

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Entekavir Krka 0,5 mg filmsko obložene tablete

Entekavir Krka 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg entekavirja (v obliki monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg entekavirja (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 0,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 120,5 mg laktoze monohidrata.

Ena 1 mg filmsko obložena tableta vsebuje 241,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele, trikotne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "A" na eni strani in "88" na drugi strani; velikost 8,7 x 8,4 mm.

Rožnate, trikotne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "A" na eni strani in "89" na drugi strani; velikost 10,9 x 10,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Indikacija za odrasle

Zdravilo Entekavir Krka je indicirano zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) (glejte poglavje 5.1) pri odraslih:

- s kompenzirano boleznijo jeter in dokazano aktivno replikacijo virusa, persistentno povečanimi vrednostmi serumske alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazanim aktivnim vnetjem in/ali fibrozo.
- z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavje 4.4).

Pri obeh, kompenzirani in dekompenzirani bolezniji jeter, indikacija temelji na podatkih kliničnega preskušanja pri HBeAg pozitivnih in HBeAg negativnih bolnikih, okuženih s HBV, ki se še niso zdravili z nukleozidi. Glede bolnikov s hepatitisom B, neodzivnim na lamivudin, glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1.

Zdravilo Entekavir Krka je indicirano tudi za zdravljenje kronične okužbe s HBV pri z nukleozidi predhodno še nezdravljenih pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 18 let, ki imajo kompenzirano bolezen jeter in znake aktivne replikacije virusa ter persistentno povečane vrednosti serumske ALT ali histološke znake zmernega do hudega vnetja in/ali fibroze. Za odločanje glede uvedbe zdravljenja pri pediatričnih bolnikih glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem kroničnega hepatitisa B.

Odmerjanje

Kompenzirana bolezen jeter

Bolniki, ki se še niso zdravili z nukleozidi: Priporočeni odmerek za odrasle je 0,5 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Bolniki, neodzivni na lamivudin (to je z dokazano viremijo med zdravljenjem z lamivudinom ali prisotnostjo mutacij, povezanih z odpornostjo na lamivudin [LVDr]) (glejte poglavji 4.4 in 5.1): Priporočeni odmerek za odrasle je 1 mg enkrat na dan. Bolniki morajo priporočeni odmerek jemati na prazen želodec (več kot 2 uri pred in več kot 2 uri po obroku) (glejte poglavje 5.2). V prisotnosti mutacij LVDr je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z entekavirjem in drugim protivirusnim zdravilom (ki si ne deli navzkrižne odpornosti ne z lamivudinom ne z entekavirjem) in takšnemu zdravljenju dati prednost pred monoterapijo z entekavirjem (glejte poglavje 4.4).

Dekompenzirana bolezen jeter

Priporočeni odmerek pri odraslih bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je 1 mg enkrat na dan. Bolniki morajo priporočeni odmerek jemati na prazen želodec (več kot 2 uri pred in več kot 2 uri po obroku) (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s hepatitisom B, neodzivnim na lamivudin, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Trajanje zdravljenja

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. Pri prekinitvi zdravljenja je treba upoštevati naslednje:

- Pri HBeAg pozitivnih odraslih bolnikih mora zdravljenje trajati še vsaj 12 mesecev po doseženi serokonverziji HBe (izginotje HBeAg in HBV DNA ter pojav protiteles anti-HBe v dveh zaporednih vzorcih seruma, odvzetih z vsaj 3- do 6-mesečnim vmesnim presledkom) ali do serokonverzije HBs, oziroma do izgube učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).
- Pri HBeAg negativnih odraslih bolnikih mora zdravljenje trajati vsaj do serokonverzije HBs ali do pojava znakov izgube učinkovitosti. Pri dolgotrajnem zdravljenju, ki traja več kot 2 leti, priporočamo redna preverjanja, če je nadaljevanje z izbrano obliko zdravljenja za bolnika še vedno primerno.

Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter ali jetrno cirozo zdravljenja ni priporočljivo prekiniti.

Pediatrična populacija

Za ustrezno odmerjanje pri pediatrični populaciji je na voljo entekavir v obliki peroralne raztopine ali so na voljo Entekavir Krka 0,5 mg filmsko obložene tablete.

Pri odločanju o zdravljenju pediatričnih bolnikov je treba skrbno oceniti potrebe posameznega bolnika in upoštevati trenutne smernice za zdravljenje pediatričnih bolnikov, vključno z oceno histoloških podatkov v izhodišču. Koristi dolgoročne virološke supresije s kontinuiranim zdravljenjem je treba presojati glede na tveganja, povezana z dolgotrajnim zdravljenjem, vključno s pojavom odpornosti virusa hepatitisa B.

Pri pediatričnih bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter zaradi HBeAg pozitivnega kroničnega hepatitisa B mora biti serumska vrednost ALT pred uvedbo zdravljenja persistentno povečana vsaj 6 mesecev, pri bolnikih s HBeAg negativno boleznijo pa vsaj 12 mesecev.

Pediatrični bolniki s telesno maso vsaj 32,6 kg morajo jemati eno 0,5 mg tableto enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje. Za bolnike s telesno maso, manjšo od 32,6 kg, je treba uporabljati peroralno

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

raztopino.

Trajanje zdravljenja pri pediatričnih bolnikih

Optimalno trajanje zdravljenja ni znano. V skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje pediatričnih bolnikov je pri prekinitvi zdravljenja treba upoštevati naslednje:

- Pri HBeAg pozitivnih pediatričnih bolnikih mora zdravljenje trajati vsaj 12 mesecev po dosegu nemerljive vrednosti HBV DNA in serokonverzije HBeAg (izginotje HBeAg in pojav anti-HBe protiteles v dveh zaporednih vzorcih seruma, odvzetih z vsaj 3- do 6-mesečnim vmesnim presledkom) ali do serokonverzije HBs oziroma izgube učinkovitosti. Po prekinitvi zdravljenja je treba redno nadzirati vrednosti ALT in HBV DNA v serumu (glejte poglavje 4.4).
- Pri HBeAg negativnih pediatričnih bolnikih mora zdravljenje trajati do serokonverzije HBs ali do pojava znakov izgube učinkovitosti.

Farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso preučevali.

Starostniki: Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno. Odmerek je treba prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte priporočila za odmerjanje pri okvari ledvic in poglavje 5.2).

Spol in rasa: Prilagajanje odmerka glede na spol ali raso ni potrebno.

Okvara ledvic: Očistek entekavirja se zmanjšuje z zmanjševanjem kreatininskega očistka (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, vključno z bolniki, ki se zdravijo s hemodializo ali kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD – *continuous ambulatory peritoneal dialysis*), priporočamo prilagoditev odmerka. Pri zmanjšanju dnevnega odmerka priporočamo uporabo peroralne raztopine entekavirja, kot je prikazano v tabeli. Če peroralne raztopine ni na voljo, se odmerek alternativno lahko prilagodi tudi s podaljšanjem odmernega intervala, kar je tudi prikazano v tabeli. Predlagane prilagoditve odmerka temeljijo na ekstrapolaciji majhnega števila podatkov. Ker njihova varnost in učinkovitost nista bili klinično ovrednoteni, je treba virusni odziv skrbno nadzirati.

Kreatininski očistek (ml/min)	Odmerjanje* entekavirja	
	Bolniki, ki se še niso zdravili z nukleozidi	Bolniki, neodzivni na lamivudin, ali bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter
≥ 50	0,5 mg enkrat na dan	1 mg enkrat na dan
30–49	0,25 mg enkrat na dan* ALI 0,5 mg vsakih 48 ur	0,5 mg enkrat na dan
10–29	0,15 mg enkrat na dan* ALI 0,5 mg vsakih 72 ur	0,3 mg enkrat na dan* ALI 0,5 mg vsakih 48 ur
< 10 Hemodializa ali CAPD**	0,05 mg enkrat na dan* ALI 0,5 mg vsakih 5–7 dni	0,1 mg enkrat na dan* ALI 0,5 mg vsakih 72 ur

* Za odmerke < 0,5 mg priporočamo uporabo peroralne raztopine entekavirja.

** Na dan hemodialize bolniki vzamejo entekavir po hemodializi.

Okvara jeter: Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

Način uporabe

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Entekavir Krka mora bolnik jemati peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic priporočamo prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2). Predlagane prilagoditve odmerka temeljijo na ekstrapolaciji majhnega števila podatkov. Ker njihova varnost in učinkovitost nista bili klinično ovrednoteni, je treba virusni odziv skrbno nadzirati.

Poslabšanja hepatitisa: Spontana poslabšanja kroničnega hepatitisa B so relativno pogosta. Zanje so značilna prehodna povišanja vrednosti serumske ALT. Pri nekaterih bolnikih se po uvedbi protivirusnega zdravljenja vrednosti serumske ALT lahko povišajo, medtem ko se vrednosti serumske HBV DNA zmanjšajo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem, so se poslabšanja med zdravljenjem pojavila v povprečju po 4–5 tednih zdravljenja. Pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter povišanje vrednosti serumske ALT običajno ne spremlja povišanje serumskih koncentracij bilirubina ali jetrna dekompenzacija. Pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter ali jetrno cirozo je tveganje za jetrno dekompenzacijo po poslabšanju hepatitisa lahko večje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati.

O akutnem poslabšanju hepatitisa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja hepatitisa B (glejte poglavje 4.2). Poslabšanja po zdravljenju so običajno povezana z naraščanjem HBV DNA in domnevno večinoma sama izzvenijo, vendar pa so poročali tudi o hudih poslabšanjih, vključno s smrtnimi primeri.

Pri predhodno z nukleozidi nezdravljenih bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem, so se poslabšanja po zdravljenju pojavila v povprečju 23–24 tednov po prekinitvi zdravljenja. O poslabšanjih po zdravljenju so večinoma poročali pri HBeAg negativnih bolnikih (glejte poglavje 4.8). Delovanje jeter je treba v rednih časovnih presledkih nadzirati tako klinično kot laboratorijsko še vsaj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja hepatitisa B. Zdravljenje hepatitisa B bo morda treba ponovno uvesti.

Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter: V primerjavi z bolniki s kompenziranim delovanjem jeter so pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter opazili večji odstotek resnih jetrnih neželenih dogodkov (ne glede na vzrok), še posebej pri bolnikih, ki so po Child-Turcotte-Pugh-ovi (CTP) lestvici spadali v skupino C. Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je večje lahko tudi tveganje za pojav laktacidoze in specifičnih neželenih učinkov na ledvicah, na primer hepatorenalnega sindroma. Pri tej skupini bolnikov je treba skrbno nadzirati klinične in laboratorijske parametre (glejte tudi poglavji 4.8 in 5.1).

Laktacidoza in huda hepatomegalija s steatozo: Pri uporabi nukleozidnih analogov so poročali o pojavih laktacidoze (brez hipoksemije), ki se je včasih končala smrtno in je bila običajno povezana s hudo hepatomegalijo in jetrno steatozo. Ker je entekavir nukleozidni analog, takšnega tveganja ne moremo izključiti. V primeru nenadnega povišanja vrednosti aminotransferaz, pojava progresivne hepatomegalije ali metabolične acidoze/laktacidoze neznane etiologije je treba zdravljenje z nukleozidnimi analogi prekiniti. Pojav laktacidoze lahko nakazujejo benigni prebavni simptomi, kot so navzea, bruhanje in abdominalna bolečina. Hujši primeri, ki so se včasih končali smrtno, so bili povezani s pankreatitisom, z odpovedjo jeter/jetrno steatozo, odpovedjo ledvic in s povišanimi vrednostmi serumskega laktata. Pri predpisovanju nukleozidnih analogov kateremu koli bolniku (še posebej ženskam s prekomerno telesno maso) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezen jeter je potrebna previdnost. Takšne bolnike je treba skrbno nadzirati.

