

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entecavir Zentiva k.s. 0,5 mg potahované tablety

Entecavir Zentiva k.s. 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum 0,5 mg (jako entecavirum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 71,8 mg monohydrátu laktosy.

Jedna potahovaná tableta obsahuje entecavirum 1 mg (jako entecavirum monohydricum).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 143,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Entecavir Zentiva k.s. 0,5 mg

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru cca 7 mm, hladké po obou stranách.

Entecavir Zentiva k.s. 1 mg

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru cca 8,9 mm, s půlicí rýhou na jedné straně, hladké na druhé straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba chronické infekce virem hepatitidy B (HBV) (viz bod 5.1) u dospělých pacientů s:

- kompenzovaným jaterním onemocněním a prokázanými známkami aktivní virové replikace, přetrvávajícími zvýšenými hladinami sérové alaninaminotransferázy (ALT) a histologicky prokázaným aktivním zánětem a/nebo fibrózou,
- dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.4).

Tato indikace je založena, jak pro pacienty s kompenzovaným, tak dekompenzovaným jaterním onemocněním, na výsledcích klinických studií u pacientů dosud neléčených nukleosidy s HBeAg - pozitivní a HBeAg-negativní HBV infekcí. Pokud jde o pacienty s hepatitidou B refrakterní na lamivudin, viz body 4.2, 4.4 a 5.1.

Pediatrická populace

Léčba chronické infekce HBV u dětských pacientů dosud neléčených nukleosidy ve věku od 2 do 18

let věku s kompenzovaným onemocněním jater, s prokázanými známkami aktivní virové replikace a s trvale zvýšenými hladinami ALT v séru, nebo s histologicky prokázaným středně těžkým až těžkým zánětem a/nebo fibrózou. Ohledně rozhodnutí o zahájení léčby u pediatrických pacientů, viz body 4.2, 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B.

Dávkování

Kompenzované jaterní onemocnění

Pacienti dosud neléčení nukleosidy

Doporučená dávka u dospělých je 0,5 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Pacienti refrakterní na lamivudin (tj. s průkazem viremie při užívání lamivudinu nebo s přítomností mutací podmiňujících rezistenci na lamivudin [LVDr] (viz body 4.4 a 5.1)

Doporučená dávka u dospělých je 1 mg jednou denně, která se musí užívat nalačno (více než 2 hodiny před jídlem a více než 2 hodiny po jídle) (viz bod 5.2). Pokud jsou přítomny mutace LVDr, má být dána přednost kombinaci entekaviru s dalším antivirovým přípravkem (který nevykazuje zkříženou rezistenci ani s lamivudinem, ani s entekavirem) před monoterapií entekavirem (viz bod 4.4).

Dekompenzované jaterní onemocnění

Doporučená dávka pro dospělé pacienty s dekompenzovaným jaterním onemocněním je 1 mg jednou denně, která se musí užívat nalačno (více než 2 hodiny před jídlem a více než 2 hodiny po jídle) (viz bod 5.2). Pro pacienty s hepatitidou B refrakterní na lamivudin viz body 4.4 a 5.1.

Trvání léčby

Optimální trvání léčby není známo. O ukončení léčby může být rozhodnuto v následujících případech:

- u HBeAg-pozitivních dospělých pacientů má léčba trvat alespoň 12 měsíců po dosažení sérokonverze HBe (ztráta HBeAg a ztráta HBV DNA s průkazem anti-HBe ve 2 vzorcích séra po sobě odebraných v intervalu alespoň 3–6 měsíců) nebo do sérokonverze HBs nebo do ztráty účinnosti (viz bod 4.4),
- u HBeAg-negativních dospělých pacientů má léčba trvat alespoň do sérokonverze HBs, případně do ztráty účinnosti. U dlouhodobé léčby trvající více než 2 roky se doporučuje provádět pravidelné přehodnocení k potvrzení, že pro pacienta je vhodné pokračovat v odpovídající terapii.

Pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním nebo cirrhózou se nedoporučuje léčbu přerušovat.

Pediatrická populace

Pro odpovídající dávkování u pediatrické populace je dostupný přípravek Entecavir Zentiva k.s. 0,5 mg potahované tablety a pro dávky < 0,5 mg je k dispozici léčivý přípravek obsahující entekavir ve formě perorálního roztoku.

Rozhodnutí o léčbě pediatrických pacientů má být založeno na pečlivém zvážení individuálních potřeb pacienta a s odkazem na aktuální pediatrické léčebné postupy a znalosti počátečních výsledků histologického vyšetření. Přínosy dlouhodobé virové suprese prodlouženou léčbou musí být zváženy oproti rizikům prodloužené léčby, včetně možnosti vzniku rezistentního viru hepatitidy B.

Hodnoty ALT v séru mají být trvale zvýšené po dobu nejméně 6 měsíců před léčbou pediatrických pacientů s kompenzovaným onemocněním jater v důsledku HBeAg-pozitivní chronické hepatitidy B; a po dobu alespoň 12 měsíců u pacientů s HBeAg-negativním onemocněním.

Pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností alespoň 32,6 kg má být podávána jedna 0,5mg tableta jednou denně, s jídlem nebo bez něj. Perorální roztok má být dostupný pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 32,6 kg. Přípravky obsahující entekavir se nemají podávat dětem mladším 2 let a o hmotnosti menší než 10 kg, neboť pro tuto populaci pacientů nebyla stanovena bezpečnost a účinnost.

Délka léčby u pediatrických pacientů

Optimální trvání léčby není známo. V souladu s platnými doporučeními pediatrické praxe mohou být důvody pro ukončení léčby následující:

- U HBeAg-pozitivních pediatrických pacientů má léčba trvat po dobu nejméně 12 měsíců po dosažení nedetekovatelné hladiny HBV DNA a sérokonverze HBeAg (ztráta HBeAg a detekce anti-HBe ve dvou po sobě odebraných vzorcích séra v rozmezí alespoň 3–6 měsíců) nebo do sérokonverze HBs nebo pokud dojde ke ztrátě účinnosti. Hladiny ALT a HBV DNA v séru mají být po ukončení léčby pravidelně sledovány (viz bod 4.4).
- U HBeAg-negativních dětských pacientů má léčba trvat do dosažení sérokonverze HBs nebo pokud dojde ke ztrátě účinnosti.

Farmakokinetika u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla studována.

Starší pacienti

Není třeba upravovat dávkování podle věku. Dávkování má být upraveno podle renální funkce pacienta (viz doporučené dávkování u poruchy funkce ledvin a bod 5.2).

Pohlaví a etnický původ

Není třeba upravovat dávkování podle pohlaví nebo etnického původu.

Porucha funkce ledvin

Clearance entekaviru se snižuje s klesající clearance kreatininu (viz bod 5.2). U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min, včetně pacientů na hemodialýze nebo kontinuální peritoneální dialýze (CAPD) je doporučeno upravit dávkování. Doporučuje se snížení denní dávky použitím entekaviru ve formě perorálního roztoku, jak je uvedeno v tabulce. Pokud není perorální roztok k dispozici, je alternativně možná úprava dávky prodloužením intervalu mezi dávkami, jak je také uvedeno v tabulce. Navrhované úpravy dávky jsou založeny na extrapolaci omezených dat a jejich bezpečnost a účinnost nebyly klinicky hodnoceny. Proto je třeba pečlivě monitorovat virologickou odpověď.

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování entekaviru*	
	Pacienti dosud neléčení nukleosidy	Lamivudin-refrakterní nebo dekompenzované jaterní onemocnění
≥ 50	0,5 mg jednou denně	1 mg jednou denně
30–49	0,25 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 48 hodin	0,5 mg jednou denně
10–29	0,15 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 72 hodin	0,3 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 48 hodin
< 10 hemodialýza nebo CAPD**	0,05 mg jednou denně* NEBO 0,5 mg každých 5–7 dní	0,1 mg jednou denně * NEBO 0,5 mg každých 72 hodin

* Pro dávky < 0,5 mg se doporučuje entekavir ve formě perorálního roztoku.

** Ve dnech, kdy se provádí hemodialýza, se entekavir podává po hemodialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba dávkování upravovat.

Způsob podání

Přípravek Entecavir Zentiva k.s. se podává perorálně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). Navrhované úpravy dávky jsou založeny na extrapolaci omezených dat a jejich bezpečnost a účinnost nebyla klinicky hodnocena. Proto je třeba pečlivě monitorovat virologickou odpověď.

