

Literatura:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67: 370-398
2. Lok AS, Lai CL, Leung N et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;125:1714-22
3. Han Y et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in teratment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. International Immunopharmacology 2017;42: 168-175
4. Odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka Entekavir Mylan
5. Zhi Feng XI, Quiang XIA et al. The role of entecavir preventing Hepatits B recurrence after liver transplatation, Journal of digestive disease 2009; 10: 321-327

Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete

Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete

entekavir

Lijek se izdaje na recept.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Mylan S.A.S., 117 Allée des Parcs, 69800 Saint Priest, Francuska

Lokalni predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u RH: Mylan Hrvatska d.o.o., Koranska 2, 10 000 Zagreb

Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: EU/1/17/1227/001-010

Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz Sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (Narodne novine br. 43/15).

Prije propisivanja lijekova **Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete** i **Entekavir Mylan 1 mg filmom obložene tablete** molimo pročitajte odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka / Uputu o lijeku, uključujući detaljne informacije o indikacijama, kontraindikacijama, nuspojavama, mjerama opreza te doziranju i načinu primjene dostupne na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (www.ema.europa.eu).

Samo za zdravstvene radnike.

Terapijske indikacije: Za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa B (HBV) (vidjeti dio 5.1) u odraslih s • kompenziranom bolešću jetre i dokazanom aktivnom replikacijom virusa, konstantno povišenim razinama alanin aminotransferaze (ALT) u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom • dekompenziranom bolešću jetre. Ova se indikacija temelji, kako za kompenziranu, tako i za dekompenziranu bolest jetre, na podacima iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s HBeAg pozitivnom i HBeAg negativnom HBV infekcijom prethodno nisu bili liječeni analogizima nukleozida. Za bolesnike s hepatitisom B refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti Doziranje. Entekavir Mylan je indiciran i za liječenje kronične HBV infekcije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 - < 18 godina s kompenziranom bolešću jetre, koji prethodno nisu bili liječeni analogizima nukleozida i koji imaju dokazanu aktivnu replikaciju virusa i konstantno povišene vrijednosti ALT-a u serumu ili histološki dokazanu umjerenu do tešku upalu ili fibrozu. Kod odluke o započinjanju liječenja pedijatrijskih bolesnika, vidjeti Doziranje. **Doziranje:** Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju kronične HBV infekcije. Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, ili za koje je preporučeno smanjivanje doze, mogu biti dostupni drugi lijekovi koji sadrže entekavir koji imaju prikladnije formulacije, jer je Entekavir Mylan dostupan samo u obliku filmom obloženih tableta od 0,5 i 1 mg. **Kompenzirana bolest jetre** • **bolesnici prethodno neliječeni analogizima nukleozida:** preporučena doza za odrasle je 0,5 mg 1x/dan s hranom ili bez nje. • **bolesnici s bolešću refrakternom na liječenje lamivudinom** (s dokazanom viremijom za vrijeme liječenja lamivudinom ili prisutnim mutacijama za rezistenciju na lamivudin (LVDI)): preporučena doza za odrasle je 1 mg 1x/dan, na prazan želudac (više od 2 sata prije i poslije obroka). Ako su prisutne LVDI mutacije, treba razmotriti i dati prednost kombiniranoj uporabi entekavira s drugim antivirusnim lijekom (koji ne dijeli križnu rezistenciju bilo s lamivudinom bilo s entekavirom) naspram monoterapije entekavirom. **Dekompenzirana bolest jetre** - Preporučena doza za odrasle bolesnike je 1 mg 1x/dan, na prazan želudac (više od 2 sata prije i više od 2 sata poslije obroka). Za bolesnike s HBV refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te sažetak opisa svojstava lijeka. **Trajanje terapije** - Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja mora se razmotriti u sljedećim slučajevima: • Kod HBeAg pozitivnih odraslih bolesnika, liječenje se mora primjenjivati barem do 12 mjeseci nakon postizanja HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i nestanak HBV DNK s prisutnim anti- HBe na dva uzastopna mjerenja u uzorcima seruma u razmaku od najmanje 3-6 mjeseci) ili do HBS serokonverzije ili postoji gubitak djelotvornosti • Kod HBeAg negativnih odraslih bolesnika, liječenje se mora primjenjivati barem do HBS serokonverzije ili dokazanog gubitka djelotvornosti. Kod produljenog liječenja koje traje više od 2 godine, preporučuju se redoviti pregledi kako bi se potvrdilo da je nastavak odabrane terapije i dalje prikladan za bolesnika. Ne preporučuje se prekid liječenja kod bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre ili cirozom. **Pedijatrijska populacija** - Za primjereno doziranje u pedijatrijskoj populaciji dostupne su Entekavir Mylan 0,5 mg filmom obložene tablete dok za doze niže od 0,5 mg može biti dostupna oralna otopina. Odluku o liječenju pedijatrijskih bolesnika treba donijeti nakon što se pažljivo razmotre individualne potrebe bolesnika i uzimajući u obzir važeće smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući vrijednosti početnih histoloških parametara. Koristi dugoročne nuspoje supresije tijekom kontinuirane terapije moraju se odvagnuti u odnosu na rizik dugotrajnog liječenja, uključujući pojavu rezistentnog HBV. Vrijednosti ALT-a u serumu moraju biti konstantno povišene najmanje 6 mjeseci prije liječenja pedijatrijskih bolesnika s kompenziranom bolešću jetre zbog HBeAg pozitivnog kroničnog HBV-a, a najmanje 12 mjeseci u bolesnika s HBeAg negativnom bolešću. Pedijatrijskim bolesnicima telesne težine od najmanje 32,6 kg treba primijeniti dnevnu dozu od jedne tablete od 0,5 mg, s hranom ili bez nje, a onima telesne težine < 32,6 kg treba primijeniti oralnu otopinu. **Trajanje liječenja kod pedijatrijskih bolesnika** - Optimalno trajanje liječenja nije poznato. U skladu s važećim smjernicama pedijatrijske prakse, prekid liječenja može se razmotriti u sljedećim slučajevima: • kod HBeAg pozitivnih pedijatrijskih bolesnika liječenje treba primjenjivati najmanje 12 mjeseci nakon postizanja nemjerljivih razina HBV DNK i HBeAg serokonverzije (nestanak HBeAg i detekcija anti-HBe protutijela u dva uzastopna uzorka seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 mjeseci) ili do HBS serokonverzije ili do gubitka djelotvornosti. Razine ALT-a i HBV DNK u serumu treba redovito pratiti nakon prekida liječenja • Kod HBeAg negativnih pedijatrijskih bolesnika liječenje treba primjenjivati do HBS serokonverzije ili do znakova gubitka djelotvornosti. Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitivana. **Starije osobe, spol i rasa:** nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi, spoli i rase. Dozu treba prilagoditi sukladno funkciji bubrega bolesnika. **Oštećenje funkcije jetre:** Nije potrebna prilagodba