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zaradi razlikovanja med povišanjem vrednosti aminotransferaz zaradi odziva na zdravljenje in povišanjem, ki bi lahko bilo povezano z laktacidozo, se morajo zdravniki prepričati, da so spremembe vrednosti ALT povezane z izboljšanjem drugih laboratorijskih označevalcev kroničnega hepatitisa B.

Odpornost in posebna previdnost pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin: Mutacije HBV polimeraze, ki kodirajo substitucije, povezane z odpornostjo na lamivudin, lahko vodijo do kasnejšega pojava sekundarnih substitucij, vključno s tistimi, ki so povezane z odpornostjo na entekavir (ETVr). Pri majhnem odstotku bolnikov, neodzivnih na lamivudin, so bile ETVr substitucije na ostankih rtT184, rtS202 ali rtM250 prisotne že ob začetku zdravljenja. Pri bolnikih s HBV, odpornim na lamivudin, obstaja večje tveganje za nadaljnji razvoj odpornosti na entekavir kot pri bolnikih brez odpornosti na lamivudin. V študijah pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, je bila skupna verjetnost za pojav genotipske odpornosti na entekavir po 1 letu zdravljenja 6 %, po 2 letih zdravljenja 15 %, po 3 letih zdravljenja 36 %, po 4 letih zdravljenja 47 % in po 5 letih zdravljenja 51 %. Pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, je treba pogosto nadzirati virološki odziv in po potrebi izvesti ustrezna testiranja odpornosti. Pri bolnikih s suboptimalnim virološkim odzivom po 24 tednih zdravljenja z entekavirjem je treba razmisliti o spremembi terapijske sheme (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Pri bolnikih s potrjeno okužbo z virusom HBV, odpornim na lamivudin, je treba razmisliti o uvedbi kombiniranega zdravljenja z entekavirjem in drugim protivirusnim zdravilom (ki si ne deli navzkrižne odpornosti ne z lamivudinom ne z entekavirjem) in takšnemu zdravljenju dati prednost pred monoterapijo z entekavirjem.

Že obstoječa odpornost virusa HBV proti lamivudinu je povezana z večjim tveganjem za kasnejši razvoj odpornosti proti entekavirju, ne glede na stopnjo bolezni jeter. Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je povečanje virusnega bremena lahko povezano z resnimi kliničnimi zapleti osnovne bolezni jeter. Pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je v prisotnosti okužbe z virusom HBV, ki je odporen proti lamivudinu, tako treba dati prednost zdravljenju z entekavirjem v kombinaciji z drugim protivirusnim zdravilom (ki si navzkrižne odpornosti ne deli niti z lamivudinom niti z entekavirjem) in ne monoterapiji z entekavirjem.

Pediatrična populacija: Pri pediatričnih bolnikih, ki so v izhodišču imeli vrednost HBV DNA $\geq 8,0$ log₁₀ i.e./ml, so opazili manjši delež virološkega odziva (HBV DNA < 50 i.e./ml) (glejte poglavje 5.1). Pri teh bolnikih se entekavir lahko uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za otroka (npr. razvoj odpornosti). Ker bodo nekateri pediatrični bolniki morda potrebovali dolgotrajno ali celo doživljenjsko zdravljenje kroničnega aktivnega hepatitisa B, je treba razmisliti o vplivu entekavirja na možnosti bodočega zdravljenja.

Bolniki s presajenimi jetri: Pri bolnikih s presajenimi jetri, ki se zdravijo s ciklosporinom ali takrolimusom, je treba pred začetkom zdravljenja z entekavirjem skrbno oceniti delovanje ledvic. Pri teh bolnikih je treba delovanje ledvic skrbno nadzirati tudi med zdravljenjem z entekavirjem (glejte poglavje 5.2).

Sočasna okužba z virusom hepatitisa C ali D: Podatki o učinkovitosti entekavirja pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa C ali D niso na voljo.

Bolniki s sočasno okužbo z virusoma humane imunskve pomanjkljivosti (HIV) in HBV, ki sočasno ne prejemajo protiretrovirusnega zdravljenja: Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusoma HIV in HBV, ki se sočasno niso zdravili z učinkovito obliko zdravljenja okužbe z virusom HIV, uporabe entekavirja niso ovrednotili. Pri z virusom HIV okuženih bolnikih, ki se niso zdravili z visoko aktivno obliko protiretrovirusnega zdravljenja (*highly active antiretroviral therapy* [režim HAART]), so pri zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa B z entekavirjem poročali o pojavu odpornosti virusa HIV (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusoma HIV in HBV, ki se ne zdravijo po režimu HAART, se entekavir torej ne sme uporabljati. Uporabe entekavirja za zdravljenje okužbe z virusom HIV niso proučevali, zato se ga za zdravljenje okužbe z virusom HIV ne priporoča.

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolniki s sočasno okužbo z virusoma HIV in HBV, ki sočasno prejemajo protiretrovirusno zdravljenje: Uporabo entekavirja so proučevali pri 68 odraslih bolnikih s sočasno okužbo z virusoma HIV/HBV, ki so se zdravili po režimu HAART, ki je vključeval lamivudin (glejte poglavje 5.1). Podatki o učinkovitosti entekavirja pri HBeAg negativnih bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV niso na voljo. Podatki pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom HIV z nizkim številom CD4 celic (< 200 celic/mm³) so omejeni.

