacjentów przydzielonych losowo do placebo, u których nie wystąpiła serokonwersja HBe przed 48. tygodniem, na drugi rok badania, przeniesiono do otwartego ramienia entekawiru: z tego względu porównanie danych z doboru losowego dostępne jest tylko z okresu 48 tygodni.

Oceny oporności u dzieci i młodzieży dokonano na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nieleczonych wcześniej nukleozydami, z przewlekłym zakażeniem HBV

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

Oporność kliniczna u dorosłych
Monitorowano rozwój oporności u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów, leczonych początkowo entekawirem w dawce 0,5 mg (pacjenci wcześniej nieleczeni nukleozydami) lub 1,0 mg (pacjenci nie odpowiadający na leczenie lamiwudyną) z oznaczaniem DNA HBV metodą PCR w 24. lub po 24. tygodniu leczenia.
W czasie 240 tygodni w badaniu u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami genotypowe dowody na substytucje ETVr w pozycjach rtT184, rtS202 i (lub) rtM250 stwierdzono u 3 pacjentów leczonych entekawirem, u 2 z nich doszło do przełomu wirusologicznego (patrz tabela). Substytucje te stwierdzono tylko w przypadku występowania substytucji LVDr (rtM204V i rtL180M).

Występowanie genotypowej oporności na entekawir w ciągu 5 lat w badaniach u pacjentów wcześniej nieleczonych nukleozydami					
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.[a]	Rok 4.[a]	Rok 5.[a]
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności[b]	663	278	149	121	108
Liczba pacjentów w kolejnych latach z:					
- wystąpieniem genotypowej ETVr[c]	1	1	1	0	0
- genotypową ETV[c] z przełomem wirusologicznym[d]	1	0	1	0	0
Skumulowane prawdopodobieństwo:					
- wystąpienia genotypowej ETVr[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETVr[c] z przełomem wirusologicznym[d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

a. Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w dawce 1 mg u 147 ze 149 pacjentów w 3. roku leczenia i u wszystkich pacjentów w 4. i 5. roku oraz stosowanie leczenia skojarzonego entekawirem z lamiwudyną przez okres o medianie wynoszącej 20 tygodni (w następstwie długotrwałego leczenia entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu „rollover".
b. Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).
c. Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.
d. Zwiększenie ≥ 1 $\log_{10}$ powyżej najniższej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.

Na początku leczenia stwierdzono substytucje ETVr (poza substytucjami LVDr w pozycjach rtM204V/I ± rtL180M) w wirusach wyizolowanych od 10 ze 187 (5%) pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną, leczonych entekawirem i u których monitorowano rozwój oporności. Wskazuje to, że wcześniejsze leczenie lamiwudyną może selekcjonować substytucje warunkujące oporność i że mogą one występować z niewielką częstością przed rozpoczęciem leczenia entekawirem. Do 240. tygodnia u 3 z 10 pacjentów stwierdzono przełom wirusologiczny

(≥ 1 $\log_{10}$ zwiększenie powyżej najniższej wartości). Występowanie oporności na entekawir w badaniach u pacjentów nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną do 240. tygodnia zebrano w tabeli.

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

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

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

c. Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.

d. Zwiększenie ≥ 1 $\log_{10}$ powyżej najniższej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.

e. pojawienie się ETVr w jakimkolwiek roku; przełom wirusologiczny w określonym roku.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Entekawir wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) 0,5-1,5 godziny od podania. Do tej pory nie określono całkowitej biodostępności leku. W oparciu o ocenę ilości leku wydalanego w postaci niezmienionej z moczem, biodostępność oszacowano na nie mniej niż 70%. W szerokim zakresie dawkowania podczas podawania dawek wielokrotnych od 0,1 do 1 mg obserwuje się proporcjonalny wzrost C_{max} i pola pod krzywą stężenia leku w czasie (AUC). Stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania 1 raz na dobę z około 2-krotną kumulacją. C_{max} i C_{min} w stanie stacjonarnym wynoszą odpowiednio 4,2 i 0,3 ng/ml w przypadku dawki 0,5 mg oraz 8,2 i 0,5 ng/ml w przypadku dawki 1 mg. U zdrowych ochotników wykazano biorównoważność tabletek oraz roztworu doustnego, tak więc obie postaci farmaceutyczne można stosować zamiennie.

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

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

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

Eliminacja
Entekawir jest wydalany głównie przez nerki. W stanie stacjonarnym zwrotne wchłanianie entekawiru z moczu wyniosło około 75% podanej dawki. Klirens nerkowy nie zależy od dawki i mieści się w granicach 360-471 ml/min, co sugeruje, że entekawir przenika do moczu zarówno podczas przesączania kłębuszkowego, jak i w procesie wydzielania kanalikowego. Po osiągnięciu C_{max} stężenie entekawiru w osoczu obniża się w sposób dwuwykładniczy z końcowym kresem półtrwania w fazie wydalania wynoszącym około 128-149 godzin. Stwierdzony wskaźnik kumulacji entekawiru w trakcie dawkowania raz na dobę wynosi około 2, co sugeruje, że okres półtrwania podczas efektywnej kumulacji wynosi około 24 godziny.

