

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane  
Baraclude 1 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 0,5 mg entekawiru (w postaci entekawiru jednowodnego).

### Baraclude 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 1 mg entekawiru (w postaci entekawiru jednowodnego).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 0,5 mg tabletka powlekana zawiera 120,5 mg laktozy.

Każda 1 mg tabletka powlekana zawiera 241 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

### Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane

Tabletka ma kolor biały do białawego i kształt trójkątny z napisem "BMS" wytłoczonym na jednej stronie i „1611” na drugiej.

### Baraclude 1 mg tabletki powlekane

Tabletka ma kolor różowy i kształt trójkątny z napisem "BMS" wytłoczonym na jednej stronie i „1612” na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Baraclude wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkt 5.1) u osób 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.

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### 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 nie odpowiadający 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 anti-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 Baraclude w postaci roztworu doustnego lub Baraclude w postaci tabletek powlekanych 0,5 mg.

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 antygeny HBeAg, a przez co najmniej 12 miesięcy u pacjentów z tą chorobą i ujemnym wynikiem oznaczenia antygeny HBeAg.

Dzieciom i młodzieży o masie ciała co najmniej 32,6 kg należy podawać dobową dawkę w postaci jednej tabletki 0,5 mg lub 10 ml (0,5 mg) roztworu doustnego, niezależnie od posiłków. U pacjentów o masie ciała poniżej 32,6 kg należy stosować roztwór doustny.

#### *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 anti-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 leku 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 produktu Baraclude roztwór doustny 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 Baraclude*	
	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 roztwór doustny Baraclude.

\*\* w dniu hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy.

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

#### Sposób podawania

Baraclude należy stosować doustnie.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*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 należy dokładnie monitorować objawy kliniczne i wskaźniki laboratoryjne w tej grupie pacjentów (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

*Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby:* podczas stosowania analogów nukleozydów 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 gwałtowny wzrost aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznannej 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 komplikacje 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  $\geq 8,0 \log_{10}$  j.m./ml (patrz punkt 5.1). Entekawir należy stosować u tych pacjentów jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka (np. oporność). Ponieważ u niektórych dzieci i młodzieży może być konieczne długoterminowe, a nawet trwające do końca życia leczenie przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy rozważyć wpływ entekawiru na przyszłe możliwości leczenia.

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

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

*Pacjenci równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwwirusowego:* nie badano entekawiru u zakażonych HIV i HBV pacjentów, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności na 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 przeciwwirusowe:* 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<sup>3</sup>).

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

*Laktoza:* każda 0,5 mg dobową dawkę tego produktu leczniczego zawiera 120,5 mg laktozy, a każda 1 mg dobową dawkę zawiera 241 mg laktozy.

U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego. Dla tych pacjentów dostępny jest roztwór doustny Baraclude niezawierający laktozy.

#### **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, dipiwoksylem adefowiru i fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie badano efektów jednoczesnego podawania entekawiru z 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 Baraclude 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 Baraclude 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 obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

#### *b. Tabela wykaz działań niepożądanych*

Ocena działań niepożądanych opiera się na wynikach z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu i czterech badaniach 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, których możliwy związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

Notowano przypadki kwasicy mleczanowej, często związane z dekompenacją 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*

Nieprawidłowości w badaniach 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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

Zaostrzenia w czasie leczenia: w badaniach obejmujących pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów u 2% leczonych entekawirem i 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 nie odpowiadających 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  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ , które występowało w czasie zwiększenia się aktywności ALAT lub poprzedzało je. W trakcie leczenia zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby.

Zaostrzenia po zakończeniu leczenia: u pacjentów, którzy zakończyli leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym także entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących osoby uprzednio nieleczone analogami nukleozydów, u 6% chorych 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 badaniem fazy 2 oceniającym farmakokinetykę (badanie 028) i jednym badaniem 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).

#### *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/dobę ( $n = 102$ ) lub dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg/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<sup>3</sup> u 20%.

Doświadczenia z udziałem 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 ( $\approx 25\%$  kobiet w badaniach klinicznych) i wieku ( $\approx 5\%$  pacjentów 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:

Departament 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  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem entekawiru u pacjentów jest ograniczone. Nie obserwowano niespodziewanych działań niepożądanych u zdrowych osób otrzymujących entekawir w dawce do 20 mg/dobę przez okres do 14 dni, ani u osób zdrowych, 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 nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptyazy.  
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 dodatkowej nici DNA HBV. Stała  $K_i$  entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi  $0,0012 \mu\text{M}$ . Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$  ze stałą  $K_i$  wynoszącą od 18 do  $40 \mu\text{M}$ . Ponadto narażenie na duże dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę  $\gamma$  ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Aktywność przeciwwirusowa:** entekawir hamuje syntezę DNA HBV (redukcja o 50%,  $EC_{50}$ ) w stężeniu  $0,004 \mu\text{M}$  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  $0,026 \mu\text{M}$  (zakres  $0,010 - 0,059 \mu\text{M}$ ). Wirusy rekombinowane, zawierające podstawienia rtN236T lub rtA181V warunkujące oporność na adefowir, pozostają w pełni wrażliwe na entekawir.

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

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

**Oporność w hodowlach komórkowych:** wirusy LVDr, zawierające substytucje rtM204V i rtL180M w obrębie odwrotnej transkryptazy, wykazują 8-krotnie mniejszą wrażliwość na entekawir w porównaniu 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 odporne na lamiwudynę z rtL180M i rtM204V w połączeniu z substytucją aminokwasową w pozycji rtA181C wykazują 16- do 122-krotne zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na entekawir. Substytucje warunkujące ETVr w pozostałych pozycjach rtT184, rtS202 i rtM250 mają tylko niewielki wpływ na wrażliwość na entekawir. Nie obserwowano ich w przypadku braku substytucji powodujących LVDr w więcej niż 1000 sekwencjonowanych próbek pobranych od pacjentów. Oporność jest powodowana przez zmniejszenie wiązania inhibitora ze zmienioną odwrotną transkryptazą HBV, a odporny HBV wykazuje zmniejszoną zdolność replikacji w hodowlach komórkowych.

**Doświadczenia kliniczne:** korzyści wynikające z 48 tygodniowego leczenia wykazano w oparciu o analizę histologiczną, wirusologiczną 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  $\geq 2$ -krotnie od górnej granicy normy oraz początkowe wartości miana DNA HBV  $\leq 9,0 \log_{10}$  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 antygeny HBeAg. Niezależnie od początkowych parametrów u większości pacjentów stwierdzono histologiczną oraz wirusologiczną odpowiedź na leczenie.