doze. **Oštećenje funkcije bubrega:** klirens entekavira smanjuje se sa smanjenjem klirensa kreatinina (CrCl). Preporučuje se prilagoditi dozu bolesnicima s CrCl < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (KAPD). Preporučuje se smanjiti dnevnu dozu pomoću oralne otopine. Kao druga mogućnost, u slučaju da oralna otopina nije dostupna, doza se može prilagoditi povećavanjem vremenskog razmaka između doza, kako je prikazano u tablici u sažetku opisa svojstava lijeka. Predložene modifikacije doze temelje se na ekstrapolaciji ograničenih podataka i njihova sigurnost i učinkovitost nije klinički ispitana. Stoga se virološki odgovor mora pažljivo pratiti. **Za detaljne informacije o primjeni lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega te za tablični prikaz preporučenih modifikacija doza s obzirom na CrCl molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka. Način primjene:** Peroralno. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Bolesnicima treba objasniti kako nije dokazano da terapija entekavirom smanjuje rizik od prijenosa HBV-a i da je stoga i dalje nužno primjenjivati odgovarajuće mjere opreza. Kod primatelja transplantata jetre koji primaju ciklosporin ili takrolimus treba pažljivo procijeniti funkciju bubrega prije i tijekom terapije entekavirom. **Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega vidjeti Doziranje i Sažetak opisa svojstava lijeka. Egzacerbacije hepatitisa:** Spontane egzacerbacije kroničnog HBV-a relativno su česte i obilježene prolaznim povišenjima ALT-a u serumu. Nakon početne antivirusne terapije, u nekih se bolesnika serumska ALT može povisiti kako se serumske razine HBV DNK snižuju. Egzacerbacije su nastupile s medijanom od 4-5 tjedana u bolesnika liječenih entekavirom. U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, ova povišenja ALT-a u serumu općenito nisu popraćena povišenjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Bolesnici s uznepredovalom bolešću jetre ili cirozom mogu imati povećani rizik od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa pa se stoga moraju pomno pratiti tijekom terapije. Akutna egzacerbacija hepatitisa prijavljena je i u bolesnika koji su prekinuli terapiju HBV-a. Egzacerbacije nakon prestanka liječenja obično su povezane s porastom HBV DNK, a većina se čini samoograničavajućima, ali su prijavljene su i teške egzacerbacije, uključujući smrtno slučajeve. Kod bolesnika liječenih entekavirom prethodno neličenih analogizima nukleozida, egzacerbacije nakon prestanka liječenja nastupile su nakon medijana od 23-24 tjedna, većinom u HBeAg negativnih bolesnika. Funkciju jetre treba pratiti u redovitim razmacima, uz praćenje kliničke slike i laboratorijskih nalaza, tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prekida terapije HBV-a. Ukoliko je prikladno, možda bude potrebno ponovno nastaviti s terapijom HBV-a. **Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre:** U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, osobito u onih s bolesti klase C po Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikaciji, opažena je viša stopa ozbiljnih jetrenih nuspojava (bez obzira na uzrok) u usporedbi sa stopama u bolesnika s kompenziranom funkcijom jetre. Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre mogu imati viši rizik od laktacidoze i specifičnih bubrežnih štetnih događaja (npr. hepatorenalni sindrom). Stoga se klinički i laboratorijski parametri u ove populacije bolesnika moraju pomno pratiti. **Laktacidoza i teška hepatomegalija sa steatozom:** S primjenom analoga nukleozida, kao što je entekavir, prijavljene su pojave laktacidoze (u odsutnosti hipoksemije), ponekad sa fatalne i obično povezane s teškom hepatomegalijom i jetrenom steatozom. Ovaj se rizik ne može isključiti za entekavir. Liječenje analogizima nukleozida treba prekinuti kad nastupi brzo povišenje razina aminotransferaza, progresivna hepatomegalija ili metabolička acidoza/laktacidoza nepoznatog uzroka. Dobročudni digestivni simptomi, poput mučnine, povraćanja i boli u trbuhu, mogu ukazivati na razvoj laktacidoze. Teški slučajevi, ponekad fatalni, bili su povezani s pankreatitisom, zatajenjem jetre/jetrenom steatozom, zatajenjem bubrega i višim razinama laktata u serumu. Nužan je oprez kad