Niewydolność wątroby: parametry farmakokinetyczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby były zbliżone do parametrów obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością tego narządu.

Niewydolność nerek: klirens entekawiru zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny. W czasie 4-godzinnej hemodializy usuwane jest około 13% podanej dawki, w trakcie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CAPD) 0,3%. Parametry farmakokinetyczne entekawiru po podaniu jednorazowej dawki 1 mg u osób bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przedstawiono w poniższej tabeli.

	Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny (ml/min)					
	Brak > 80	**Małe** > 50; ≤ 80	**Umiarkowane** 30-50	**Ciężkie** 20-< 30	**Ciężkie, leczenie hemodializą**	**Ciężkie, leczenie 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)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Po przeszczepieniu wątroby: narażenie na entekawir u pacjentów zakażonych HBV po przebytym przeszczepieniu wątroby, otrzymujących cyklosporynę A lub takrolimus (n = 9) w ustalonych dawkach, było około dwukrotnie wyższe niż u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. U tych pacjentów do wyższego narażenia na entekawir przyczyniały się zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

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

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

Rasa: badanie farmakokinetyki w różnych populacjach nie wykazało, że rasa jest istotnym czynnikiem wpływającym na parametry farmakokinetyczne entekawiru. Jednak wniosek ten można odnosić jedynie do osób rasy białej i żółtej, z uwagi na zbyt małą liczbę przedstawicieli innych ras.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach toksykologicznych, dotyczących rozrodczości, w których podawano szczurom entekawir przez okres do 4 tygodni, nie stwierdzano obniżonej płodności u samców ani u samic przy wysokim stopniu narażenia na działanie entekawiru. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), jeżeli narażenie przekraczało ≥ 26-krotnie narażenie występujące u ludzi. W badaniu na małpach przez okres 1 roku nie wykazano żadnych zmian w jądrach.

Gdy entekawir podawano ciężarnym samicom szczurów i królików, w dawce przekraczającej 21-krotnie narażenie występujące u ludzi, nie obserwowano objawów embriotoksyczności ani działania toksycznego na przebieg ciąży. U szczurów, gdy narażenie było większe, obserwowano objawy toksyczności u ciężarnych samic, toksyczne działanie na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszenie masy ciała, wady ogona i kręgów, zaburzenie kostnienia (kręgi, segmenty mostka płodowego, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. U królików, gdy narażenie było większe, opisywano objawy toksycznego działania na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszone kostnienie (kość gnykowa) i zwiększoną częstość występowania 13. żebra. W badaniu około- i pourodzeniowym u szczurów nie obserwowano działań niepożądanych w odniesieniu do potomstwa. W innym badaniu, gdy entekawir podawano ciężarnym i karmiącym samicom szczurów w dawce 10 mg/kg, wykazano, że występuje zarówno narażenie płodu na działanie entekawiru, jak i wydzielanie entekawiru z mlekiem. U młodych szczurów, które otrzymywały entekawir od 4. do 80. dnia po urodzeniu, zaobserwowano umiarkowane osłabienie reakcji na bodziec akustyczny w okresie po leczeniu (od dnia 110 do 114 po urodzeniu), lecz nie podczas podawania entekawiru przy wartościach AUC ≥ 92 razy większych niż u ludzi po zastosowaniu dawki 0,5 mg lub równoważnej dawki u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę margines ekspozycji, obserwacja ta nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego.

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

Dwuletnie badania rakotwórczości: u samców myszy obserwowano zwiększoną częstość nowotworów płuc, gdy narażenie ponad 4- i 2-krotnie przewyższało narażenie występujące u ludzi (dawki odpowiednio 0,5 mg i 1 mg). Rozwój nowotworu poprzedzała proliferacja pneumocytów. Nie stwierdzono tego u szczurów, psów ani małp, co wskazuje, że kluczowe zjawisko w powstaniu nowotworu płuc u myszy jest gatunkowo specyficzne. Zwiększoną częstość innych nowotworów, w tym glejaków mózgu u samic i samców szczurów, raka wątroby u samców myszy, łagodnych guzów naczyniowych u samic myszy i gruczolaków oraz raków wątroby u samic szczurów obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie na entekawir było duże przez całe życie zwierzęcia. Jednak nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi.
Dane kliniczne, patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Krospowidon typ A
Magnezu stearynian

<u>Otoczka tabletki</u>:
Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400
Polisorbat 80
Hypromeloza 3 mPas (tylko dla tabletek 0,5 mg)
Hypromeloza 6 mPas
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko dla tabletek 1 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera:
- 30 tabletek powlekanych; w blistrach OPA/Aluminium/PVC lub,
- 90 tabletek powlekanych; w blistrach OPA/Aluminium/PVC

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Entecavir Polpharma, 0,5 mg
Pozwolenie nr 24124

Entecavir Polpharma, 1 mg
Pozwolenie nr 24125

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.04.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.08.2022 r.