Exacerbace hepatitidy

Spontánní exacerbace chronické hepatitidy B jsou relativně časté a jsou charakterizované přechodným zvýšením hladin ALT v séru. Po zahájení protivirové terapie se mohou hladiny ALT v séru u některých pacientů zvýšit, přičemž sérové hladiny HBV DNA klesají (viz bod 4.8). U pacientů léčených entekavirem měla exacerbace při léčbě medián doby nástupu 4–5 týdnů. U pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním nebývají obvykle tyto vzestupy hladin ALT v séru doprovázeny zvýšením sérové koncentrace bilirubinu nebo jaterní dekompenzací. Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním nebo s cirhózou mohou mít zvýšené riziko jaterní dekompenzace po exacerbaci hepatitidy, a proto mají být v průběhu terapie pečlivě sledováni.

Akutní exacerbace hepatitidy byla hlášena také u pacientů, u nichž byla léčba hepatitidy B ukončena (viz bod 4.2). Exacerbace po léčbě bývá obvykle spojena se zvýšenými hladinami HBV DNA a většinou spontánně odezní. Byly však hlášeny i případy těžké exacerbace včetně úmrtí.

U pacientů léčených entekavirem, kteří doposud nedostávali nukleosidy, byl medián doby do nástupu exacerbace po léčbě 23–24 týdnů a nejčastěji byla hlášena u HBeAg-negativních pacientů (viz bod 4.8). Po ukončení terapie hepatitidy B je třeba opakovaně monitorovat po dobu alespoň 6 měsíců jaterní funkce, a to jak klinicky, tak i laboratorně. V případě potřeby může být opodstatněno obnovení léčby hepatitidy B.

Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním

U pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním, zejména u těch pacientů s klasifikačním skóre Child-Turcotte-Pugh (CTP) třídy C, byla v porovnání s pacienty s kompenzovanými jaterními funkcemi pozorována vyšší četnost závažných jaterních nežádoucích účinků (bez ohledu na příčinu). Rovněž pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním mohou mít vyšší riziko laktátové acidózy a specifických renálních nežádoucích účinků, jako např. hepatorenální syndrom. Z toho důvodu mají být u těchto pacientů pečlivě monitorovány klinické a laboratorní parametry (viz také body 4.8 a 5.1).

Laktátová acidóza a těžká hepatomegalie se steatózou

Při používání nukleosidových analog byly hlášeny případy výskytu laktátové acidózy (při absenci hypoxemie), někdy fatální, obvykle spojené s těžkou hepatomegalií a jaterní steatózou. Protože entekavir je nukleosidový analogon, nelze toto riziko vyloučit. Léčbu nukleosidovými analogy je třeba přerušit, jestliže se hladiny aminotransferáz rychle zvyšují, objeví-li se progresivní hepatomegalie nebo metabolická/laktátová acidóza neznámé etiologie. Na rozvoj laktátové acidózy mohou ukazovat benigní zažívací problémy, jako jsou nauzea, zvracení a bolesti břicha. Těžké případy, někdy s fatálním koncem, byly spojeny s pankreatitidou, selháním jater/jaterní steatózou, selháním ledvin a vysokými hladinami laktátu v séru.

Při předepisování nukleosidových analog pacientům (zejména obézním ženám) s hepatomegalií,

hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory pro onemocnění jater je nutná zvýšená opatrnost. Tito pacienti musí být pozorně sledováni.

Aby mohl lékař rozlišit, zda ke zvýšení aminotransferáz došlo v rámci odpovědi na léčbu, nebo zda by to mohlo ukazovat na laktátovou acidózu, musí se ujistit, že změny hodnot ALT jsou spojeny se zlepšením dalších laboratorních markerů chronické hepatitidy B.

Rezistence a specifické upozornění u pacientů refrakterních na lamivudin

Mutace u HBV polymeráz, které kódují substituce podmiňující rezistenci na lamivudin, mohou vést k následnému objevení sekundárních substitucí, včetně substitucí spojených s rezistencí na entekavir (ETVr). U malého procenta pacientů refrakterních na lamivudin ETVr substituce na reziduích rtT184, rtS202 nebo rtM250 byly přítomny na začátku léčby. U pacientů s HBV, kteří jsou rezistentní na lamivudin, je vyšší riziko rozvoje následné rezistence na entekavir než u pacientů bez rezistence na lamivudin. Kumulativní pravděpodobnost vzniku genotypové rezistence na entekavir po 1, 2, 3, 4 a 5 letech léčby ve studiích u lamivudin-refrakterních byla postupně 6%, 15%, 36%, 47% a 51%. Virologická odpověď má být u populace refrakterní na lamivudin často sledována a mají být prováděny příslušné testy na rezistenci. U pacientů se suboptimální virologickou odpovědí po 24 týdnech léčby entekavirem má být zvážena modifikace léčby (viz body 4.5 a 5.1). Pokud se zahajuje léčba u pacientů s HBV rezistentní na lamivudin v anamnéze, má být upřednostněno užití kombinace entekaviru s dalším antivirotikem (které nevykazuje zkříženou rezistenci ani s lamivudinem ani s entekavirem) před entekavirem v monoterapii.

Již přítomná rezistence HBV na lamivudin je spojena se zvýšeným rizikem pro následnou rezistenci na entekavir bez ohledu na stupeň onemocnění jater; virologický průlom u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním může být spojen s vážnými klinickými komplikacemi daného onemocnění jater. Proto by u pacientů jak s dekompenzovaným onemocněním jater, tak s rezistentním HBV na lamivudin měl být upřednostněn entekavir v kombinaci s dalším antivirotikem (které nevykazuje zkříženou rezistenci ani s lamivudinem ani entekavirem) před entekavirem v monoterapii.

Pediatrická populace

Byla pozorována nižší míra virologické odpovědi (HBV DNA < 50 IU/ml) u pediatrických pacientů s výchozí hodnotou HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (viz bod 5.1). Entekavir má být podáván těmto pacientům pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby převyšuje potenciální riziko pro dítě (např. rezistence). Protože někteří pediatričtí pacienti mohou vyžadovat dlouhodobou nebo dokonce celoživotní léčbu chronické aktivní hepatitidy B, má být věnována pozornost vlivu entekaviru na budoucí možnosti léčby.

Příjemci transplantátů jater

U příjemců transplantátů jater užívajících cyklosporin nebo takrolimus je třeba před terapií entekavirem a v jejím průběhu pečlivě hodnotit renální funkce (viz bod 5.2).

Souběžná infekce s hepatitidou C nebo D

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti entekaviru u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy C nebo D.

Pacienti souběžně infikovaní virem lidské imunodeficiency (HIV)/HVB, kteří zároveň neužívají antiretrovirovou léčbu

U pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV, kteří zároveň nedostávali účinnou léčbu HIV, nebyl entekavir hodnocen. U pacientů s infekcí HIV, kterým byl podáván entekavir k léčbě chronické hepatitidy B a kteří nedostávali vysoce účinnou antiretrovirovou léčbu (HAART), se objevila rezistence HIV (viz bod 5.1). Proto se entekavir nemá použít u pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV, kteří nejsou léčeni HAART. Entekavir nebyl zkoušen v léčbě infekce HIV a pro toto použití se nedoporučuje.

Pacienti souběžně infikovaní HIV/HVB, kteří zároveň užívají antiretrovirovou léčbu

Entekavir byl hodnocen u 68 dospělých se souběžnou infekcí HIV/HBV, kterým byla podávána léčba HAART obsahující lamivudin (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici žádná data ohledně účinnosti entekaviru u HBeAg-negativních pacientů souběžně infikovaných HIV. Existují pouze omezená data týkající se pacientů souběžně infikovaných HIV, kteří mají nízký počet CD4 buněk (< 200 buněk/mm³).

Obecně

Pacienty je třeba upozornit, že nebylo prokázáno, že by léčba entekavirem snižovala riziko přenosu HBV a že je tedy třeba i nadále dodržovat příslušná opatření.

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje 71,8 mg laktosy v jedné 0,5mg tabletě nebo 143,5 mg laktosy v jedné 1mg tabletě. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože se entekavir vylučuje převážně ledvinami (viz bod 5.2), souběžné podávání jiných léků snižujících renální funkce nebo s ním kompetujících o aktivní tubulární sekreci, může zvyšovat koncentrace těchto léků v séru. S výjimkou lamivudinu, adefovir-dipivoxylu a tenofovir-disoproxil-fumarátu nebyly účinky souběžného podávání entekaviru s léčivy, jež se vylučují ledvinami nebo ovlivňují renální funkce, hodnoceny. Je-li entekavir podáván souběžně s takovými léky, je třeba pacienty pečlivě monitorovat kvůli výskytu nežádoucích účinků.