Doświadczenia u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami, z wyrównaną czynnością wątroby  
W tabeli przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, porównujących 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 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	39%	35%	36%	38%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
normalizacja AlAT (w granicach normy)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonwersja HBeAg	21%	18%		

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

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

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

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplificor PCR assay (LLOQ = 300 kopii/ml)

#### Doświadczenia 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 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	55%*	28%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	34%*	16%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	11%	26%
n	141	145
Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
normalizacja AlAT (w granicach normy)	61%*	15%
Serokonwersja HBeAg	8%	3%

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

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

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

<sup>c</sup> 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 wirerii 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). Chorych, 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. Tym, 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% chorych obniżyło 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 chorych leczonych entekawirem i 28 leczonych lamiwudyną ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia obniżenie 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 długoterminowym badaniu z powtórным udziałem badanych, oceniono histologicznie wątrobę po długotrwałym leczeniu. Dobowa dawka entekawiru wynosiła 0,5 mg w badaniach podstawowych (średni czas podawania 85 tygodni) i 1 mg w badaniu z powtórным udziałem badanych (średni czas podawania 177 tygodni); 51 pacjentów uczestniczących w badaniu z powtórным udziałem badanych otrzymywało początkowo również lamiwudynę (mediana czasu podawania 29 tygodni). Wśród tych pacjentów u 55 spośród 57 (96%) stwierdzono, wcześniej zdefiniowaną (patrz tekst powyżej), poprawę w badaniu histologicznym, a 50 spośród 57 (87%) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia  $\geq 2$  wg Ishaka, 25 na 43 (58%) miało  $\geq 2$ -punktowe zmniejszenie. Wszyscy pacjenci (10 na 10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 w skali włóknienia wg Ishaka) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie (mediana zmniejszenia od wartości początkowej wynosiła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu, wszyscy pacjenci mieli HBV DNA  $< 300$  kopii/ml, a u 49 na 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy była  $\leq$  GGN. U wszystkich 57 pacjentów dodatni pozostał wynik HBsAg.

#### *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 ( $\approx 25\%$  kobiet w badaniach klinicznych) lub wieku ( $\approx 5\%$  pacjentów  $> 65$  roku życia).

#### *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 dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli wcześniej leczeni albo byli leczeni (wykluczając wcześniejsze leczenie entekawirem, dipiwoksylem adefowiru 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 dipiwoksylem adefowiru w odniesieniu do pierwszorzędnego 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	Dipiwoxyl adefowiru 10 mg raz na dobę	ETV 1 mg raz na dobę	Dipiwoxyl adefowiru 10 mg raz na dobę
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Odsetek pacjentów z wartością HBV DNA nieoznaczalną (<300 kopii/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Średnia zmiana HBV DNA w stosunku do wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
CTP – wskaźnik bez zmian lub polepszenie <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
MELD Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Utrata HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizacja: <sup>f</sup>				
AIAT (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminy (≥1 X DGN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Czas protrombinowy (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

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

<sup>b</sup> 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).

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

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

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

<sup>f</sup> 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 dipiwoksylem adefowiru, a skumulowany procent HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i dipiwoksylem adefowiru.

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 wirerii 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<sup>3</sup> (tylko u 5 osób liczba CD4 wynosiła <200 komórek/mm<sup>3</sup>). 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 znamienne



większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 vs wzrost o 0,11 log<sub>10</sub> kopii/ml). U pacjentów leczonych entekawirem w 48. tygodniu badania obniżenie miana DNA HBV wynosiło -4,20 log<sub>10</sub> 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 charakter zdarzeń niepożądanych w tym badaniu były zgodne z przewidywanymi u pacjentów po przeszczepieniu wątroby oraz ze znanym profilem bezpieczeństwa entekawiru.

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

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

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

\* Pacjentów przydzielonych losowo do 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 antygeny 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. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Liczba pacjentów w kolejnych latach z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

- <sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w dawce 1 mg u 147 ze 149 pacjentów w 3. roku leczenia i u wszystkich pacjentów w 4. i 5. roku oraz stosowanie leczenia skojarzonego entekawirem z lamiwudyną przez okres o medianie wynoszącej 20 tygodni (w następstwie długotrwałego leczenia entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu „rollover”.
- <sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).
- <sup>c</sup> Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.
- <sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej 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  $\pm$  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 ( $\geq 1 \log_{10}$  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. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Liczba pacjentów w kolejnych latach z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

- <sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w skojarzeniu z lamiwudyną (po którym następowała długotrwała terapia entekawirem) przez 13 tygodni (mediana) u 48 z 80 pacjentów w 3. roku leczenia, przez 38 tygodni (mediana) u 10 z 52 pacjentów w 4. roku leczenia i przez 16 tygodni u jednego 33 pacjentów w 5. roku leczenia w badaniu „rollover”.
- <sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).
- <sup>c</sup> Pacjenci u których wystąpiły również substytucje LVDr.
- <sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej najniższej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.
- <sup>e</sup> pojawienie się ETVr 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

nizszy niż u tych, którzy nie osiągnęli tej wartości [5-letnie skumulowane prawdopodobieństwo odpowiednio 17,6% (n=50) wobec 60,5% (n=135)].

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* entekawir wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) 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 równowagi uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania 1 raz na dobę z około 2-krotną kumulacją  $C_{max}$  i  $C_{min}$  w stanie równowagi 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 nie odpowiadających 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 enzymu CYP450. Po podaniu entekawiru znakowanego  $C^{14}$  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 leku 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 leku 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.

	<b>Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny (ml/min)</b>					
	<b>Brak &gt; 80 (n = 6)</b>	<b>Małe &gt; 50; ≤ 80 (n = 6)</b>	<b>Umiarkowane 30-50 (n = 6)</b>	<b>Ciężkie 20-&lt; 30 (n = 6)</b>	<b>Ciężkie, leczenie hemodializą (n = 6)</b>	<b>Ciężkie, leczenie CAPD (n = 4)</b>
$C_{max}$ (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 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i z wyrównaną czynnością wątroby, przy czym 24 z tych pacjentów nie otrzymywało wcześniej analogów nukleozydów, natomiast 19 otrzymywało uprzednio lamiwudynę. 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. Ekspozycja na entekawir wśród pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej lamiwudynę, w trakcie przyjmowania entekawiru raz na dobę w dawkach 0,030 mg/kg mc. do dawki maksymalnej 1,0 mg, była zbliżona do ekspozycji osiągniętej u osób dorosłych otrzymujących dawki 1,0 mg raz na dobę. Wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-24)}$  i  $C_{min}$  u tych pacjentów wynosiły odpowiednio 14,48 ng/ml, 38,58 ng·h/ml i 0,47 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 leku. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), jeśli narażenie przekraczało  $\geq 26$ -krotnie narażenie występujące u ludzi. W 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 wyatępujące 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 kręgow, zaburzenie kostnienia (kręgi, segmenty mostka płodowego, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. U królików, gdy narażenie było większe, opisywano objawy toksycznego działania na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszone kostnienie (kość gnykowa) i zwiększoną częstość występowania 13. żebra. W badaniu około- i pourodzeniowym u szczurów nie obserwowano działań niepożądanych 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 leku, 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 leku przy wartościach AUC  $\geq 92$  razy większych niż u ludzi po zastosowaniu dawki 0,5 mg lub równoważnej dawki u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę margines ekspozycji, 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 osiągnęte 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 lek było duże przez całe życie zwierzęcia. Jednak nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek

Hypromeloza

Makrogol 400

Polisorbat 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Krospowidon

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek

Hypromeloza

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

#### *Blistry*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

#### *Butelki*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde pudełko zawiera albo:

- 30 x 1 tabletki powlekane; 3 blistry po 10 x 1 tabletki powlekane w perforowanych blistrach Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze, albo
- 90 x 1 tabletki powlekane; 9 blistrów po 10 x 1 tabletki powlekane w perforowanych blistrach Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze.

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi zawiera 30 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

Nie wszystkie wielkości i rodzaje 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

#### Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane

*Blistry:* EU/1/06/343/003  
EU/1/06/343/006  
*Butelki:* EU/1/06/343/001

#### Baraclude 1 mg tabletki powlekane

*Blistry:* EU/1/06/343/004  
EU/1/06/343/007  
*Butelki:* EU/1/06/343/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 2006  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 czerwca 2011

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

01/02/2019

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



## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Baraclude 0,05 mg/ml roztwór doustny

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg entekawiru (w postaci entekawiru jednowodnego).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

maltitol 380 mg/ml

metylu hydroksybenzoesan 1,5 mg/ml

propylu hydroksybenzoesan 0,18 mg/ml

sód 0,3 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór doustny

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do bladożółtego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Baraclude wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) (patrz punkt 5.1) u osób 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 antygeny 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.

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Po zażyciu dawki leku zaleca się przepłukanie wodą łyżki miarowej służącej do odmierzania dawki.

## 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 nie odpowiadający 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 anti-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*

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.

Zalecaną dawkę raz na dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg przedstawiono w poniższej tabeli. Pacjenci mogą otrzymywać lek niezależnie od posiłków. Roztwór doustny należy stosować u pacjentów o masie ciała poniżej 32,6 kg. Dzieciom i młodzieży o masie ciała co najmniej 32,6 kg należy podawać 10 ml (0,5 mg) roztworu doustnego lub jedną tabletkę 0,5 mg raz na dobę.

<b>Dawkowanie u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku 2 do &lt;18 lat</b>	
<b>Masa ciała<sup>a</sup></b>	<b>Zalecana dawka przyjmowanego raz na dobę roztworu doustnego<sup>b</sup></b>
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Co najmniej 32,6 kg <sup>b</sup>	10,0 ml

<sup>a</sup> Masę ciała należy zaokrąglić do najbliższej 0,1 kg.

<sup>b</sup> Dzieci o masie ciała co najmniej 32,6 kg powinny otrzymać 10,0 ml (0,5 mg) roztworu doustnego lub jedną tabletkę 0,5 mg raz na dobę.

#### *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 anti-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 leku 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 produktu Baraclude roztwór doustny 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 Baraclude	
	Nie leczeni 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 dniu hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy.

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

#### Sposób podawania

Baraclude należy przyjmować doustnie.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*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

zaostżenia 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 należy dokładnie monitorować objawy kliniczne i wskaźniki laboratoryjne w tej grupie pacjentów (patrz również punkty 4.8 i 5.1).

*Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby:* podczas stosowania analogów nukleozydów 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 zjawiska nie można wykluczyć. Należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowny wzrost aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznannej 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 rT184, rT202 lub rT250 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 komplikacje 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  $\geq 8,0 \log_{10}$  j.m./ml (patrz punkt 5.1). Entekawir należy stosować u tych pacjentów jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka (np. oporność). Ponieważ u niektórych dzieci i młodzieży może być konieczne długoterminowe, a nawet trwające do końca życia leczenie przewlekłego aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy rozważyć wpływ entekawiru na przyszłe możliwości leczenia.

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

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

*Pacjenci równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i HBV, nieotrzymujący jednocześnie leczenia przeciwretrowirusowego:* nie badano entekawiru u zakażonych HIV i HBV pacjentów, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności na 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<sup>3</sup>).

*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.

*Maltitol:* Baraclude roztwór doustny zawiera maltitol. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego. Baraclude w postaci tabletek nie zawiera maltitolu i może być przyjmowany przez pacjentów z nietolerancją fruktozy.

*Parahydroksybenzoesany:* Baraclude roztwór doustny zawiera konserwanty – metylu hydroksybenzoesan i propylu hydroksybenzoesan, które mogą wywoływać reakcje uczuleniowe (ich objawy mogą występować z opóźnieniem).

*Sód:* Każdy ml produktu leczniczego zawiera 0,015 mmola (lub 0,3 mg) sodu.

#### **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, dipiwoksylem adefowiru i fumaranem dizoproksylu tenofowiru nie badano efektów jednoczesnego podawania entekawiru z 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 Baraclude 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 Baraclude 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 obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

#### *b. Tabela wykaz działań niepożądanych*

Ocena działań niepożądanych opiera się na wynikach z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu i czterech badań klinicznych, z zastosowaniem podwójnie 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, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

Notowano przypadki kwasicy mleczanowej, często związane z dekompenacją 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*

Nieprawidłowości w badaniach 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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> u mniej niż 1% pacjentów.

Zaostrzenia w czasie leczenia: w badaniach obejmujących pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów u 2% leczonych entekawirem i 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 nie odpowiadających 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  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ , które występowało w czasie zwiększenia się aktywności AlAT lub poprzedzało je. W trakcie leczenia zaleca się okresową kontrolę funkcji 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% chorych 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 badaniem fazy 2 oceniającym farmakokinetykę (badanie 028) i jednym badaniem 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).

#### *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/dobę (n = 102) lub dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg/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<sup>3</sup> u 20%.