se analozi nukleozida propisuju bolesnicima (osobito pretilim ženama) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim poznatim faktorom rizika za bolest jetre, treba ih posebno pratiti. Liječnici moraju potvrditi da su promjene ALT-a povezane s poboljšanjem drugih laboratorijskih pokazatelja kroničnog HBVa, da bi se razlikovala povišenja transaminaza povezana s odgovorom na liječenje ili s laktacidozom. **Rezistencija i posebne mjere opreza kod bolesnika refrakternih na lamivudin:** Bolesnici s HBV-om rezistentnim na lamivudin imaju viši rizik od razvoja posljedične rezistencije na entekavir nego oni bez rezistencije na lamivudin, bez obzira na stupanj bolesti jetre. Virološki odgovor mora se često pratiti u populaciji refrakterne na lamivudin i potrebno je provesti odgovarajuće ispitivanje rezistencije. U bolesnika sa suboptimalnim virološkim odgovorom nakon 24 tjedna liječenja entekavirom potrebno je razmotriti modifikaciju liječenja. U bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, virološki proboj može biti povezan s ozbiljnim kliničkim komplikacijama podležće bolesti jetre. Prilikom započinjanja terapije u bolesnika s dokumentiranom HBV-rezistencijom na lamivudin (uklj. bolesnike s dekompenziranom bolešću jetre), treba razmotriti i dati prednost kombiniranoj uporabi entekavira s drugim antivirusnim lijekom (koji ne dijeli križnu rezistenciju bilo s lamivudinom ili entekavirom) naspram monoterapije entekavirom. **Za detaljne informacije molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka. Pedijatrijska populacija:** Budući da u nekih pedijatrijskih bolesnika može biti potrebno dugotrajno/doživotno liječenje kroničnog aktivnog HBV-a, treba razmotriti utjecaj entekavira na buduće mogućnosti liječenja. Entekavir se u bolesnika s početnom vrijednosti HBV DNK ≥ 8,0 log10 IU/ml smije primijeniti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za dijete (npr. od rezistencije), jer je primijećena niža stopa virološkog odgovora. **Istodobna infekcija** • **hepatitisom C ili D:** nema dostupnih podataka u takvih bolesnika • **HIV-om i HBV-om, u onih koji ne uzimaju antiretrovirusnu terapiju:** Terapija entekavirom se ne smije primjenjivati u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om koji ne primaju visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (HAART) Za detalje pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka • **HIV-om i HBV-om, u onih koji uzimaju antiretrovirusnu terapiju:** Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dostupne informacije. **Pomoćne tvari:** Ovaj lijek sadrži laktazu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju jer nisu poznati mogući učinci na razvoj fetusa. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost entekavira pri visokim dozama te izlučivanje entekavira u mlijeko, a nisu pokazala da dolazi do oštećenja plodnosti. **Trudnoća: Entekavir Mylan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to stvarno nije neophodno,** nema odgovarajućih podataka o primjeni entekavira u trudnica te rizik za ljude nije poznat. Potrebno je poduzeti odgovarajuće postupke kako bi se spriječio neonatalni prijenos HBV-a jer nema podataka o učinku entekavira na prijenos HBV-a s majke na novorođenče. **Dojenje: Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja ovim lijekom, rizik za dojenčad se ne može isključiti. Nuspojave:** U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, najčešće nuspojave bilo koje težine kod kojih je postojala barem mogućnost da su povezane s entekavirom bile su glavobolja, umor, omaglica i mučnina. Također su prijavljene egzacerbacije hepatitisa tijekom i nakon prekida terapije entekavirom. Ostale nuspojave zabilježene barem često tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet bile su nesаница, somnolencija, povraćanje, proljev, dispnejsija i povišene transaminaze. Nuspojave primijećene u pedijatrijskih ispitanika bile su sukladne onima primijećenima u kliničkim ispitivanjima entekavira u odraslih. **Za detaljne informacije o ostalim nuspojavama, opis odabranih nuspojava (abnormalnosti laboratorijskih nalaza, egzacerbacije tijekom i nakon prekida liječenja) te za opis nuspojava u posebnim populacijama molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.**