Splošno: Bolnikom je treba pojasniti, da ni dokazov, da bi zdravljenje z entekavirjem zmanjšalo tveganje za prenos HBV na druge in da morajo zato še naprej skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Laktoza: To zdravilo vsebuje 120,5 mg laktoze monohidrata v enem 0,5 mg dnevnem odmerku. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Laktoza: To zdravilo vsebuje 241,0 mg laktoze monohidrata v enem 1 mg dnevnem odmerku. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker se entekavir v glavnem izloča preko ledvic (glejte poglavje 5.2), se pri sočasni uporabi katerega koli zdravila, ki zmanjšuje delovanje ledvic ali je kompetitor za aktivno tubulno sekrecijo, lahko povečajo serumske koncentracije obeh zdravil. Razen za lamivudin, adefovirdipivoksil in tenofoviridzoproksil fumarat učinki sočasnega zdravljenja z entekavirjem in zdravili, ki se izločajo preko ledvic ali vplivajo na delovanje ledvic, niso bili ovrednoteni. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z entekavirjem in omenjenimi zdravili, je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov.

Farmakokinetičnih interakcij med entekavirjem in lamivudinom, adefovirjem ali tenofovirjem niso opazili.

Entekavir ni substrat, induktor ali zaviralec encimov citokroma P450 (CYP450) (glejte poglavje 5.2). Pojav interakcij med entekavirjem in drugimi zdravili zaradi vpliva na CYP450 je malo verjeten.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi: Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, saj možna tveganja za razvoj ploda niso znana.

Nosečnost: Ni zadostnih podatkov o uporabi entekavirja pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Entekavir Krka ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Podatkov o vplivu entekavirja na prenos HBV z matere na novorojenca ni, zato je za preprečitev neonatalne okužbe s HBV treba izvesti ustrezne ukrepe.

Dojenje: Ni znano, ali se entekavir izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje entekavirja v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Entekavir Krka je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost: Toksikološke študije pri živalih, ki so prejemale entekavir, ne kažejo vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji lahko zmanjšajo omotica, utrujenost in somnolenca, ki so pogosti neželeni učinki.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter so bili najpogostejši neželeni učinki katere koli resnosti, za katere je obstajala vsaj možna povezava z entekavirjem: glavobol (9 %), utrujenost (6 %), omotica (4 %) in navzea (3 %). Med in po prekinitvi zdravljenja z entekavirjem so poročali tudi o poslabšanju hepatitisa (glejte poglavje 4.4 in c. *Opis nekaterih neželenih učinkov*).

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so bili ocenjeni na podlagi podatkov iz spremljanja zdravila po prihodu na trg in štirih kliničnih študij, v katerih je 1.720 bolnikov s kroničnim hepatitisom B in kompenzirano boleznijo jeter med dvojno slepim zdravljenjem, ki je trajalo do 107 tednov, prejelo entekavir (n = 862) ali lamivudin (n = 858) (glejte poglavje 5.1). V teh študijah so bili neželeni učinki primerljivi za entekavir v odmerku 0,5 mg na dan (679 HBeAg pozitivnih ali negativnih bolnikov, ki se še niso zdravili z nukleozidi, srednji čas zdravljenja je bil 53 tednov), entekavir v odmerku 1 mg na dan (183 bolnikov, neodzivnih na lamivudin, srednji čas zdravljenja je bil 69 tednov) in lamivudin.

Neželeni učinki, za katere je obstajala vsaj možna povezava z zdravljenjem z entekavirjem, so navedeni glede na organski sistem. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	redki: anafilaktoidna reakcija
<i>Psihiatrične motnje:</i>	pogosti: nespečnost
<i>Bolezni živčevja:</i>	pogosti: glavobol, omotica, somnolenca
<i>Bolezni prebavil:</i>	pogosti: bruhanje, driska, navzea, dispepsija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	pogosti: povečane vrednosti transaminaz
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	občasni: izpuščaj, alopecija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	pogosti: utrujenost

Poročali so tudi o primerih laktacidoze, pogosto v povezavi z dekompenzacijo jeter, drugimi resnimi zdravstvenimi stanji ali jemanjem drugih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje, daljše od 48 tednov: pri kontinuiranem zdravljenju z entekavirjem, ki je v povprečju trajalo 96 tednov, se dodatni učinki, povezani z varnostjo, niso pojavili.

c. Opis nekaterih neželenih učinkov

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: V kliničnih študijah pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, so bile pri 5 % bolnikov vrednosti ALT > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti, pri < 1 % bolnikov pa so bile vrednosti ALT > 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti in

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sočasno povečane tudi vrednosti skupnega bilirubina, ki so bile > 2-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti (ULN = *upper limit of normal*) in > 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti. Pri < 1 % bolnikov so bile koncentracije albumina < 2,5 g/dl, pri 2 % bolnikov vrednosti amilaze > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti, pri 11 % bolnikov vrednosti lipaze > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti in pri < 1 % bolnikov število trombocitov < 50.000/mm³.

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki se niso odzivali na zdravljenje z lamivudinom, so bile pri 4 % bolnikov vrednosti ALT > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti. Pri < 1 % bolnikov so bile vrednosti ALT > 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti in sočasno povečane tudi vrednosti skupnega bilirubina, ki so bile > 2-krat večje od ULN in > 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti. Pri 2 % bolnikov so bile vrednosti amilaze > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti, pri 18 % bolnikov vrednosti lipaze > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti in pri < 1 % bolnikov število trombocitov < 50.000/mm³.