Mezi entekavirem a lamivudinem, adefovirem nebo tenofovirem nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

Entekavir není substrátem, induktorem ani inhibitorem enzymů cytochromu P450 (CYP450) (viz bod 5.2). Není tedy pravděpodobné, že by při užívání entekaviru mohlo dojít k lékovým interakcím zprostředkovaným cytochromem CYP450.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k tomu, že potenciální rizika pro vyvíjející se plod nejsou známa, mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání entekaviru těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Entekavir nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Neexistují žádné údaje o vlivu entekaviru na přenos HBV z matky na novorozence. Proto je třeba podniknout příslušná opatření, aby nedošlo k neonatální akvizici HBV.

Kojení

Není známo, zda se entekavir u lidí vylučuje do mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování entekaviru do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Entecavir Zentiva k.s. přerušeno.

Fertilita

Toxikologické studie u zvířat, kterým byl podáván entekavir, neprokázaly známky poruchy fertility

(viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě, únava a somnolence jsou časté nežádoucí účinky, které mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Přehled bezpečnostního profilu

V klinických studiích u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním byly mezi nejčastějšími nežádoucími účinky různého stupně závažnosti s alespoň možnou souvislostí s entekavirem bolest hlavy (9 %), únava (6 %), závratě (4 %) a nauzea (3 %). Během léčby entekavirem a po jejím přerušení byly také hlášeny exacerbace hepatitidy (viz body 4.4 a Popis vybraných nežádoucích účinků).

b) Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků vychází ze zkušeností postmarketingového sledování a čtyř klinických studií, při nichž 1 720 pacientů s chronickou infekcí virem hepatitidy B a kompenzovaným jaterním onemocněním užívalo ve dvojitě zaslepeném režimu entekavir (n = 862) nebo lamivudin (n = 858) po dobu až 107 týdnů (viz bod 5.1). V těchto studiích byl bezpečnostní profil včetně abnormalit laboratorních srovnatelný pro entekavir 0,5 mg denně (679 pacientů doposud neužívajících nukleosidy HBeAg-pozitivních nebo negativních léčených po medián doby 53 týdnů), entekavir 1 mg denně (183 pacientů refrakterních na lamivudin léčených po medián doby 69 týdnů) a lamivudin.

Nežádoucí účinky, které je možné alespoň považovat za související s léčbou entekavirem, jsou seřazeny podle jednotlivých orgánů a tělesných funkcí. Jejich frekvence je definována jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	vzácné	anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy	časté	insomnie
Poruchy nervového systému	časté	bolesti hlavy, závratě, somnolence
Gastrointestinální poruchy	časté	zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	časté	zvýšené hladiny aminotransferáz
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	vyrážka, alopecie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

Byly hlášeny případy laktátové acidózy, často ve spojení s jaterní dekompenzací, dalšími závažnými zdravotními stavy nebo expozicí lékům (viz bod 4.4).

Léčba trvající déle než 48 týdnů

Při pokračující léčbě entekavirem po medián doby 96 týdnů se neobjevily žádné nové bezpečnostní signály.

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormality laboratorních hodnot

V klinických studiích u pacientů dosud neléčených nukleosidy byly u 5 % zjištěny zvýšené hladiny ALT na více než 3násobek oproti výchozí hodnotě a u < 1 % byly zjištěny zvýšené hladiny ALT na více než 2násobek oproti výchozí hodnotě společně se zvýšením celkového bilirubinu o více než 2násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě. Hodnoty albuminu < 2,5 g/dl se vyskytly u < 1 % pacientů, hladiny amylázy o více než 3násobek oproti výchozí hodnotě u 2 % pacientů, hladiny lipázy o více než 3násobek oproti výchozí hodnotě u 11 % a trombocyty < 50 000/mm³ u < 1 % pacientů.

V klinických studiích u pacientů refrakterních na lamivudin byly u 4 % zjištěny zvýšené hladiny ALT o více než 3násobek oproti výchozí hodnotě a u < 1 % byly zjištěny zvýšené hladiny ALT o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě společně se zvýšením celkového bilirubinu o více než 2násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě. Hladiny amylázy zvýšené o více než 3násobek oproti výchozí hodnotě se vyskytly u 2 % pacientů, hladiny lipázy zvýšené o více než 3násobek oproti výchozí hodnotě u 18 % a trombocyty < 50 000/mm³ u < 1 % pacientů.

Exacerbace v průběhu léčby

Ve studiích u pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy, se objevily hodnoty ALT v průběhu léčby zvýšené o více než 10násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě u 2 % pacientů léčených entekavirem oproti 4 % pacientů léčených lamivudinem. Ve studiích s pacienty refrakterními na lamivudin se objevily v průběhu léčby hodnoty ALT zvýšené o více než 10násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě u 2 % pacientů léčených entekavirem oproti 11 % pacientů léčených lamivudinem. U pacientů léčených entekavirem se zvýšení hodnot ALT v průběhu léčby objevilo se střední dobou nástupu 4–5 týdnů a stav se při pokračující léčbě obvykle upravil. Ve většině případů šlo o snížení virové nálože o $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ před zvýšením hodnot ALT nebo v průběhu tohoto zvýšení. Doporučuje se po dobu léčby pravidelně sledovat hepatální funkce.

Exacerbace po přerušení léčby

Akutní exacerbace hepatitidy byla hlášena u pacientů, kteří přerušili protivirovou léčbu hepatitidy B včetně terapie entekavirem (viz bod 4.4). Ve studiích s pacienty, kteří doposud neužívali nukleosidy, se při sledování po léčbě objevily zvýšené hodnoty ALT u 6 % pacientů léčených entekavirem a u 10 % pacientů léčených lamivudinem (o více než 10násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti referenční hodnotě [minimální výchozí hodnota nebo poslední měření při ukončení podávání léku]). Střední doba nástupu zvýšení hodnot ALT činila u pacientů léčených entekavirem, kteří doposud neužívali nukleosidy, 23–24 týdnů a 86 % (24/28) případů zvýšení hodnot ALT bylo zaznamenáno u HBeAg-negativních pacientů. Ve studiích s pacienty refrakterními na lamivudin, jež zahrnovaly pouze omezený počet sledovaných pacientů, se zvýšené hodnoty ALT objevily u 11 % pacientů léčených entekavirem a u žádného pacienta léčeného lamivudinem během sledování po léčbě.

V klinických studiích byla léčba entekavirem ukončena, jestliže pacient dosáhl předem specifikovanou odpověď. Při ukončení léčby bez ohledu na odpověď na terapii může být četnost zvýšení hodnot ALT vyšší.

d) Pediatrická populace

Bezpečnost entekaviru u pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let věku je založena na dvou klinických studiích u pacientů s chronickou HBV infekcí; jedna farmakokinetická studie fáze 2 (studie 028) a jedna studie fáze 3 (studie 189). Tyto studie poskytují zkušenosti se 195 HBeAg- pozitivními pacienty dosud neléčenými nukleosidy léčenými entekavirem se střední dobou léčby

99 týdnů. Nežádoucí účinky pozorované u pediatrických pacientů, kteří podstoupili léčbu entekavirem, byly shodné s těmi, které byly pozorovány v klinických studiích entekaviru u dospělých (viz Přehled bezpečnostního profilu a bod 5.1) s následující výjimkou u dětských pacientů:

- velmi časté nežádoucí účinky: neutropenie.

e) Další zvláštní populace

Zkušenost u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním: bezpečnostní profil entekaviru u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním byl zhodnocen v randomizované otevřené komparativní studii, ve které byl pacientům podáván entekavir 1 mg denně (n = 102) nebo adefovir dipivoxil 10 mg denně (n = 89) (studie 048). Ve srovnání s nežádoucími účinky, zmíněnými v bodě Tabulkový přehled nežádoucích účinků, byl u pacientů léčených entekavirem pozorován ještě další nežádoucí účinek (pokles krevního bikarbonátu o 2 %) ve 48. týdnu. Kumulativní výskyt mortality ve studii byl 23 % (23/102) a případy úmrtí souvisely obecně s onemocněním jater, podle očekávání v této populaci. Kumulativní výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) ve studii byl 12 % (12/102). Závažné nežádoucí účinky byly obecně spojeny s jaterním onemocněním s kumulativní frekvencí 69 %. Pacienti s vysokými počátečními hodnotami CTP skóre byli ve vyšším riziku rozvoje závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.4)

Abnormality laboratorních hodnot: až do 48. týdne žádný z pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním léčených entekavirem neměl zvýšené hodnoty ALT o více než 10násobek horního limitu normálního rozsahu ani o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě, a 1 % pacientů mělo zvýšené hodnoty ALT o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě společně se zvýšením celkového bilirubinu o více než 2násobek horního limitu normálního rozsahu a o více než 2násobek oproti výchozí hodnotě. Hladiny albuminu < 2,5 g/dl se vyskytly u 30 % pacientů, hladiny lipázy vyšší než 3násobek výchozí hodnoty u 10 % a trombocyty < 50 000/mm³ u 20 % pacientů.