ENTE-SA-03/18-01-HR, studeni 2020.

Entekavir Mylan

entekavir

Entekavir Mylan 0.5 mg

Entekavir Mylan 1 mg



- **lijek izbora kod dugotrajne primjene u liječenju kroničnog hepatitisa B¹**

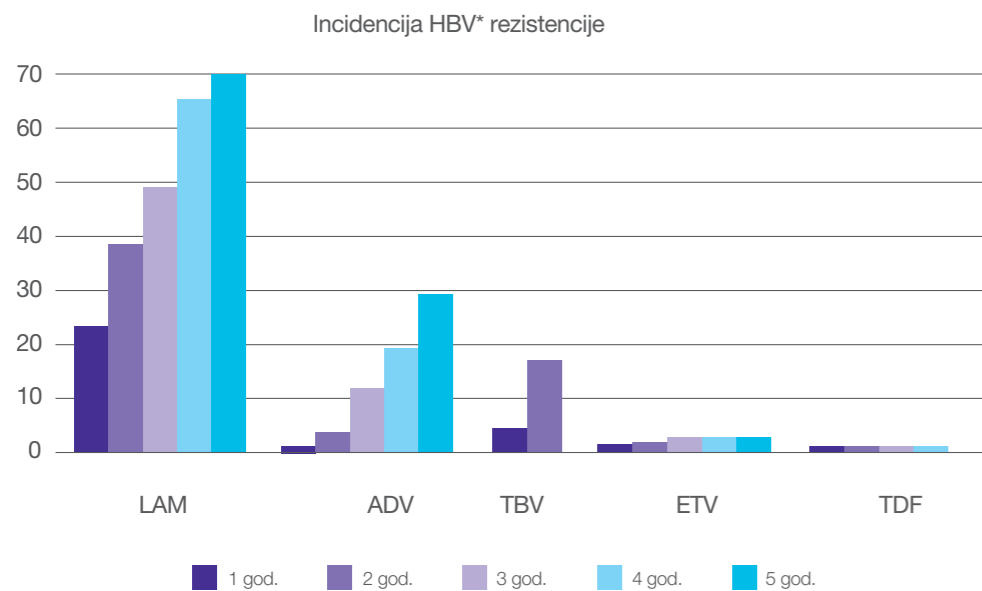
- **visoka učinkovitost i visoka barijera prema rezistenciji¹**

 Mylan

 Mylan

Entekavir ima visoku barijeru prema rezistenciji zbog čega se preporuča u dugotrajnom liječenju kroničnog hepatitisa B.¹

Dugotrajna terapija lamivudinom povezana je s većom stopom rezistencije, a posljedično i s češćim egzacerbacijama hepatitisa². EASL smjernice ne preporučuju lamivudin u terapiji kroničnog hepatitisa B.¹