Poslabšanja med zdravljenjem: V študijah pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, so se vrednosti ALT med zdravljenjem povečale za > 10-krat od ULN in > 2-krat od izhodiščnih vrednosti pri 2 % bolnikov, ki so se zdravili z entekavirjem in 4 % bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom. V študijah pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, so se vrednosti ALT med zdravljenjem povečale za > 10-krat od ULN in > 2-krat od izhodiščnih vrednosti pri 2 % bolnikov, ki so se zdravili z entekavirjem in 11 % bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem, so se poslabšanja med zdravljenjem pojavila v povprečju po 4–5 tednih zdravljenja in so običajno pri nadaljevanju zdravljenja izzvenela. V večini primerov so bila povezana z $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ zmanjšanjem virusnega bremena, kar se je zgodilo pred ali sočasno s povečanjem vrednosti ALT. Med zdravljenjem priporočamo občasno nadziranje delovanja jeter.

Poslabšanja po prekinitvi zdravljenja: Po prekinitvi protivirusnega zdravljenja hepatitisa B, tudi zdravljenja z entekavirjem, so poročali o pojavu akutnih poslabšanj hepatitisa (glejte poglavje 4.4). V študijah pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, so se med spremljanjem po zdravljenju vrednosti ALT povečale (za > 10-krat od ULN in > 2-krat od referenčne vrednosti [najmanjše ob izhodišču ali zadnje, izmerjene ob prekinitvi zdravljenja]) pri 6 % bolnikov, ki so se zdravili z entekavirjem in 10 % bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem in se pred tem še niso zdravili z nukleozidi, je bil srednji čas do pojava povišanja vrednosti ALT 23–24 tednov. 86 % (24/28) povišanj vrednosti ALT se je pojavilo pri HBeAg negativnih bolnikih. V študijah pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, so po prekinitvi zdravljenja spremljali le manjše število bolnikov. V obdobju spremljanja po zdravljenju so se vrednosti ALT povečale pri 11 % bolnikov, ki so se zdravili z entekavirjem in pri nobenem od bolnikov, ki so se zdravili z lamivudinom.

Med kliničnimi preskušnji so zdravljenje z entekavirjem prekinili, če je bil pri bolnikih dosežen vnaprej določen odziv. Če se zdravljenje prekine ne glede na odziv na zdravljenje, je odstotek nihanja vrednosti ALT po zdravljenju lahko večji.

d. Pediatrična populacija

Varnost entekavirja pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 18 let, temelji na podatkih dveh kliničnih preskušanj, in sicer enem farmakokinetičnem preskušanju 2. faze (študija 028) in enem preskušanju 3. faze (študija 189) pri bolnikih s kronično okužbo s HBV. Iz teh preskušanj so na voljo podatki o 99-tedenskem (mediana vrednost) trajanju zdravljenja z entekavirjem pri 195 HBeAg pozitivnih bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z nukleozidi. Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem, so bili neželeni učinki skladni z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih preskušanjih entekavirja pri odraslih (glejte a. Povzetek varnostnega profila in poglavje 5.1) z naslednjo izjemo pri pediatričnih bolnikih:

- zelo pogosti neželeni učinki: nevtropenija.

e. Druge posebne skupine bolnikov

PI_Text007980_2	- Updated:	Page 8 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izkušnje pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter: pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter je bil profil varnosti entekavirja ovrednoten z randomizirano, odprto, primerjalno študijo, v kateri so bolniki prejeli entekavir v odmerku 1 mg/dan (n = 102) ali adefovirdipivoksil v odmerku 10 mg/dan (n = 89) (študija 048). Poleg neželenih učinkov, ki so navedeni v poglavju *b. Tabelarični seznam neželenih učinkov*, so pri bolnikih, ki so se 48 tednov zdravili z entekavirjem, poročali še o enem dodatnem neželenem učinku [zmanjšanje vrednosti bikarbonata v krvi (2 %)]. Kumulativni delež smrtnih izidov med študijo je bil 23-odstoten (23/102), vzrok smrti pa je bil v tej skupini bolnikov pričakovano običajno povezan z jetri. Kumulativni delež pojavnosti hepatocelularnega karcinoma (HCC) med študijo je znašal 12 % (12/102). Resni neželeni učinki so bili običajno povezani z jetri, njihova kumulativna pogostnost med študijo pa je bila 69-odstotna. Pri bolnikih z visoko izhodiščno oceno po CTP lestvici je bilo tveganje za pojav resnih neželenih učinkov večje (glejte poglavje 4.4).

Odstopanja od normalnih vrednosti laboratorijskih preiskav: med 48-tedenskim zdravljenjem pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli entekavir, niso poročali o zvišanju vrednosti ALT, ki bi bile več kot 10-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti (ULN = *upper limit of normal*) in sočasno več kot 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti. Pri 1 % bolnikov so bile vrednosti ALT > 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti in sočasno povečane tudi vrednosti skupnega bilirubina, ki so bile > 2-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti in > 2-krat večje od izhodiščnih vrednosti. Pri 30 % bolnikov so bile koncentracije albumina < 2,5 g/dl. Pri 10 % bolnikov so bile vrednosti lipaze > 3-krat večje od izhodiščnih vrednosti, število trombocitov pa je bilo pri 20 % bolnikov < 50.000/mm³.

Izkušnje pri bolnikih s sočasno okužbo s HIV: Pri omejenem številu bolnikov s sočasno okužbo s HIV in HBV, ki so se med protiretrovirusnem zdravljenju po režimu HAART (*highly active antiretroviral therapy*) zdravili tudi z lamivudinom, je bil varnostni profil entekavirja podoben kot pri bolnikih, okuženih le s HBV (glejte poglavje 4.4).