Zkušenosti u pacientů se souběžnou HIV infekcí

Bezpečnostní profil entekaviru byl u omezeného počtu pacientů souběžně infikovaných HIV/HBV, kteří byli léčeni v režimu HAART zahrnujícím lamivudin (vysoce aktivní antiretrovirová terapie), podobný bezpečnostnímu profilu pacientů s monoinfekcí HBV (viz bod 4.4).

Pohlaví/věk

V bezpečnostním profilu entekaviru se v souvislosti s pohlavím (≈ 25 % žen v klinických studiích) nebo věkem (≈ 5 % pacientů starších 65 let) neobjevil žádný zjevný rozdíl.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním pacientů entekavirem jsou omezené. U zdravých jedinců, kteří užívali do 20 mg/den po dobu 14 dnů a jednorázové dávky do 40 mg, se neobjevily žádné neočekávané nežádoucí reakce. Jestliže dojde k předávkování, pacient musí být sledován kvůli projevům toxicity a v případě potřeby se musí zahájit standardní podpurná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF10

Mechanismus účinku

Entekavir, nukleosidový analog guanosinu působící proti HBV polymeráze, je účinně fosforylován na aktivní trifosfátovou (TP) formu, která má nitrobuněčný poločas 15 hodin. Kompeticí s přirozeným substrátem deoxyguanosem TP entekavir-TP funkčně inhibuje 3 aktivity virové polymerázy: (1) priming polymerázy HBV, (2) reverzní transkripci negativního řetězce DNA z pregenomové messenger-RNA a (3) syntézu pozitivního vlákna HBV DNA. Entekavir-TP K_i pro polymerázu HBV DNA je 0,0012 μM . Entekavir-TP je slabým inhibitorem buněčných DNA polymeráz α , β a δ s hodnotami K_i 18 až 40 μM . Kromě toho působení vysokých dávek entekaviru nemělo žádné relevantní nežádoucí účinky na syntézu polymerázy γ ani mitochondriální DNA v buňkách HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Protivirové působení

Entekavir inhiboval v lidských buňkách HepG2 infikovaných divokým typem HBV syntézu HBV DNA (snížení o 50 %, EC_{50}) při koncentraci 0,004 μM . Medián hodnoty EC_{50} pro entekavir proti LVD_r HBV (rtL180M a rtM204V) byl 0,026 μM (rozsah 0,010–0,059 μM).

Rekombinantní viry kódující adefovir-rezistentní substituce na rtN236T nebo rtA181V zůstaly na entekavir plně citlivé.

Analýza inhibiční aktivity entekaviru proti panelu laboratorních a klinických HIV-1 izolátů za použití různých buněk a metodických podmínek dosáhla hodnot EC_{50} v rozsahu od 0,026 do $> 10 \mu\text{M}$; nižší hodnoty EC_{50} byly pozorovány při použití snížených hladin viru v testu.

V buněčné kultuře entekavir v mikromolárních koncentracích selektoval M184I substituci, což potvrzuje inhibiční tlak při vysokých koncentracích entekaviru. HIV varianty obsahující M184V substituci vykázaly ztrátu citlivosti na entekavir (viz bod 4.4).

U kombinovaných studií HBV v buněčné kultuře, abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir ani zidovudin se nechovaly antagonisticky vůči anti-HBV účinkům entekaviru v širokém rozsahu koncentrací. U antivirových testů HIV nebyl entekavir v mikromolárních koncentracích antagonistický vůči anti-HIV účinkům v buněčné kultuře těchto šesti NRTI nebo emtricitabinu.

Rezistence v buněčné kultuře

Ve srovnání s divokým typem HBV vykazují LVD_r viry obsahující substituce rtM204V a rtL180M v reverzní transkriptáze 8násobně nižší citlivost na entekavir. Inkorporace dalších změn ETV_r aminokyselin rtT184, rtS202 nebo rtM250 snižuje citlivost na entekavir v buněčné kultuře. Substituce pozorované v klinických izolátech (rtT184A, C, F, G, I, L, M nebo S; rtS202 C, G nebo I; a/nebo rtM250I, L nebo V) dále snižovaly citlivost na entekavir 16–741krát ve srovnání s divokým typem viru. Kmeny rezistentní na lamivudin obsahující rtL180M a rtM204V v kombinaci se substitucí aminokyseliny rtA181C vedly k 16 až 122násobnému snížení citlivosti fenotypů na entekavir. ETV_r substituce na reziduích rtT184, rtS202 a rtM250 samotné měly pouze mírný vliv na citlivost na entekavir a v nepřítomnosti LVD_r substitucí nebyly pozorovány u více než 1 000 sekvenovaných vzorků pacientů. Rezistence je zprostředkována redukovanou vazbou inhibitoru na pozměněnou HBV reverzní transkriptázu a rezistentní HBV vykazuje sníženou replikační kapacitu v buněčné kultuře.

Klinická zkušenost

Prokázaný přínos vychází z histologických, virologických, biochemických a sérologických odpovědí po 48 týdnech léčby v aktivně kontrolovaných klinických studiích, jež zahrnovaly 1 633 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B s průkazem virové replikace a kompenzovaným jaterním onemocněním. Bezpečnost a účinnost entekaviru byla také hodnocena v aktivně kontrolované klinické

studii u 191 pacientů infikovaných HBV s dekompenzovaným jaterním onemocněním a v klinické studii u 68 pacientů souběžně infikovaných HBV i HIV.

Ve studiích u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním bylo histologické zlepšení definováno jako snížení skóre nekrózy/zánětu podle Knodella o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě bez zhoršení Knodellova skóre fibrózy. Odpovědi pacientů s výchozím skóre fibrózy 4 podle Knodella (cirhóza) byly srovnatelné s celkovými odpověďmi u všech měřených parametrů účinnosti (všichni pacienti měli kompenzované jaterní onemocnění). Vysoké výchozí hodnoty Knodellova skóre nekrózy/zánětu (> 10) souvisely s větším histologickým zlepšením u pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy. Výchozí hodnoty ALT ≥ 2 násobek ULN a výchozí hodnoty HBV DNA $\leq 9.0 \log_{10}$ kopií/ml byly spojeny s vyššími stupni virologické odpovědi (týden 48 HBV DNA < 400 kopií/ml) u HBeAg-pozitivních pacientů dosud neléčených nukleosidy. Bez ohledu na výchozí hodnoty u většiny pacientů byla prokázána histologická a virologická odpověď na léčbu.

Zkušenosti u pacientů s kompenzovaným jaterním onemocněním, kteří doposud neužívali nukleosidy
Výsledky 48týdenních randomizovaných, dvojité zaslepených studií srovnávajících entekavir (ETV) s lamivudinem (LVD) u HBeAg-pozitivních (022) a HBeAg-negativních (027) pacientů jsou uvedeny v následující tabulce.

	Bez předchozí léčby nukleosidy			
	HBeAg-pozitivní (studie 022)		HBeAg-negativní (studie 027)	
	ETV 0,5 mg 1× denně	LVD100 mg 1× denně	ETV 0,5 mg 1× denně	LVD 100 mg 1× denně
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologické zlepšení ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Zlepšení skóre fibrózy podle Ishaka	39 %	35 %	36 %	38 %
Zhoršení skóre fibrózy podle Ishaka	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Snížení virové nálože (\log_{10} kopií/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedetekovatelná HBV DNA (< 300 kopií/ml podle PCR) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalizace ALT (≤ 1 násobek ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
Sérokonverze HBeAg	21 %	18 %		

* p hodnota v porovnání s lamivudinem $< 0,05$

^a pacienti s hodnotitelnou výchozí histologií (výchozí skóre nekrózy/zánětu podle Knodella ≥ 2)

^b primární cílový parametr

^c Roche Cobas Amplicor PCR Assay (LLOQ = 300 kopií/ml)

Zkušenosti u pacientů refrakterních na lamivudin s kompenzovaným jaterním onemocněním

V randomizované, dvojité zaslepené studii s pacienty s pozitivním HBeAg, kteří byli rezistentní na lamivudin (026), kdy u 85 % pacientů na začátku byly přítomny mutace LVDr, pacienti užívající lamivudin při vstupu do studie buď přešli na entekavir 1 mg jednou denně, a to bez washout období a overlap období (n = 141), nebo pokračovali v léčbě lamivudinem 100 mg jednou denně (n = 145). Výsledky po 48 týdnech jsou uvedeny v následující tabulce.