Doświadczenia z udziałem 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 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:

Departament 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  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem entekawiru u pacjentów jest ograniczone. Nie obserwowano niespodziewanych działań niepożądanych u zdrowych osób otrzymujących entekawir w dawce do 20 mg/dobę przez okres do 14 dni, ani u osób zdrowych, 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 dodatkowej nici DNA HBV. Stała  $K_i$  entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\delta$  ze stałą  $K_i$  wynoszącą od 18 do 40  $\mu\text{M}$ . Ponadto narażenie na duże dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę  $\gamma$  ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Aktywność przeciwwirusowa:** entekawir hamuje syntezę DNA HBV (redukcja o 50%,  $EC_{50}$ ) w stężeniu 0,004  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{M}$  (zakres 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Wirusy rekombinowane, zawierające

podstawienia rtN236T lub rtA181V warunkujące oporność na adefowir, pozostają w pełni wrażliwe na entekawir.

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

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

**Oporność w hodowlach komórkowych:** wirusy LVD<sub>r</sub>, 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 ETV<sub>r</sub> 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 odporne na lamiwudynę z rtL180M i rtM204V w połączeniu z substytucją aminokwasową w pozycji rtA181C wykazują 16- do 122-krotne zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na entekawir. Substytucje warunkujące ETV<sub>r</sub> w pozostałych pozycjach rtT184, rtS202 i rtM250 mają tylko niewielki wpływ na wrażliwość na entekawir. Nie obserwowano ich w przypadku braku substytucji powodujących LVD<sub>r</sub> 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 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 wartości ALAT były  $\geq 2$ -krotnie od górnej granicy normy oraz początkowe wartości miana DNA HBV  $\leq 9,0 \log_{10}$  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.

Doświadczenia 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 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	39%	35%	36%	38%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Zmniejszenie liczby kopii ( $\log_{10}$ kopii/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
normalizacja ALAT (w granicach normy)	68%*	60%	78%*	71%
Serokonwersja HBeAg	21%	18%		

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

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

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

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

Doświadczenia 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 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Poprawa histologiczna <sup>b</sup>	55%*	28%
Poprawa w skali włóknienia wg Ishaka	34%*	16%
Pogorszenie w skali włóknienia wg Ishaka	11%	26%
n	141	145
Zmniejszenie liczby kopii (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
DNA HBV niewykrywalne (< 300 kopii/ml metodą PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
normalizacja AlAT (≤ 1 raz przekraczający górną granicę normy)	61%*	15%
Serokonwersja HBeAg	8%	3%

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

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

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

<sup>c</sup> 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 wirerii 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). Chorych, 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. Tym, którzy nie spełnili kryteriów wirusologicznych odpowiedzi klinicznej proponowano leczenie alternatywne.

#### Pacjenci uprzednio nieleczeni analogami nukleozydów

Po przedłużeniu do 96 tygodni leczenie entekawirem pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg (badanie 022) (n = 354) uzyskano w sumie odpowiedź kliniczną: u 80% chorych obniżyło 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 chorych leczonych entekawirem i 28 leczonych lamiwudyną ponad 52 tygodnie (mediana 96 tygodni) w momencie zakończenia leczenia obniżenie 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 długoterminowym badaniu z powtórным udziałem badanych, oceniono histologicznie wątrobę po długotrwałym leczeniu. Dobowa dawka entekawiru wynosiła 0,5 mg w badaniach podstawowych (średni czas podawania 85 tygodni) i 1 mg w badaniu z powtórным udziałem badanych (średni czas podawania 177 tygodni); 51 pacjentów uczestniczących w badaniu z powtórным udziałem badanych otrzymywało początkowo również lamiwudynę (mediana czasu podawania 29 tygodni). Wśród tych pacjentów u 55 spośród 57 (96%) stwierdzono, wcześniej zdefiniowaną (patrz tekst powyżej), poprawę w badaniu histologicznym, a 50 spośród 57 (87%) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie włóknienia wg skali Ishaka. Wśród pacjentów z początkowym wskaźnikiem włóknienia  $\geq 2$  wg Ishaka, 25 na 43 (58%) miało  $\geq 2$ -punktowe zmniejszenie. Wszyscy pacjenci (10 na 10) z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby na początku leczenia (4, 5 lub 6 w skali włóknienia wg Ishaka) miało  $\geq 1$ -punktowe zmniejszenie (mediana zmniejszenia od wartości początkowej wynosiła 1,5 punktu). W momencie biopsji po długotrwałym leczeniu, wszyscy pacjenci mieli HBV DNA  $< 300$  kopii/ml, a u 49 na 57 (86%) aktywność AlAT w surowicy była  $\leq$  GGN. U wszystkich 57 pacjentów dodatni pozostał wynik HBsAg.

#### *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 ALT (wartość w granicach normy) u 81% chorych.

#### *Wiek i płeć*

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

#### *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 dipiwoksyl adefowiru w dawce 10 mg raz na dobę. Pacjenci albo nie byli wcześniej leczeni albo byli leczeni (wykluczając wcześniejsze leczenie entekawirem, dipiwoksylem adefowiru 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 dipiwoksylem adefowiru w odniesieniu do pierwszorzędnego 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	Dipiwoxyl adefowiru 10 mg raz na dobę	ETV 1 mg raz na dobę	Dipiwoxyl adefowiru 10 mg raz na dobę
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Odsetek pacjentów z wartością HBV DNA nieoznaczalną (<300 kopii/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Średnia zmiana HBV DNA w stosunku do wartości początkowej (log <sub>10</sub> kopii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
CTP – wskaźnik bez zmian lub polepszenie <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
MELD Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Utrata HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizacja: <sup>f</sup>				
AIAT (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminy (≥1 X DGN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Czas protrombinowy (≤1 X GGN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

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

<sup>b</sup> 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).

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

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

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

<sup>f</sup> 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 dipiwoksylem adefowiru, a skumulowany procent HCC w badaniu wynosił odpowiednio 12% (12/102) i 20% (18/89) u pacjentów leczonych entekawirem i dipiwoksylem adefowiru.

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 wirerii 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<sup>3</sup> (tylko u 5 osób liczba CD4 wynosiła <200 komórek/mm<sup>3</sup>). 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 znamienne

większe wśród pacjentów otrzymujących entekawir (-3,65 vs wzrost o 0,11 log<sub>10</sub> kopii/ml). U pacjentów leczonych entekawirem w 48. tygodniu badania obniżenie miana DNA HBV wynosiło -4,20 log<sub>10</sub> 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 charakter zdarzeń niepożądanych w tym badaniu były zgodne z przewidywanymi u pacjentów po przeszczepieniu wątroby oraz ze znanym profilem bezpieczeństwa entekawiru.