Spol/starost: Varnostni profil entekavirja se glede na spol (≈ 25 % žensk v kliničnih preskušanjih) ali starost (≈ 5 % bolnikov, starejših od 65 let) očitneje ne razlikuje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o primerih prevelikega odmerjanja pri bolnikih je malo. Pri zdravih osebah, ki so do 14 dni prejemale odmerke do 20 mg/dan in enkratne odmerke do 40 mg, se nepričakovani neželeni učinki niso pojavili. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika nadzirati glede pojava toksičnosti in po potrebi uvesti standardno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

PI_Text007980_2	- Updated:	Page 9 of 22
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze

Oznaka ATC: J05AF10

Mehanizem delovanja: Entekavir je nukleozidni analog gvanozina, ki deluje proti polimerazi HBV in se učinkovito fosforilizira v aktivno trifosfatno (TP) obliko, katere znotrajcelični razpolovni čas je 15 ur. Entekavir trifosfat s kompeticijo z naravnim substratom deoksigvanozin trifosfatom funkcionalno zavira 3 aktivnosti virusne polimeraze: (1) prileganje (*priming*) polimeraze HBV, (2) reverzno transkripcijo negativne verige DNA iz pregenomske informacijske (*messenger*) RNA in (3) sintezo pozitivne verige DNA HBV. Ki entekavir trifosfata za HBV DNA polimerazo je 0,0012 μM . Entekavir trifosfat je šibek zaviralec celičnih DNA polimeraz α , β in δ z vrednostmi K_i od 18 do 40 μM . Pri visoki izpostavljenosti entekavir ni imel pomembnih škodljivih vplivov na γ polimerazo ali sintezo mitohondrijske DNA HepG2 celic ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Protivirusna aktivnost: Pri transfekciji humanih HepG2 celic z divjim tipom HBV entekavir zavira sintezo HBV DNA (50 % zmanjšanje, EC_{50}) pri koncentraciji 0,004 μM . Srednja vrednost EC_{50} entekavirja proti LVDr HBV (rtL180M in rtM204V) je bila 0,026 μM (razpon 0,010–0,059 μM). Rekombinantni virusi s substitucijami, povezanimi z odpornostjo na adefovir, bodisi rtN236T bodisi rtA181V, so ostali popolnoma občutljivi za entekavir.

Analize zaviralnega delovanja entekavirja proti vrsti laboratorijskih in kliničnih izolatov virusa HIV-1 so pri različnih celičnih in testnih pogojih pokazale, da se vrednosti EC_{50} gibljejo v razponu od 0,026 do $> 10 \mu\text{M}$. Pri testiranju manjših količin virusa so poročali o nižjih vrednostih EC_{50} . Na celičnih kulturah je entekavir pri mikromolarnih koncentracijah povzročil selekcijo substitucije M184I, kar potrjuje tendenco zaviralnega delovanja pri visokih koncentracijah entekavirja. Variante virusa HIV s substitucijo M184V so izgubile občutljivost za entekavir (glejte poglavje 4.4).

Pri testih kombinacije proti HBV na celičnih kulturah abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir ali zidovudin v širokem razponu koncentracij niso imeli antagonističnega vpliva na delovanje entekavirja proti HBV. Pri testih proti HIV entekavir pri mikromolarnih koncentracijah na celičnih kulturah ni imel antagonističnega vpliva na delovanje teh šestih nukleozidnih in nukleotidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NRTI-jev) ali emtricitabina proti HIV.

Odpornost na celičnih kulturah: V primerjavi z divjim tipom HBV so LVDr virusi z rtM204V in rtL180M substitucijami v reverzni transkriptazi 8-krat manj občutljivi za entekavir. Vgraditev dodatnih aminokislin s substitucijami rtT184, rtS202 ali rtM250, ki so povezane z odpornostjo proti entekavirju (ETVr), zmanjša občutljivost za entekavir na celičnih kulturah. Substitucije, ki so jih opazili pri kliničnih izolatih (rtT184A, C, F, G, I, L, M ali S; rtS202 C, G ali I; in/ali rtM250I, L ali V), v primerjavi z divjim tipom virusa še dodatno zmanjšajo občutljivost za entekavir za 16- do 741-krat. Pri protti lamivudinu odpornih sevih s prisotnostjo rtL180M in rtM204V v kombinaciji z aminokislinsko substitucijo rtA181C je bila fenotipska občutljivost za entekavir manjša za 16- do 122-krat. Substitucije na ostankih rtT184, rtS202 in rtM250, ki so povezane z odpornostjo proti entekavirju (ETVr), imajo le zmeren učinek na občutljivost za entekavir in jih v odsotnosti substitucij, ki so povezane z odpornostjo na lamivudin (LVDr), v več kot 1000 vzorcih bolnikov, vzeti v določenih zaporedjih, niso opazili. Odpornost se razvije zaradi zmanjšane vezave inhibitorjev na spremenjeno reverzno transkriptazo HBV, odporen HBV pa ima tudi zmanjšano sposobnost replikacije v celični kulturi.

Klinične izkušnje: Dokaz koristi temelji na histološkem, virološkem, biokemičnem in serološkem odzivu po 48-tedenskem zdravljenju v aktivno nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri 1.633 odraslih

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

s kronično okužbo z virusom hepatitisa B, dokazi replikacije virusa in s kompenzirano boleznijo jeter. Varnost in učinkovitost entekavirja so vrednotili tudi v aktivno nadzorovanem kliničnem preskušanju, izvedenem pri 191 bolnikih, ki so bili okuženi z virusom HBV in so imeli dekompenzirano bolezen jeter, ter v kliničnem preskušanju pri 68 bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusom HBV in virusom HIV.