	Lamivudin-refrakterní	
	HBeAg-pozitivní (studie 026)	
	ETV 1,0 mg 1× denně	LVD 100 mg 1× denně

n	124 ^a	116 ^a
Histologické zlepšení ^b	55 %*	28 %
Zlepšení skóre fibrózy podle Ishaka	34 %*	16 %
Zhoršení skóre fibrózy podle Ishaka	11%	26 %
n	141	145
Snížení virové nálože (log ₁₀ kopií/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Nedetekovatelná HBV DNA (< 300 kopií/ml podle PCR) ^c	19 %*	1 %
Normalizace ALT (≤ 1násobek ULN)	61 %*	15 %
Sérokonverze HBeAg	8 %	3 %

* p hodnota v porovnání s lamivudinem < 0,05

^a pacienti s hodnotitelnou výchozí histologií (výchozí skóre nekrózy/zánětu podle Knodella ≥ 2)

^b primární cílový parametr

^c Roche Cobas Amplicor PCR Assay (LLOQ = 300 kopií/ml)

Výsledky po 48 týdnech léčby

Léčba byla ukončena, když byla po 48 týdnech nebo v druhém roce léčby dosažena předem stanovená kritéria odpovědi. Jako kritéria odpovědi byla stanovena virologická suprese HBV (HBV DNA < 0,7 mekv/ml podle bDNA) a ztráta HBeAg (u HBeAg-pozitivních pacientů) nebo ALT < 1,25krát ULN (u HBeAg-negativních pacientů). Pacienti s odpovědí byli sledováni dalších 24 týdnů po ukončení léčby. Pacienti, kteří měli virologickou, ale nikoli sérologickou nebo biochemickou odpověď, pokračovali v léčbě v zaslepeném režimu. Pacientům, kteří neměli virologickou odpověď, byla nabídnuta alternativní léčba.

Pacienti, kteří doposud neužívali nukleosidy

HBeAg-pozitivní (studie 022): při léčbě entekavirem po dobu až 96 týdnů (n = 354) mělo kumulativní četnost odpovědi 80 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR, 87 % u normalizace ALT, 31 % u sérokonverze HBeAg a 2 % u sérokonverze HBsAg (5 % u ztráty HBsAg). U lamivudinu (n = 355) činila kumulativní četnost odpovědi 39 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR, 79 % u normalizace ALT, 26 % u sérokonverze HBeAg a 2 % u sérokonverze HBsAg (3 % u ztráty HBsAg). Na konci dávkování mezi pacienty, kteří pokračovali v léčbě po 52 týdnech (medián 96 týdnů), mělo 81 % z 243 léčených entekavirem a 39 % ze 164 léčených lamivudinem HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR, zatímco k normalizaci ALT (≤ 1krát ULN) došlo u 79 % pacientů léčených entekavirem a u 68 % pacientů léčených lamivudinem.

HBeAg-negativní (studie 027): při léčbě entekavirem po dobu až 96 týdnů (n = 325) mělo kumulativní četnost odpovědi 94 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a 89 % u normalizace ALT oproti 77 % u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a 84 % u normalizace ALT u pacientů léčených lamivudinem (n = 313).

Z 26 pacientů léčených entekavirem a 28 pacientů léčených lamivudinem, kteří pokračovali v léčbě po 52 týdnech (medián 96 týdnů), mělo 96 % pacientů léčených entekavirem a 64 % pacientů léčených lamivudinem při ukončení léčby HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR. K normalizaci ALT (≤ 1krát ULN) došlo při ukončení léčby u 27 % pacientů léčených entekavirem a 21 % pacientů léčených lamivudinem.

U pacientů, kteří splnili kritéria odpovědi definovaná v protokolu, přetrvávala odpověď po dobu 24 týdnů v sledování po léčbě u 75 % (83/111) respondentů léčených entekavirem oproti 73 % (68/93) respondentů léčených lamivudinem ve studii 022 a ve studii 027 u 46 % (131/286) respondentů léčených entekavirem oproti 31 % (79/253) respondentů léčených lamivudinem. Během 48 týdnů sledování po ukončení léčby došlo ke ztrátě odpovědi u značného počtu HBeAg-negativních pacientů.

Výsledky biopsie jater: u 57 pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy z pivotních studií 022 (HBeAg-pozitivní) a 027 (HBeAg-negativní) a kteří byli dále zařazeni do dlouhodobé navazující studie, byly hodnoceny dlouhodobé výsledky biopsie jater. Dávka entekaviru byla 0,5 mg denně v

pivotních studiích (průměrná expozice 85 týdnů) a 1 mg denně v navazující studii (průměrná expozice 177 týdnů), ve které 51 pacientů dostávalo zpočátku lamivudin (medián doby trvání 29 týdnů). Z těchto pacientů 55/57 (96 %) mělo histologické zlepšení, jak bylo předem definováno (viz výše), a 50/57 (88 %) mělo ≥ 1 bodové snížení skóre fibrózy podle Ishaka. Z pacientů, s výchozí hodnotou skóre fibrózy podle Ishaka ≥ 2 , mělo 25/43 (58 %) ≥ 2 bodové snížení. Všichni pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou nebo cirhózou na počátku (Ishak skóre 4, 5 nebo 6) měli ≥ 1 bodové snížení (průměrné snížení oproti výchozímu stavu bylo 1,5 bodu). V čase dlouhodobé biopsie měli všichni pacienti HBV DNA < 300 kopií/ml a 49/57 (86 %) pacientů mělo sérové hodnoty ALT ≤ 1 krát ULN. Všech 57 pacientů zůstalo HBsAg pozitivních.

Lamivudin-refrakterní

HBeAg-pozitivní (studie 026): při léčbě entekavirem po dobu až 96 týdnů (n = 141) byla kumulativní četnost odpovědi 30% u HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a 85% u normalizace ALT a 17 % u sérokonverze HBeAg.

Ze 77 pacientů, kteří pokračovali v léčbě po 52 týdnech (medián 96 týdnů), mělo 40 % pacientů při ukončení léčby HBV DNA < 300 kopií/ml podle PCR a k normalizaci ALT (≤ 1 krát ULN) došlo při ukončení léčby u 81 % pacientů.

Věk/pohlaví

Nebyl žádný patrný rozdíl v účinnosti entekaviru s ohledem na pohlaví (≈ 25 % žen v klinických studiích) nebo věk (≈ 5 % pacientů starších než 65 let).

Dlouhodobá studie s následným sledováním

Studie 080 byla randomizovaná, observační otevřená studie fáze 4 k posouzení dlouhodobých rizik léčby entekavirem (ETV, n = 6 216) nebo jiné standardní léčby nukleosidovými kyselinami HBV (non-ETV) (n = 6 162) po dobu až 10 let u subjektů s chronickou infekcí HBV (CHB). Hlavními hodnocenými událostmi klinického hodnocení byl celkový počet maligních nádorů (kombinovaný počet HCC maligních nádorů a maligních nádorů bez HCC), progresse onemocnění HBV související s játry, maligní nádory bez HCC, HCC, a úmrtí, včetně úmrtí souvisejících s jaterními onemocněními. V této studii nebyl ETV spojen se zvýšeným rizikem výskytu maligních nádorů ve srovnání s použitím léčby bez ETV, podle hodnocení buď kombinovaným koncovým ukazatelem celkových maligních nádorů (ETV n = 331, bez ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]) nebo individuálním koncovým ukazatelem maligního nádoru jiného než HCC (ETV n = 95, bez ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Hlášené události týkající se progresse onemocnění HBV související s játry a HCC byly srovnatelné ve skupinách ETV i bez ETV. Nejčastěji hlášenou malignitou v obou skupinách ETV i bez ETV byl HCC následovaný zhoubnými nádory gastrointestinálního traktu.

Zvláštní populace

Pacienti s dekompenzovaným jaterním onemocněním

Studie 048 zahrnovala 191 pacientů s HBeAg-pozitivní nebo negativní chronickou HBV infekcí a projevy jaterní dekompenzace definovanými jako CTP skóre 7 a vyšší. Pacienti užívali entekavir 1 mg jednou denně nebo adefovir-dipivoxil 10 mg jednou denně. Pacienti nebyli dříve léčeni pro HBV nebo byli předléčeni (s vyloučením předchozí léčby entekavirem, adefovir-dipivoxilem, nebo tenofovir-disoproxil-fumarátem). Na počátku měli pacienti průměrnou hodnotu skóre CTP 8,59 a u 26 % z nich bylo stanoveno CTP třídy C. Průměrná výchozí hodnota skóre MELD (Model for End Stage Liver Disease) byla 16,23. Průměrná hodnota HBV DNA v séru, stanoveno PCR, byla 7,83 \log_{10} kopií/ml a průměrná hodnota ALT v séru byla 100 U/l; 54 % pacientů bylo HBeAg-pozitivních a 35 % pacientů mělo na začátku substituce LVDr.