*Dzieci i młodzież:* Trwające 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) zaślepienie leczenie entekawirem w dawce 0,015 mg/kg mc. do 0,5 mg/dobę (N = 120) lub placebo (N = 60). Randomizacja była stratyfikowana według grupy wiekowej (2 do 6 lat; >6 do 12 lat oraz >12 do <18 lat). Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby HBV były porównywalne pomiędzy 2 ramionami leczenia oraz pomiędzy grupami wiekowymi. Średnia wartość miana DNA HBV w chwili rozpoczęcia badania wynosiła 8,1 log<sub>10</sub> j.m./ml, a średnia aktywność AlAT 103 jednostek/l w badanej populacji. Wyniki głównych punktów końcowych oceny skuteczności w 48. i 96. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.



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

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

\* Pacjentów przydzielonych losowo do 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. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Liczba pacjentów w kolejnych latach z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

- <sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w dawce 1 mg u 147 ze 149 pacjentów w 3. roku leczenia i u wszystkich pacjentów w 4. i 5. roku oraz stosowanie leczenia skojarzonego entekawirem z lamiwudyną przez okres o medianie wynoszącej 20 tygodni (w następstwie długotrwałego leczenia entekawirem) u 130 ze 149 pacjentów w 3. roku i przez 1 tydzień u 1 ze 121 pacjentów w 4. roku w badaniu „rollover”.
- <sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).
- <sup>c</sup> Pacjenci, u których wystąpiły również substytucje LVDr.
- <sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej 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  $\pm$  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 ( $\geq 1 \log_{10}$  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. <sup>a</sup>	Rok 4. <sup>a</sup>	Rok 5. <sup>a</sup>
Pacjenci leczeni z monitorowaniem rozwoju oporności <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Liczba pacjentów w kolejnych latach z:</b>					
- wystąpieniem genotypowej ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotypową ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Skumulowane prawdopodobieństwo:</b>					
- wystąpienia genotypowej ETVr <sup>c</sup>	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotypowej ETVr <sup>c</sup> z przełomem wirusologicznym <sup>d</sup>	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

- <sup>a</sup> Wyniki odzwierciedlają stosowanie entekawiru w skojarzeniu z lamiwudyną (po którym następowała długotrwała terapia entekawirem) przez 13 tygodni (mediana) u 48 z 80 pacjentów w 3. roku leczenia, przez 38 tygodni (mediana) u 10 z 52 pacjentów w 4. roku leczenia i przez 16 tygodni u jednego 33 pacjentów w 5. roku leczenia w badaniu „rollover”.
- <sup>b</sup> Obejmuje pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar DNA HBV metodą PCR w 24. tygodniu badania lub pomiędzy 24. i 58. tygodniem (1. rok badania), pomiędzy 58. i 102. tygodniem (2. rok badania), pomiędzy 102. i 156. tygodniem (3. rok badania), pomiędzy 156. i 204. tygodniem (4. rok badania) lub pomiędzy 204. i 252. tygodniem (5. rok badania).
- <sup>c</sup> Pacjenci u których wystąpiły również substytucje LVDr.
- <sup>d</sup> Zwiększenie  $\geq 1 \log_{10}$  powyżej najniższej wartości DNA HBV, oznaczonej metodą PCR, potwierdzone w kolejnym oznaczeniu lub w końcowym punkcie obserwacji.
- <sup>e</sup> pojawienie się ETVr 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

nizszy niż u tych, którzy nie osiągnęli tej wartości [5-letnie skumulowane prawdopodobieństwo odpowiednio 17,6% (n=50) wobec 60,5% (n=135)].

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* entekawir wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) 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 równowagi uzyskuje się w ciągu 6-10 dni dawkowania 1 raz na dobę z około 2-krotną kumulacją.  $C_{max}$  i  $C_{min}$  w stanie równowagi 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 nie odpowiadających 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 enzymu CYP450. Po podaniu entekawiru znakowanego  $C^{14}$  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 leku 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 leku w trakcie dawkowania raz dziennie 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 klirensiem 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.

	<b>Zmniejszenie początkowego klirensu kreatyniny (ml/min)</b>					
	<b>Brak &gt; 80 (n = 6)</b>	<b>Małe &gt; 50; ≤ 80 (n = 6)</b>	<b>Umiarkowane 30-50 (n = 6)</b>	<b>Ciężkie 20-&lt; 30 (n = 6)</b>	<b>Ciężkie, leczenie hemodializą (n = 6)</b>	<b>Ciężkie, leczenie CAPD (n = 4)</b>
$C_{max}$ (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 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg i z wyrównaną czynnością wątroby, przy czym 24 z tych pacjentów nie otrzymywało wcześniej analogów nukleozydów, natomiast 19 otrzymywało uprzednio lamiwudynę. 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. Ekspozycja na entekawir wśród pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej lamiwudynę, w trakcie przyjmowania entekawiru raz na dobę w dawkach 0,030 mg/kg mc. do dawki maksymalnej 1,0 mg, była zbliżona do ekspozycji osiągniętej u osób dorosłych otrzymujących dawki 1,0 mg raz na dobę. Wartości  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-24)}$  i  $C_{min}$  u tych pacjentów wynosiły odpowiednio 14,48 ng/ml, 38,58 ng·h/ml i 0,47 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 leku. W badaniach toksykologicznych z powtarzaną dawką, przeprowadzonych u gryzoni oraz u psów, stwierdzano zmiany w obrębie jąder (degenerację nasieniowodów), jeżeli narażenie przekraczało  $\geq 26$ -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 kręgow, zaburzenie kostnienia (kręgi, segmenty mostka płodowego, paliczki) oraz dodatkowe kręgi lędźwiowe i żebra. U królików, gdy narażenie było większe, opisywano objawy toksycznego działania na zarodek lub płód (resorpcja), zmniejszone kostnienie (kość gnykowa) i zwiększoną częstość występowania 13. żebra. W badaniu około- i pourodzeniowym u szczurów nie obserwowano działań niepożądanych 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 leku, 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 leku przy wartościach AUC  $\geq 92$  razy większych niż u ludzi po zastosowaniu dawki 0,5 mg lub równoważnej dawki u dzieci i młodzieży. Biorąc pod uwagę margines ekspozycji, 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 osiągnięte 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 lek było duże przez całe życie zwierzęcia. Jednak nie określono precyzyjnie dawek niewywołujących tych zmian. Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltitol (E965)  
Sodu cytrynian  
Kwas cytrynowy bezwodny  
Metylu hydroksybenzoesan (E218)  
Propylu hydroksybenzoesan (E216)  
Substancje o smaku pomarańczowym (akacja i naturalne substancje smakowe)  
Sodu wodorotlenek w celu osiągnięcia pH około 6  
Kwas solny w celu osiągnięcia pH około 6  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z wodą, innymi rozpuszczalnikami ani innymi lekami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata  
Po otwarciu roztwór należy zużyć przed upływem daty ważności umieszczonej na butelce.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

210 ml roztworu doustnego w butelce wykonanej z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi. W każdym kartoniku umieszczona jest łyżka miarowa (polipropylenowa) służąca do dawkowania leku z podziałką od 0,5 ml do 10 ml.