V študijah pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter, je bilo izboljšanje histološke slike definirano kot zmanjšanje stopnje vnetja in nekroze po Knodell-u ("*Knodell necro-inflammatory score*") za 2 ali več točk od izhodiščne vrednosti in brez poslabšanja stopnje fibroze po Knodell-u ("*Knodell Fibrosis Score*"). Pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču stopnjo fibroze po Knodell-u 4 (ciroza), so bili odzivi primerljivi s celotnim odzivom glede na vsa merila učinkovitosti (vsi bolniki so imeli kompenzirano bolezen jeter). Visoke izhodiščne vrednosti stopnje vnetja in nekroze po Knodell-u (> 10) so bile pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, povezane z večjim izboljšanjem histološke slike. Pri HBeAg pozitivnih bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, so bile izhodiščne vrednosti ALT \geq 2-krat ULN in izhodiščne vrednosti HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ kopij/ml povezane z višjim odstotkom virusnega odziva (HBV DNA < 400 kopij/ml v 48. tednu). Ne glede na značilnosti v izhodišču je pri večini bolnikov prišlo do histološkega in virološkega odziva na zdravljenje.

Izkušnje pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter, ki se še niso zdravili z nukleozidi:

Rezultati 48-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih študij, ki so primerjale entekavir (ETV) z lamivudinom (LVD) pri HBeAg pozitivnih (022) in HBeAg negativnih (027) bolnikih, so predstavljeni v tabeli.

	Brez predhodnega zdravljenja z nukleozidi			
	HBeAg pozitivni (študija 022)		HBeAg negativni (študija 027)	
	ETV 0,5 mg enkrat na dan	LVD 100 mg enkrat na dan	ETV 0,5 mg enkrat na dan	LVD 100 mg enkrat na dan
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Izboljšanje histološke slike ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Izboljšanje stopnje fibroze po Ishak-u (<i>Ishak fibrosis score</i>)	39 %	35 %	36 %	38 %
Poslabšanje stopnje fibroze po Ishak-u	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Zmanjšanje virusnega bremena (\log_{10} kopij/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedokazljivost HBV DNA (< 300 kopij/ml s PCR) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalizacija ALT (\leq 1-krat ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
Sterokonverzija HBeAg	21 %	18 %		

* p vrednost v primerjavi z lamivudinom $< 0,05$

^a bolniki z ovrednoteno histološko sliko v izhodišču (stopnja vnetja in nekroze po Knodell-u v izhodišču ≥ 2)

^b primarni opazovani dogodek

^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopij/ml)

Izkušnje pri bolnikih s kompenzirano boleznijo jeter, neodzivnih na lamivudin:

PI_Text007980_2	- Updated:	Page 11 of 22
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V randomizirano dvojno slepo študijo so bili vključeni HBeAg pozitivni, na lamivudin neodzivni bolniki (026). Ob izhodišču so bile LVDr mutacije prisotne pri 85 % bolnikov. Bolniki so do vključitve v študijo prejeli lamivudin, nato pa so bodisi začeli jemati entekavir v odmerku 1 mg na dan (brez obdobja prekinitve jemanja lamivudina in brez obdobja sočasnega jemanja z lamivudinom) (n = 141) ali pa nadaljevali z jemanjem lamivudina v odmerku 100 mg enkrat na dan (n = 145). Rezultati v 48. tednu so predstavljeni v tabeli.

	Neodzivnost na lamivudin	
	HBeAg pozitivni (študija 026)	
	ETV 1,0 mg enkrat na dan	LVD 100 mg enkrat na dan
n	124 ^a	116 ^a
Izboljšanje histološke slike ^b	55 %*	28 %
Izboljšanje stopnje fibroze po Ishak-u	34 %*	16 %
Poslabšanje stopnje fibroze po Ishak-u	11 %	26 %
n	141	145
Zmanjšanje virusnega bremena (log ₁₀ kopij/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Nedokazljivost HBV DNA (< 300 kopij/ml s PCR) ^c	19 %*	1 %
Normalizacija ALT (≤ 1-krat ULN)	61 %*	15 %
Sterokonverzija HBeAg	8 %	3 %

* p vrednost v primerjavi z lamivudinom < 0,05

^a bolniki z ovrednoteno histološko sliko v izhodišču (stopnja vnetja in nekroze po Knodell-u v izhodišču ≥ 2)

^b primarni opazovani dogodek

^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopij/ml)

Rezultati zdravljenja, ki je trajalo nad 48 tednov:

Zdravljenje je bilo prekinjeno, ko so bili doseženi vnaprej določeni kriteriji odziva, bodisi v 48. tednu bodisi med drugim letom zdravljenja. Kriteriji odziva so bili zavrtje virusa HBV (HBV DNA < 0,7 MEq/ml z metodo bDNA) in izginotje HBeAg (pri HBeAg pozitivnih bolnikih) ali vrednosti ALT < 1,25-krat ULN (pri HBeAg negativnih bolnikih). Bolnike, pri katerih je bil dosežen odziv, so spremljali še dodatnih 24 tednov po zdravljenju. Pri bolnikih, pri katerih so bili izpolnjeni virološki kriteriji odziva, serološki ali biokemični pa ne, se je nadaljevalo slepo zdravljenje. Bolnikom brez virološkega odziva je bilo predlagano alternativno zdravljenje.

Brez predhodnega zdravljenja z nukleozidi:

HBeAg pozitivni (študija 022): pri zdravljenju z entekavirjem do 96 tednov (n = 354) so bili kumulativni odstotki odziva naslednji: 80 % za HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR), 87 % za normalizacijo vrednosti ALT, 31 % za serokonverzijo HBeAg in 2 % za serokonverzijo HBsAg (5 % za izginotje HBsAg). Pri zdravljenju z lamivudinom (n = 355) so bili kumulativni odstotki odziva naslednji: 39 % za HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR), 79 % za normalizacijo vrednosti ALT, 26 % za serokonverzijo HBeAg in 2 % za serokonverzijo HBsAg (3 % za izginotje HBsAg).