Entekavir vykázal vyšší účinnost než adefovir-dipivoxil v primárním cílovém parametru účinnosti, kterým byla změna průměrné hodnoty HBV DNA v séru, stanoveno PCR, ve 24. týdnu ve srovnání s výchozím stavem. Výsledky vybraných cílových parametrů studie v týdnech 24 a 48 jsou uvedeny v tabulce:

	24. týden	48. týden

	ETV 1 mg 1× denně	Adefovir- dipivoxil 10 mg 1× denně	ETV 1 mg 1× denně	Adefovir- dipivoxil 10 mg 1× denně
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Pod hranicí detekovatelnosti (<300 kopií/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě (log ₁₀ kopií/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stálé nebo zlepšené CTP skóre ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD skóre, průměrná změna oproti výchozí hodnotě ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Ztráta HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizace ^f				
ALT (≤1 X ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 X LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinový 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 kopií/ml).

^b NC=F (noncompleters = failure) - pacient, který nedokončil studii = selhání léčby, v důsledku ukončení léčby před týdnem analýzy z důvodů jako úmrtí, nedostatečná účinnost, nežádoucí účinky, noncompliance/ztráta sledování; počítá se jako selhání (např. HBV DNA ≥ 300 kopií/ml)

^c NC=M (noncompleters = missing) - pacient, který nedokončil studii = ztracený

^d Definované jako pokles nebo žádná změna oproti výchozím hodnotám CTP skóre.

^e Průměrná výchozí hodnota MELD skóre byla 17,1 pro entekavir a 15,3 pro adefovir-dipivoxil.

^f Jmenovatelem jsou pacienti s abnormálními hodnotami na počátku sledování.

* p<0,05

ULN = horní limit normálního rozsahu, LLN = dolní limit normálního rozsahu.

Čas do vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) nebo úmrtí (cokoli, co nastalo dříve) byl srovnatelný v obou léčených skupinách; kumulativní výskyt mortality byl u pacientů léčených entekavirem 23 % (23/102), resp. 33 % (29/89) u pacientů léčených adefovir-dipivoxilem a kumulativní výskyt hepatocelulárního karcinomu (HCC) byl 12 % (12/102), resp. 20 % (18/89). Z pacientů se substitucemi LVDr na počátku studie bylo pacientů s HBV DNA < 300 kopií/ml 44 % pro entekavir a 20 % pro adefovirem ve 24. týdnu. Ve 48. týdnu jich bylo 50 % pro entekavir a 17 % pro adefovir.

HIV/HBV souběžně infikovaní pacienti, kteří zároveň užívají HAART

Studie 038 zahrnovala 67 pacientů HBeAg-pozitivních a 1 pacienta HBeAg-negativního souběžně infikovaných HIV. Pacienti měli stabilně kontrolovaný HIV (HIV RNA < 400 kopií/ml) s relapsem viremie HBV v režimu HAART zahrnujícím lamivudin. Režimy HAART nezahrnovaly emtricitabin nebo tenofovir disoproxil-fumarát. Na začátku studie měli pacienti léčení entekavirem medián doby předchozí léčby lamivudinem 4,8 roku a medián počtu CD4 494 buněk/mm³ (pouze 5 subjektů mělo počet CD4 buněk < 200 buněk/mm³). Pacienti pokračovali ve svém lamivudinovém režimu a byli zařazeni do skupiny, která navíc dostávala entekavir 1 mg jednou denně (n = 51), nebo placebo (n = 17) po dobu 24 týdnů, po které následovalo období dalších 24 týdnů, kdy všichni pacienti dostávali entekavir. Po 24 týdnech bylo snížení virové nálože HBV významně vyšší u entekaviru (-3,65 v

porovnání se zvýšením 0,11 log₁₀ kopií/ml). U pacientů, kteří byli původně zařazeni do skupiny léčené entekavirem, bylo snížení HBV DNA po 48 týdnech -4,20 log₁₀ kopií/ml, k normalizaci ALT došlo u 37 % pacientů s abnormálními výchozími hodnotami ALT a u žádného z těchto pacientů nedošlo k sérokonverzi HBeAg.

Pacienti souběžně infikovaní HIV/HVB, kteří zároveň neužívají HAART

Entekavir nebyl hodnocen u pacientů *souběžně* infikovaných HIV/HBV, kteří *zároveň* nedostávali účinnou léčbu HIV. U pacientů souběžněinfikovaných HIV/HBV, kteří dostávali entekavir v monoterapii bez léčby HAART, bylo hlášeno snížení HIV RNA. V některých případech byla pozorována selekce varianty HIV M184V, což má dopad na selekci režimů HAART, které mohou pacienti užívat později. Proto se nemá entekavir za těchto podmínek užívat kvůli možnému rozvoji rezistence na léčbu HIV (viz bod 4.4).

Pacienti po transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost entekaviru v dávce 1 mg jednou denně byla hodnocena v jednoramenné studii u 65 pacientů, kteří prodělali transplantaci jater z důvodu komplikací chronické infekce HBV a kteří měli v době transplantace hladiny HBV DNA <172 IU/ml (přibližně 1000 kopií/ml). Studovanou populaci tvořilo 82 % mužů, 39 % bělochů a 37 % Asiatů, v průměrném věku 49 let; 89 % pacientů bylo v době transplantace HBeAg-negativních. Z 61 pacientů, u kterých se dala hodnotit účinnost (dostávali entekavir po dobu alespoň 1 měsíce) 60 pacientů rovněž dostávalo imunoglobulin (HBIg) proti hepatitidě B jako součást potransplantační profylaxe. Z těchto 60 pacientů dostávalo 49 léčbu HBIg více než 6 měsíců. V týdnu 72 po transplantaci nenastal u žádného z 55 sledovaných případů virologický relaps HBV [definovaný jako HBV DNA ≥50 IU/ml (přibližně 300 kopií/ml)] a ani u zbývajících 6 pacientů nebyl v době hodnocení virologický relaps hlášen. Všech 61 pacientů bylo po transplantaci HBsAg-negativních, 2 z nich se později stali HBsAg-pozitivními navzdory nedetekovatelné hladině HBV DNA (<6 IU/ml). Četnost výskytu a povaha nežádoucích účinků v této studii byly v souladu s tím, co se u pacientů po transplantaci jater očekávalo, a v souladu se známým bezpečnostním profilem entekaviru.

Pediatrická populace

Studie 189 je studie účinnosti a bezpečnosti entekaviru u 180 dětí a dospívajících dosud neléčených nukleosidy ve věku od 2 do < 18 let s HBeAg-pozitivní chronickou hepatitidou B, kompenzovaným onemocněním jater a zvýšenou ALT. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1, první skupina užívala zaslepenou léčbu entekavirem 0,015 mg/kg až do 0,5 mg/den (N = 120) a druhá skupina užívala placebo (N = 60). Randomizace byla stratifikována podle věku (2 až 6 let, > 6 až 12 let, a > 12 až < 18 let). Vstupní demografické údaje a charakteristiky HBV onemocnění byly mezi oběma léčebnými rameny i napříč věkovými skupinami srovnatelné. Při vstupu do studie byla průměrná HBV DNA 8,1 log₁₀ IU/ml a průměrná ALT byla 103 U/l napříč skupinami pacientů v této studii. Výsledky hlavních parametrů účinnosti ve 48. týdnu a 96. týdnu jsou uvedeny v tabulce níže.

	Entekavir		Placebo*
	48. týden	96. týden	48. týden
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml a sérokonverze HBeAg ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a	49,2%	64,2%	3,3%
sérokonverze HBeAg ^a	24,2%	36,7%	10,0%
ALT normalizace ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a			

Výchozí HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Výchozí HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC=F (pacient s nedokončenou léčbou = selhání)

* Pacienti, kteří byli randomizováni na placebo a kteří nedosáhli sérokonverze HBe v 48. týdnu byli pro 2. rok trvání studie převedeni do otevřené studie s entekavirem; proto jsou dostupná randomizovaná komparativní data jen do 48. týdne.