LAM - lamivudine pripremljeno prema 1

ADV - adefovir

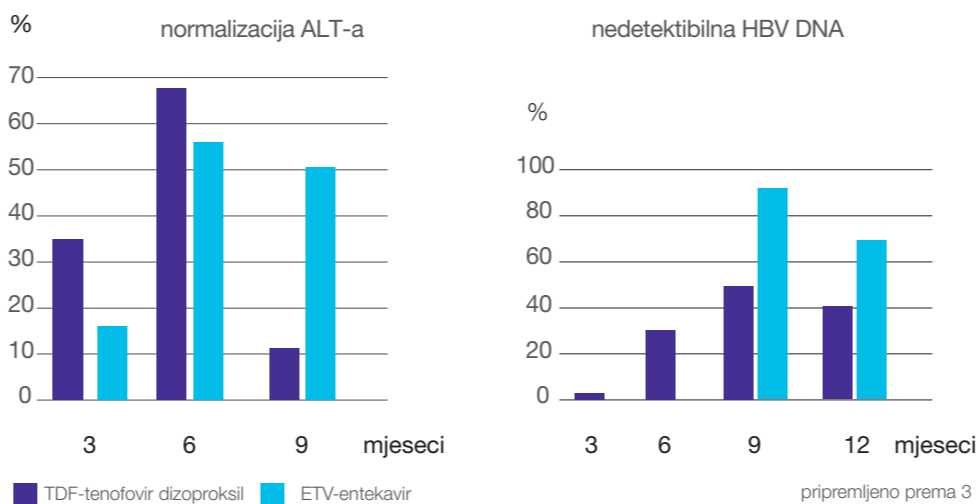
TBV - telbivudine

ETV - entecavir

TDF - tenofovir

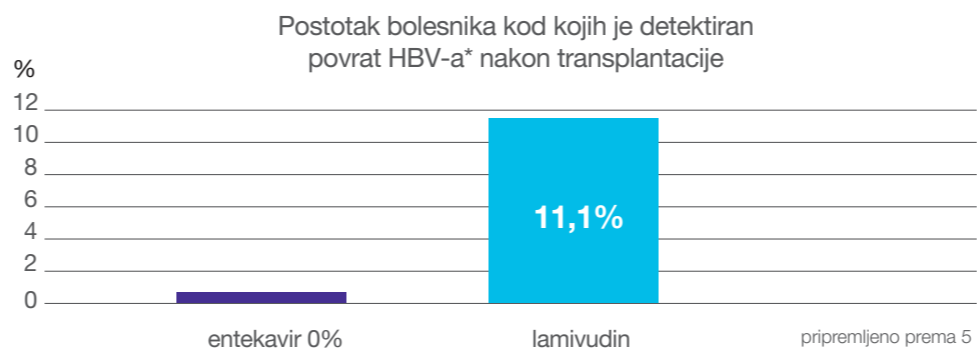
* HBV - hepatitis B virus

Entekavir i tenofovir dizoproksil su jednako učinkoviti u dugotrajnoj terapiji kroničnog hepatitisa B, ali bolesnici na tenofovirusu imaju veći rizik od renalnog oštećenja i hipofosfatemije.³



Entekavir je jednako učinkovit kao tenofovir dizoproksil kod bolesnika s HBV* povezanom cirozom.³

Nakon transplantacije jetre, entekavir predstavlja učinkovit izbor i uz značajno manju vjerojatnost ponovne pojave hepatitisa B.⁴



Entekavir Mylan je indiciran i za liječenje kronične HBV infekcije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina s kompenziranom bolešću jetre, koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida i koji imaju dokazanu aktivnu replikaciju virusa i konstantno povišene vrijednosti ALT-a u serumu ili histološki dokazanu umjerenu do tešku upalu ili fibrozu.⁴

Kod starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.⁴

Doziranje entekavira:

doziranje entekavira	
Bolesnici prethodno neliječeni analogima nukleozida s kompenziranom bolešću jetre; pedijatrijski bolesnici	Bolest refrakтерна na lamivudin ili dekompenzirana bolest jetre
0,5 mg jednom dnevno	1 mg jednom dnevno

pripremljeno prema 4

Kod oštećene funkcije bubrega potrebno je prilagoditi dozu uz pažljivo praćenje virološkog odgovora.⁴

klirens kreatinina (ml/min)	doziranje entekavira	
	bolesnici prethodno neliječeni analogima nukleozida	bolest refrakтерна na lamivudin ili dekompenzirana bolest jetre
≥50	0,5 mg jednom dnevno	1 mg jednom dnevno
30-49	0,5 mg svakih 48 sati	0,5 mg jednom dnevno
10-29	0,5 mg svaka 72 sata	0,5 mg svakih 48 sati
<10, Hemodijaliza ili KAPD**	0,5 mg svakih 5-7 dana	0,5 mg svaka 72 sata

** Na dane hemodijalize, entekavir primijeniti nakon hemodijalize.

pripremljeno prema 4