### **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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/343/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 czerwca 2011

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

01/02/2019

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

## **ANEKS II**

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



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Włochy

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

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

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

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO (DLA BUTELEK I BLISTRÓW) I BUTELKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg entekawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

**Blister:** 30 x 1 tabletki powlekana  
90 x 1 tabletki powlekana

**Butelka:** 30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**Blister:**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

**Butelka:**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

<b>Blister:</b>	EU/1/06/343/003	30 x 1 tabletki powlekane
	EU/1/06/343/006	90 x 1 tabletki powlekane
<b>Butelka:</b>	EU/1/06/343/001	30 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**Pudełko:** Baraclude 0,5 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC:  
SN:  
<NN>:

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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Baraclude 0,5 mg tabletki  
entekawir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO (DLA BUTELEK I BLISTRÓW) I BUTELKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Baraclude 1 mg tabletki powlekane  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg entekawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także laktozę jednowodną.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

**Blister:** 30 x 1 tabletki powlekana  
90 x 1 tabletki powlekana  
**Butelka:** 30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**Blister:**  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

**Butelka:**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

<b>Blister:</b>	EU/1/06/343/004	30 x 1 tabletki powlekane
	EU/1/06/343/007	90 x 1 tabletki powlekane
<b>Butelka:</b>	EU/1/06/343/002	30 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**Pudełko:** Baraclude 1 mg

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC:  
SN:  
<NN>:



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

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Baraclude 1 mg tabletki  
entekawir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO I BUTELKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Baraclude 0,05 mg/ml roztwór doustny  
entekawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml zawiera 0,05 mg entekawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: maltitol, konserwanty E216, E218.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

210 ml roztworu doustnego z łyżką miarową.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/343/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

**Pudełko:** Baraclude 0,05 mg/ml

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC:  
SN:  
<NN>:

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane Entekawir

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

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

#### Spis treści ulotki

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

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

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

**Baraclude w postaci tabletek jest również stosowany w leczeniu przewlekłego (długotrwałego) zakażenia HBV u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat do mniej niż 18 lat.** Baraclude można stosować u dzieci, których wątroba jest uszkodzona, lecz nadal funkcjonuje właściwie (z wyrównaną czynnością wątroby).

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

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku BARACLUDGE

##### Kiedy nie przyjmować leku Baraclude

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

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Baraclude należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Jeśli pacjent przebył jakąkolwiek chorobę nerek,** należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jest to istotne, ponieważ Baraclude jest wydalany z organizmu przez nerki i może być konieczne zmniejszenie dawki leku lub zmiana schematu dawkowania.
- **Nie należy przerywać stosowania leku Baraclude bez skonsultowania się z lekarzem,** gdyż może to wpłynąć niekorzystnie na przebieg zapalenia wątroby. Po przerwaniu stosowania leku Baraclude lekarz przez kilka miesięcy kontroluje stan pacjenta i przeprowadza badania krwi.

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

#### **Dzieci i młodzież**

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

#### **Lek Baraclude a inne leki**

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

#### **Stosowanie leku Baraclude z jedzeniem i pićm**

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

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

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

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Do tej pory nie wykazano, że stosowanie leku Baraclude w czasie ciąży jest bezpieczne. Leku Baraclude nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to specjalnie zalecone przez lekarza. Ważne jest, aby kobiety w wieku rozrodczym stosujące lek Baraclude, stosowały skuteczną antykoncepcję w celu uniknięcia zajścia w ciążę.

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

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

Zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senność, to często występujące objawy niepożądane, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### **Lek Baraclude zawiera laktozę**

Lek ten zawiera laktozę. Przed zażyciem tego produktu leczniczego należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wcześniej rozpoznana została nietolerancja niektórych cukrów.

## **3. Jak przyjmować lek BARACLUDGE**

**Nie u każdego pacjenta konieczne jest zastosowanie takiej samej dawki leku Baraclude.**

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

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

### **Dawka leku zależy od:**

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

**U dzieci i młodzieży** (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat), lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka. Lek Baraclude w postaci roztworu doustnego zalecany jest u pacjentów o masie ciała od 10 kg do 32,5 kg. Dzieci o masie ciała co najmniej 32,6 kg mogą przyjmować roztwór doustny lub tabletki 0,5 mg. Wszystkie dawki przyjmuje się raz na dobę (doustnie). Nie określono zaleceń dla leku Baraclude u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Zalecenie właściwej dawki należy do lekarza. Zawsze należy stosować dawkę zalecaną przez lekarza, aby zapewnić pełną skuteczność leku oraz aby ograniczyć rozwój oporności na leczenie. Baraclude należy przyjmować tak długo, jak to zalecił lekarz. O terminie zakończenia leczenia informuje lekarz.

Niektórzy pacjenci muszą przyjmować lek Baraclude na pusty żołądek (patrz **Baraclude z jedzeniem i pić** w punkcie 2). Jeśli lekarz zaleci, że lek Baraclude należy przyjmować na pusty żołądek, oznacza to co najmniej 2 godziny po posiłku i co najmniej 2 godziny przed następnym posiłkiem.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Baraclude**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Pominięcie przyjęcia leku Baraclude**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku. Jeżeli pominięto dawkę leku Baraclude, należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze. Jeżeli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy zażywać dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Nie należy przerywać leczenia Baraclude bez porady lekarskiej**

Po przerwaniu przyjmowania leku Baraclude u niektórych ludzi pojawiają się ciężkie objawy zapalenia wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza o każdej zmianie dotyczącej objawów, występującej po przerwaniu leczenia.

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

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

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

Pacjenci leczeni Baraclude zgłaszali występowanie następujących objawów niepożądanych: często (co najmniej 1 na 100 pacjentów): ból głowy, bezsenność, uczucie zmęczenia (bardzo silnego wyczerpania), zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja (niestrawność) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;

niezbyt często (co najmniej 1 na 1000 pacjentów): wysypka lub utrata włosów;

rzadko (co najmniej 1 na 10 000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### 5. **Jak przechowywać lek BARACLUDGE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Blistry: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

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

##### **Co zawiera lek Baraclude**

- Substancją czynną leku jest entekawir. Każda tabletką powlekana zawiera 0,5 mg entekawiru.
- Pozostałe składniki to:  
Rdzeń tabletki: krospowidon, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokryształiczna i powidon.  
Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171) i polisorbát 80 (E433).