Zhodnocení pediatrické rezistence je založeno na údajích ze dvou klinických studií (028 a 189) u HBeAG-pozitivních pediatrických pacientů dosud neléčených nukleosidy s chronickou infekcí HBV. Tyto dvě studie obsahují údaje o rezistenci u 183 pacientů léčených a monitorovaných v 1. roce a u 180 pacientů léčených a monitorovaných v 2. roce. Genotypové hodnocení bylo provedeno u všech pacientů s dostupnými vzorky, kteří dosáhli virologického průlomu v 96. týdnu, nebo dosáhli hodnot HBV DNA ≥ 50 IU/ml ve 48. nebo 96. týdnu. Během 2. roku byla genotypová rezistence na ETV zjištěna u 2 pacientů (1,1% kumulativní pravděpodobnost rezistence ve 2. roce).

Klinická rezistence u dospělých

U pacientů v klinických studiích iniciálně léčení entekavirem v dávce 0,5 mg (dosud neléčených nukleosidy) nebo dávkou 1 mg (refrakterní na lamivudin), u kterých byla v průběhu léčby, v nebo po 24. týdnu, měřena PCR HBV DNA, byla monitorována rezistence.

Do konce 240. týdne byl ve studiích s pacienty dosud neléčenými nukleosidy identifikován genotypový důkaz ETV^r substitucí na rtT184, rtS202 nebo rtM250 u 3 pacientů léčených entekavirem a u 2 z nich došlo k virologickému průlomu (viz tabulka). Tyto substituce byly pozorovány pouze v přítomnosti LVDr substitucí (rtM204V a rtL180M).

Vznikající genotypové rezistence na entekavir až do konce 5. roku, studie bez předchozí léčby nukleosidy					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 ^a	Rok 4 ^a	Rok 5 ^a
Pacienti léčení a monitorování na rezistenci ^b	66 3	278	149	1 2 1	1 0 8
Pacienti ve specifickém roce se:					
- vznikající genotypové ETV ^r ^c	1	1	1	0	0
- genotypové ETV ^r ^c s virologickým průlomem ^d	1	0	1	0	0
Kumulativní pravděpodobnost:					
- vznikající genotypové ETV ^r ^c	0, 2	0,5%	1,2%	1,2%	1, 2
- genotypové ETV ^r ^c s virologickým průlomem	0, 2	0,2%	0,8%	0,8%	0, 8

^a Výsledky odrážejí užívání entekaviru v dávce 1 mg u 147 ze 149 pacientů ve 3. roce a u všech pacientů ve 4.-5. roce a kombinovanou léčbu entekavir/lamivudin (následovanou dlouhodobou terapií entekavirem) po dobu (medián) 20 týdnů u 130 ze 149 pacientů ve 3. roce a po dobu 1 týdne u 1 ze 121 pacientů ve 4. roce klinické studie.

^b Zahrnuje pacienty s alespoň jedním měřením HBV DNA pomocí PCR v anebo po 24. týdnu léčby až do 58. týdne (1. rok), po 58. týdnu až do 102. týdne 102 (2. rok), po 102. týdnu až do

156. týdne (3. rok), po 156. týdnu až do 204. týdne (4. rok), nebo po 204. týdnu až do 252. týdne (5. rok).

^c Pacienti měli také LVDr substituce.

^d $\geq 1 \log_{10}$ zvýšení nad nejnižší hodnotu u HBV DNA podle PCR, potvrzeno následnými měřeními nebo na konci otevřeného časového bodu.

ETVr substituce (kromě LVDr substitucí rtM204V/I \pm rtL180M) byly pozorovány na začátku sledování v izolátech u 10/187 (5%) pacientů refrakterních na lamivudin léčených entekavirem a monitorovaných na rezistenci, což naznačuje, že předchozí léčba lamivudinem může selektovat tyto substituce vedoucí k rezistenci a že tyto mohou v malém počtu existovat již před léčbou entekavirem. Až do konce 240. týdne došlo k virologickému průlomem ($\geq 1 \log_{10}$ zvýšení nad nejnižší hodnotu) u 3 z 10 pacientů. Vznikající rezistenci na entekavir ve studiích s pacienty rezistentními k lamivudinu až do konce 240. týdne shrnuje tabulka.

Genotypové rezistence na entekavir až do konce 5. roku, studie s pacienty refrakterními na léčbu lamivudinem				
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 ^a	Rok 4 ^a
Pacienti léčeni a monitorováni na rezistenci ^b	187	146	80	52
Pacienti ve specifickém roce se:				
- vznikající genotypovou ETVr ^c	11	12	16	6
- genotypovou ETVr ^c s virologickým průlomem ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e
Kumulativní pravděpodobnost:				
- vznikající genotypové ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%
- genotypové ETVr ^c s virologickým průlomem ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e

^a Výsledky se týkají užívání kombinované léčby entekavir-lamivudin (po které následovala dlouhodobá terapie entekavirem) pro medián 13 týdnů u 48 z 80 pacientů ve 3. roce, medián 38 týdnů u 10 z 52 pacientů ve 4. roce a po 16 týdnech u 1 z 33 pacientů v 5. roce klinické studie.

^b Zahrnuje pacienty s alespoň jedním měřením HBV DNA pomocí PCR v anebo po 24. týdnu léčby až do 58. týdne (1. rok), po 58. týdnu až do 102. týdne (2. rok), anebo po 102. týdnu až do 156. týdne (3. rok), po 156. týdnu až do 204. týdne (4. rok) nebo po 204. týdnu až do 252. týdne (5. rok).

^c Pacienti měli také LVDr substituce.

^d $\geq 1 \log_{10}$ zvýšení nad nejnižší hodnotu u HBV DNA podle PCR, potvrzeno následnými měřeními nebo na konci otevřeného časového bodu.

^e ETVr objevená ve kterémkoliv roce; virologický průlom v daném roce.

Mezi pacienty refrakterními na lamivudin s výchozí hodnotou HBV DNA $<10^7 \log_{10}$ kopií/ml, 64% (9/14) dosáhlo HBV DNA <300 kopií/ml ve 48. týdnu. Těchto 14 pacientů mělo nižší míru genotypové rezistence na entekavir (kumulativní pravděpodobnost 18,8% během 5 let sledování) než měla celá studovaná populace (viz tabulka). Pacienti refrakterní na lamivudin, kteří dosáhli HBV DNA $<10^4 \log_{10}$ kopií/ml stanovenou metodou PCR ve 24. týdnu, měli také nižší výskyt rezistence než ti, kteří toho nedosáhli (5letá kumulativní pravděpodobnost 17,6% [n = 50] versus 60,5% [n = 135]).

Integrovaná analýza klinických studií fáze 2 a 3

Ze 17 klinických studií fáze 2 a 3 byla v integrované analýze údajů rezistence na entekavir po schválení registrace zjištěna po dobu léčby entekavirem vznikající rezistence na entekavir související se substitucí rtA181C u 5 z 1 461 pacientů. Tato substituce byla detekovaná pouze v přítomnosti rezistence na lamivudin související se substitucemi rtL180M a rtM204V.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Entekavir se rychle vstřebává, přičemž vrcholové koncentrace v plazmě dosahuje mezi 0,5–1,5 hodinou. Absolutní biologická dostupnost nebyla stanovena. Podle vylučování léku v nezměněné formě v moči byla biologická dostupnost odhadnuta na minimálně 70 %. Po opakovaných dávkách v rozsahu od 0,1 mg do 1 mg dochází ke zvýšení C_{\max} a hodnot AUC úměrně dávce.

Ustálený stav je dosažen za 6–10 dnů při dávkování jednou denně s ≈ 2 násobnou kumulací. C_{\max} a C_{\min} v ustáleném stavu činí 4,2, respektive 0,3 ng/ml u dávky 0,5 mg a 8,2, respektive 0,5 ng/ml u dávky 1 mg. Tablety a perorální roztok byly bioekvivalentní u zdravých subjektů; obě formy jsou tedy vzájemně zaměnitelné.

Při podávání 0,5 mg entekaviru se standardní stravou s vysokým obsahem tuků (945 kcal, 54,6 g tuků) nebo nízkotučnou stravou (379 kcal, 8,2 g tuků) bylo zpoždění absorpce minimální (1–1,5 hodiny po jídle oproti 0,75 hodiny na lačno), snížení C_{\max} činilo 44–46 % a snížení AUC 18–20 %. Nižší hodnoty C_{\max} a AUC při užívání s jídlem nejsou u pacientů, kteří doposud neužívali nukleosidy, považovány za klinicky významné, ale mohly by ovlivnit účinnost u pacientů refrakterních na lamivudin (viz bod 4.2).

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem je u entekaviru vyšší než celkový objem vody v organismu. Vazba na lidské sérové bílkoviny *in vitro* činí ≈ 13 %.

Biotransformace

Entekavir není substrátem, inhibátorem ani induktorem enzymového systému CYP450. Po podání ^{14}C -entekaviru nebyly pozorovány žádné oxidační ani acetylované metabolity a bylo zjištěno jen menší množství metabolitů fáze II, konjugátů glukuronidů a sulfátů.

Eliminace

Entekavir se vylučuje převážně ledvinami, přičemž v moči je při ustáleném stavu zjištěno zhruba 75 % dávky léku v nezměněné podobě. Renální clearance nezávisí na dávce a pohybuje se mezi 360–471 ml/min, což naznačuje, že entekavir prochází jak glomerulární filtrací, tak i tubulární sekrecí. Po dosažení vrcholové hladiny se koncentrace entekaviru v plazmě snižuje biexponenciálně s terminálním eliminačním poločasem ≈ 128 –149 hodin. Pozorovaný index kumulace léčiva je u dávkování jednou denně ≈ 2 násobný, což ukazuje na efektivní poločas kumulace přibližně 24 hodin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické parametry u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater byly podobné jako u pacientů s normální funkcí jater.

Porucha funkce ledvin

Clearance entekaviru klesá s klesající clearance kreatininu. Při hemodialýze v délce 4 hodin bylo odstraněno ≈ 13 % dávky a 0,3% bylo odstraněno pomocí CAPD. Farmakokinetika entekaviru po jednorázové dávce 1 mg u pacientů (bez chronické infekce virem hepatitidy B) je uvedena v následující tabulce:

Výchozí clearance kreatininu (ml/min)

	Normální funkce ledvin > 80 (n = 6)	Lehká porucha > 50; ≤ 80 (n = 6)	Středně těžká porucha 30-50 (n = 6)	Těžká porucha 20-< 30 (n = 6)	Těžká porucha léčená hemodialýzou (n = 6)	Těžká porucha léčená CAPD (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)	NA	NA
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 transplantaci jater

Expozice entekaviru u příjemců transplantátů jater infikovaných HBV byla při stabilní dávce cyklosporinu A nebo takrolimu (n = 9) ≈ 2násobná v porovnání se zdravými subjekty s normální funkcí ledvin. Změněná renální funkce přispívá u těchto pacientů k vyšší expozici entekaviru (viz bod 4.4).

Pohlaví

AUC byla o 14% vyšší u žen než u mužů, a to v důsledku rozdílů v renální funkci a tělesné hmotnosti. Po úpravě podle rozdílů v clearance kreatininu a tělesné hmotnosti nebyl mezi mužskými a ženskými subjekty zjištěn žádný rozdíl v expozici.

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku entekaviru byl hodnocen podle srovnání starších jedinců ve věku od 65 do 83 let (průměrný věk žen byl 69 let, průměrný věk mužů 74 let) s mladými subjekty ve věku od 20 do 40 let (průměrný věk žen byl 29 let, průměrný věk mužů 25 let). AUC byla u starších subjektů o 29% vyšší než u mladších subjektů, a to zejména z důvodu rozdílů v renální funkci a tělesné hmotnosti. Po úpravě podle rozdílů v clearance kreatininu a tělesné hmotnosti měly starší subjekty AUC o 12,5% vyšší než mladší subjekty. Populační farmakokinetická analýza zahrnující pacienty ve věku od 16 do 75 let neidentifikovala věk jako faktor významně ovlivňující farmakokinetiku entekaviru.

Etnická příslušnost

Populační farmakokinetická analýza neidentifikovala etnickou příslušnost jako faktor významně ovlivňující farmakokinetiku entekaviru. Závěry lze však činit pouze pro bělochy a Asiaty, protože v ostatních kategoriích bylo jen velmi málo subjektů.

Pediatrická populace

Byla hodnocena farmakokinetika entekaviru v ustáleném stavu (studie 028) u 24 pediatrických subjektů dosud neléčených nukleosidy HBsAg-pozitivních pediatrických subjektů ve věku od 2 do < 18 let s kompenzovaným onemocněním jater. Expozice entekaviru u pacientů dosud neléčených nukleosidy léčených jednou denně v dávce entekaviru 0,015 mg/kg až do maximální dávky 0,5 mg byla podobná expozici dosažené u dospělých, léčených jednou denně v dávce 0,5 mg. Hodnoty C_{max} , AUC₍₀₋₂₄₎ a C_{min} pro tyto subjekty byly 6,31 ng/ml; 18,33 ng h/ml resp. 0,28 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při toxikologických studiích opakovaného podávání na psech byl pozorován reverzibilní perivaskulární zánět v centrálním nervovém systému, u nějž dávky s nulovým účinkem odpovídaly expozici 19krát a 10krát vyšší než u lidí (při dávce 0,5 mg, respektive 1 mg). Toto zjištění nebylo pozorováno ve studiích s opakovaným podáváním u jiných živočišných druhů včetně opic, jimž byl entekavir podáván denně po dobu 1 roku při expozici ≥ 100 krát vyšší než u lidí.

Při reprodukčních toxikologických studiích, při nichž byl zvířatům podáván entekavir po dobu až 4 týdnů, nebyly pozorovány známky snížené fertility u potkaních samců nebo samic při vysokých expozicích. Testikulární změny (seminiferózní tubulární degenerace) byly patrné při toxikologických studiích opakovaného podávání na hlodavcích a psech při expozicích ≥ 26 krát vyšších než u lidí. V jednoleté studii na opicích nebyly zjištěny žádné změny varlat.

U březích samic potkanů a králíků, jimž byl podán entekavir, odpovídaly hladiny s nulovým efektem na embryotoxicitu nebo mateřskou toxicitu expozicím ≥ 21 krát vyšším než u lidí. U potkanů byla při vysoké expozici pozorována mateřská toxicita, embryofetální toxicita (resorpce), nižší tělesná hmotnost plodu, malformace ocasu a obratlů, snížená osifikace (obratle, hrudní kost a články prstů) a nadbytečné lumbální obratle a žebra. U králíků byla při vysoké expozici pozorována embryofetální toxicita (resorpce), snížená osifikace (jazyk) a vyšší incidence 13. žebra. Při peri-postnatální studii na potkanech nebyly na mláďatech pozorovány žádné nežádoucí účinky. V samostatné studii, při níž byl entekavir podáván březím a laktujícím potkanům v dávce 10 mg/kg, byla prokázána jak fetální expozice entekaviru, tak i jeho vylučování do mateřského mléka. U mláďat potkanů byl podáván entekavir 4. až 80. den po narození a byla zjištěna mírně snížená akustická úleková reakce v období zotavování (110. - 114. den po narození), ale ne v průběhu podávání přípravku v daném období, a to s AUC hodnotami ≥ 92 krát vyššími než u lidí užívajících 0,5 mg dávku nebo u dětí s ekvivalentní dávkou. Vzhledem k rozpětí dané expozice je význam tohoto zjištění pravděpodobně klinicky nevýznamný.

Při Amesově mikrobiálním testu mutagenity, testu genových mutací savčích buněk a transformačním testu s embryonálními buňkami syrského křečka nebyly zjištěny žádné známky genotoxicity. Také mikronukleární studie a studie oprav DNA u potkanů byly negativní. Entekavir byl při koncentracích značně vyšších, než jsou koncentrace dosahované klinicky, klastogenní pro lidské lymfocyty v tkáňové kultuře.

Dvouleté studie kancerogenity: u myších samců byla při expozicích ≥ 4 a ≥ 2 krát vyšších než u lidí při dávce 0,5 mg, respektive 1 mg pozorována vyšší incidence tumorů plic. Vzniku tumoru předcházela proliferace pneumocytů v plicích, která nebyla pozorována u potkanů, psů ani opic, což naznačuje, že hlavní faktor při vzniku tumoru plic u myši je pravděpodobně druhově specifický. Vyšší incidence jiných tumorů včetně mozkových gliomů u potkaních samců a samic, karcinomů jater u myších samců, benigních vaskulárních tumorů u myších samic a adenomů jater a karcinomů u potkaních samic byly pozorovány pouze při vysoké celoživotní expozici. Nebylo však možné přesně stanovit hladiny s nulovým účinkem. Prediktivita těchto zjištění pro lidi není známa. Pro klinická data, viz bod 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Krosповidon typ B (E 1202)

Magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry YS-1-7003 bílá [sestavující z makrogolu 400, polysorbátu 80, hypromelosity 2910/3, hypromelosity 2910/6 a oxidu titaničitého (E 171)]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna krabička obsahuje:

- 30 potahovaných tablet v OPA/Al/PVC-Al blistrech, nebo
- 90 potahovaných tablet v OPA/Al/PVC-Al blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Entecavir Zentiva k.s. 0,5 mg potahované tablety: 42/753/16-C

Entecavir Zentiva k.s. 1 mg potahované tablety: 42/754/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 11. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2023