##### **Jak wygląda lek Baraclude i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane (tabletki) mają kolor biały do białawego i kształt trójkątny. Oznaczone są literami "BMS" na jednej stronie i liczbą "1611" na drugiej. Lek Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane



dostarczany jest w pudełkach zawierających 30 x 1 lub 90 x 1 tabletkę powlekana (w blistrach podzielonych na dawki pojedyncze) i w butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w kraju pacjenta.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

Wytwórca:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Włochy

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

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: +359 2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

#### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

#### **España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

#### **Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2019**

**Inne źródła informacji**

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

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Baraclude 1 mg tabletki powlekane

Entekawir

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

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

#### Spis treści ulotki

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

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

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

**Baraclude w postaci tabletek jest również stosowany w leczeniu przewlekłego (długotrwałego) zakażenia HBV u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat do mniej niż 18 lat.** Baraclude można stosować u dzieci, których wątroba jest uszkodzona, lecz nadal funkcjonuje właściwie (z wyrównaną czynnością wątroby).

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

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku BARACLUDGE

##### Kiedy nie przyjmować leku Baraclude

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

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Baraclude należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Jeśli pacjent przebył jakąkolwiek chorobę nerek,** należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jest to istotne, ponieważ Baraclude jest wydalany z organizmu przez nerki i może być konieczne zmniejszenie dawki leku lub zmiana schematu dawkowania.
- **Nie należy przerywać stosowania leku Baraclude bez skonsultowania się z lekarzem,** gdyż może to wpłynąć niekorzystnie na przebieg zapalenia wątroby. Po przerwaniu stosowania leku Baraclude lekarz przez kilka miesięcy kontroluje stan pacjenta i przeprowadza badania krwi.

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

#### **Dzieci i młodzież**

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

#### **Lek Baraclude a inne leki**

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

#### **Stosowanie leku Baraclude z jedzeniem i pićm**

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

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

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Do tej pory nie wykazano, że stosowanie leku Baraclude w czasie ciąży jest bezpieczne. Leku Baraclude nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to specjalnie zalecone przez lekarza. Ważne jest, aby kobiety w wieku rozrodczym stosujące lek Baraclude, stosowały skuteczną antykoncepcję w celu uniknięcia zajścia w ciążę.

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

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

Zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senność, to często występujące objawy niepożądane, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### **Lek Baraclude zawiera laktozę**

Lek ten zawiera laktozę. Przed zażyciem tego produktu leczniczego należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wcześniej rozpoznana została nietolerancja niektórych cukrów.

### **3. Jak przyjmować lek BARACLUDGE**

**Nie u każdego pacjenta konieczne jest zastosowanie takiej samej dawki leku Baraclude.**

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

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

#### **Dawka leku zależy od:**

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

**U dzieci i młodzieży** (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat), dostępny jest roztwór doustny Baraclude lub tabletki 0,5 mg Baraclude.

Zalecenie właściwej dawki należy do lekarza. Zawsze należy stosować dawkę zalecaną przez lekarza, aby zapewnić pełną skuteczność leku oraz aby ograniczyć rozwój oporności na leczenie. Baraclude należy przyjmować tak długo, jak to zalecił lekarz. O terminie zakończenia leczenia informuje lekarz.

Niektórzy pacjenci muszą przyjmować lek Baraclude na pusty żołądek (patrz **Baraclude z jedzeniem i pić** w punkcie 2). Jeśli lekarz zaleci, że lek Baraclude należy przyjmować na pusty żołądek, oznacza to co najmniej 2 godziny po posiłku i co najmniej 2 godziny przed następnym posiłkiem.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Baraclude**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Baraclude**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku. Jeżeli pominięto dawkę leku Baraclude, należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze. Jeżeli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy zażywać dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Nie należy przerywać leczenia Baraclude bez porady lekarskiej**

Po przerwaniu przyjmowania leku Baraclude u niektórych ludzi pojawiają się ciężkie objawy zapalenia wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza o każdej zmianie dotyczącej objawów, występującej po przerwaniu leczenia.

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

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

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

Pacjenci leczeni Baraclude zgłaszali występowanie następujących objawów niepożądanych:

często (co najmniej 1 na 100 pacjentów): ból głowy, bezsenność, uczucie zmęczenia (bardzo silnego wyczerpania), zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja (niestrawność) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;

niezbyt często (co najmniej 1 na 1000 pacjentów): wysypka lub utrata włosów;

rzadko (co najmniej 1 na 10 000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **5. Jak przechowywać lek BARACLUDGE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Blistry: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

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

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

### **Co zawiera lek Baraclude**

- Substancją czynną leku jest entekawir. Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg entekawiru.
- Pozostałe składniki to:  
Rdzeń tabletki: krospowidon, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna i powidon.  
Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony.

### **Jak wygląda lek Baraclude i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane (tabletki) mają kolor różowy i kształt trójkątny. Oznaczone są literami "BMS" na jednej stronie i liczbą "1612" na drugiej. Lek Baraclude 1 mg tabletki powlekane dostarczany jest w pudełkach zawierających 30 x 1 lub 90 x 1 tabletki powlekane (w blistrach podzielonych na dawki pojedyncze) i w butelkach zawierających 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w kraju pacjenta.

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irlandia

Wytwórca:  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Włochy

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

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: +359 2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2019**

**Inne źródła informacji**

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



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Baraclude 0,05 mg/ml roztwór doustny Entekawir

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

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

#### Spis treści ulotki

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

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

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

**Baraclude w postaci roztworu doustnego jest również stosowany w leczeniu przewlekłego (długotrwałego) zakażenia HBV u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat do mniej niż 18 lat.** Baraclude można stosować u dzieci, których wątroba jest uszkodzona, lecz nadal funkcjonuje właściwie (z wyrównaną czynnością wątroby).

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

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku BARACLUDGE

##### Kiedy nie przyjmować leku Baraclude

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

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Baraclude należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- **Jeśli pacjent przebył jakąkolwiek chorobę nerek,** należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jest to istotne, ponieważ Baraclude jest wydalany z organizmu przez nerki i może być konieczne zmniejszenie dawki leku lub zmiana schematu dawkowania.
- **Nie należy przerywać stosowania leku Baraclude bez skonsultowania się z lekarzem,** gdyż może to wpłynąć niekorzystnie na przebieg zapalenia wątroby. Po przerwaniu stosowania leku Baraclude lekarz przez kilka miesięcy kontroluje stan pacjenta i przeprowadza badania krwi.

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

#### **Dzieci i młodzież**

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

#### **Lek Baraclude a inne leki**

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

#### **Stosowanie leku Baraclude z jedzeniem i pićm**

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

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

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

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Do tej pory nie wykazano, że stosowanie leku Baraclude w czasie ciąży jest bezpieczne. Leku Baraclude nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to specjalnie zalecone przez lekarza. Ważne jest, aby kobiety w wieku rozrodczym stosujące lek Baraclude, stosowały skuteczną antykoncepcję w celu uniknięcia zajścia w ciążę.

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

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

Zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz senność, to często występujące objawy niepożądane, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

### **Lek Baraclude zawiera maltitol, metylu hydroksybenzoesan (E218), propylu hydroksybenzoesan (E216) i sól**

Lek ten zawiera maltitol. Przed zażyciem tego produktu leczniczego należy skontaktować się z lekarzem, jeśli wcześniej rozpoznana została nietolerancja niektórych cukrów.

Ten produkt zawiera metylu hydroksybenzoesan (E218) i propylu hydroksybenzoesan (E216). Substancje te mogą wywoływać reakcje uczuleniowe (mogące ujawniać się z opóźnieniem).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek BARACLUDGE**

**Nie u każdego pacjenta konieczne jest zastosowanie takiej samej dawki leku Baraclude.**

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

Zalecana dawka **u dorosłych** to 0,5 mg (10 ml) lub 1 mg (20 ml) raz na dobę (doustnie).

#### **Dawka leku zależy od:**

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

**U dzieci i młodzieży** (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) lekarz określi właściwą dawkę na podstawie masy ciała dziecka. Właściwą dawkę leku Baraclude w postaci roztworu doustnego dla dzieci i młodzieży oblicza się na podstawie masy ciała i przyjmuje się ją raz na dobę (doustnie), jak przedstawiono poniżej:

<b>Masa ciała</b>	<b>Zalecana dawka przyjmowanego raz na dobę roztworu doustnego</b>
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Co najmniej 32,6 kg	10,0 ml

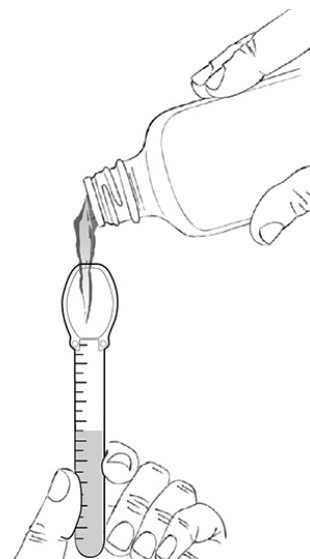
Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania leku Baraclude u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Zalecenie właściwej dawki należy do lekarza. Zawsze należy stosować dawkę zalecaną przez lekarza, aby zapewnić pełną skuteczność leku oraz aby ograniczyć rozwój oporności na leczenie. Baraclude należy przyjmować tak długo jak, to zalecił lekarz. O terminie zakończenia leczenia informuje lekarz.

Baraclude w postaci roztworu doustnego jest produktem gotowym do użycia. Nie należy go rozcieńczać ani mieszać z wodą lub innymi płynami.

Baraclude w postaci roztworu doustnego dostarczany jest wraz z łyżką miarową z podziałką od 0,5 do 10 mililitrów. Należy jej używać w następujący sposób:

1. Trzymać łyżkę w pozycji pionowej powoli nalewając lek do kreski odpowiadającej przepisanej dawce. Trzymając łyżkę oznaczeniami objętości do siebie, należy się upewnić, że została ona wypełniona do właściwego znacznika.
2. Lek należy zażyć bezpośrednio z łyżki miarowej.
3. Po każdym użyciu łyżkę należy przepłukać wodą i pozostawić do wyschnięcia.



Niektórzy pacjenci muszą przyjmować lek Baraclude na pusty żołądek (patrz **Baraclude z jedzeniem i pić** w punkcie 2). Jeśli lekarz zaleci, że lek Baraclude należy przyjmować na pusty żołądek, oznacza to co najmniej 2 godziny po posiłku i co najmniej 2 godziny przed następnym posiłkiem.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Baraclude**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Baraclude**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku. Jeżeli pominięto dawkę Baraclude, należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze. Jeżeli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy zażywać dawki pominiętej. Należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Nie należy przerywać leczenia Baraclude bez porady lekarskiej**

Po przerwaniu przyjmowania leku Baraclude u niektórych ludzi pojawiają się ciężkie objawy zapalenia wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza o każdej zmianie dotyczącej objawów, występującej po przerwaniu leczenia.

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

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

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

Pacjenci leczeni Baraclude zgłaszali występowanie następujących objawów niepożądanych:  
często (co najmniej 1 na 100 pacjentów): ból głowy, bezsenność, uczucie zmęczenia (bardzo silnego wyczerpania), zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja (niestrawność) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;  
niezbyt często (co najmniej 1 na 1000 pacjentów): wysypka lub utrata włosów;  
rzadko (co najmniej 1 na 10 000 pacjentów): ciężkie reakcje alergiczne.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **5. Jak przechowywać lek BARACLUDGE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

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

### **Co zawiera lek Baraclude**

- Substancją czynną leku jest entekawir. Każdy mililitr roztworu doustnego zawiera 0,05 mg entekawiru.
- Pozostałe składniki to: kwasu cytrynowy bezwodny, maltitol (E965), metylu hydroksybenzoesan (E218), propylu hydroksybenzoesan (E216), substancja o smaku pomarańczowym (akacja i naturalne substancje smakowe), sodu cytrynian, sodu wodorotlenek, kwas solny i woda oczyszczona.

### **Jak wygląda lek Baraclude i co zawiera opakowanie**

Roztwór doustny jest przejrzysty, bezbarwny do bladożółtego. Baraclude 0,05 mg/ml roztwór doustny dostarczany jest w butelce zawierającej 210 ml roztworu doustnego. W każdym kartoniku umieszczona jest łyżka miarowa (polipropylenowa) służąca do dawkowania leku z podziałką od 0,5 ml do 10 ml.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wytwórca:  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym produkcie leczniczym należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: +359 2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Łyżka miarowa została wyprodukowana przez: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Autoryzowany przedstawiciel: Comar Plastics: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Niemcy.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2019**

**Inne źródła informacji**

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