Pri zdravljenju, ki je trajalo dlje kot 52 tednov (v povprečju 96 tednov), je ob zaključku zdravljenja 81 % od 243 z entekavirjem zdravljenih bolnikov in 39 % od 164 z lamivudinom zdravljenih bolnikov imelo HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR), normalne vrednosti ALT (≤ 1-krat ULN) pa 79 % z entekavirjem zdravljenih in 68 % z lamivudinom zdravljenih bolnikov.

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

HBeAg negativni (študija 027): pri zdravljenju z entekavirjem do 96 tednov (n = 325) so bili kumulativni odstotki odziva naslednji: 94 % za HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR) in 89 % za normalizacijo vrednosti ALT, pri zdravljenju z lamivudinom (n = 313) pa 77 % za HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR) in 84 % za normalizacijo vrednosti ALT.

Pri zdravljenju, ki je trajalo dlje kot 52 tednov (v povprečju 96 tednov), je 96 % od 26 z entekavirjem zdravljenih bolnikov in 64 % od 28 z lamivudinom zdravljenih bolnikov ob koncu zdravljenja imelo HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR). Ob koncu zdravljenja je 27 % z entekavirjem zdravljenih in 21 % z lamivudinom zdravljenih bolnikov imelo normalne vrednosti ALT (\leq 1-krat ULN).

Pri bolnikih, ki so dosegli po protokolu definirane kriterije odziva, se je med 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju v študiji 022 odziv ohranil pri 75 % (83/111) bolnikov, ki so se odzvali na entekavir in 73 % (68/93) bolnikov, ki so se odzvali na lamivudin. V študiji 027 se je odziv ohranil pri 46 % (131/286) bolnikov, ki so se odzvali na entekavir in 31 % (79/253) bolnikov, ki so se odzvali na lamivudin. Pri 48-tedenskem spremljanju po zdravljenju se je pri znatnem številu HBeAg negativnih bolnikov odziv izgubil.

Rezultati biopsije jeter: 57 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z nukleozidi, iz ključnih študij 022 (HBeAg pozitivni) in 027 (HBeAg negativni), je bilo vključenih v dolgotrajno obnovljeno študijo (*rollover study*). Pri teh bolnikih so vrednotili vpliv dolgotrajnega zdravljenja na histološke izvide jeter. V ključnih študijah so bolniki prejeli entekavir v odmerku 0,5 mg na dan (srednji čas izpostavljenosti 85 tednov), v obnovljeni študiji pa 1 mg na dan (srednji čas izpostavljenosti 177 tednov). V začetku obnovljene študije je 51 bolnikov prejelo tudi lamivudin (srednji čas trajanja 29 tednov). Izboljšanje histološke slike po prejšnji definiciji (glejte zgoraj) je bilo ugotovljeno pri 55/57 bolnikov (96 %), zmanjšanje indeksa fibroze po Ishak-u za \geq 1-točko pa pri 50/57 bolnikov (88 %). Pri bolnikih z izhodiščnim indeksom fibroze po Ishak-u \geq 2 so zmanjšanje indeksa fibroze za \geq 2-točki ugotovili pri 25/43 bolnikov (58 %). Pri vseh bolnikih (10/10) z napredovalo fibrozo ali cirozo v izhodišču (indeks fibroze po Ishak-u 4, 5 ali 6) se je indeks fibroze zmanjšal za \geq 1 točko (srednje zmanjšanje vrednosti indeksa za 1,5 točke). Po dolgotrajnem zdravljenju so imeli vsi bolniki v času biopsije vrednost HBV DNA < 300 kopij/ml. 49/57 bolnikov (86 %) je imelo vrednost serumske ALT \leq 1-krat ULN. Vseh 57 bolnikov je ostalo pozitivnih na HBsAg.

Neodzivnost na lamivudin:

HBeAg pozitivni (študija 026): pri zdravljenju z entekavirjem do 96 tednov (n = 141) so bili kumulativni odstotki odziva naslednji: 30 % za HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR) in 85 % za normalizacijo vrednosti ALT ter 17 % za serokonverzijo HBeAg.

Pri zdravljenju z entekavirjem, ki je trajalo dlje kot 52 tednov (v povprečju 96 tednov), je ob koncu zdravljenja 40 % od 77 bolnikov imelo HBV DNA < 300 kopij/ml (s PCR) in 81 % normalne vrednosti ALT (\leq 1-krat ULN).

Starost/spol:

Glede na spol (\approx 25 % žensk v kliničnih preskušanjih) ali starost (\approx 5 % bolnikov, starejših od 65 let) se učinkovitost entekavirja očitneje ne razlikuje.

Študija dolgoročnega spremljanja

Študija 080 je bila randomizirana, opazovalna, odprta študija 4. faze, ki je vrednotila dolgoročno tveganja zdravljenja z entekavirjem (ETV, n=6.216) ali z drugim standardnim zdravljenjem okužbe s HBV z nukleozidi (kisliniskimi) (ne-ETV) (n=6.162) v trajanju do 10 let pri osebah s kronično okužbo s HBV (kronični hepatitis B). Glavni klinični izidi, ovrednoteni v študiji, so bile celokupne maligne neoplazme (sestavljene dogodek iz HCC in ne-HCC malignih neoplazem), napredovanje bolezni jeter, povezane s HBV, ne-HCC maligne neoplazme, HCC in smrtni izidi, vključno s smrtjo zaradi prizadetosti jeter. V tej študiji uporaba ETV ni bila povezana z večjim tveganjem za razvoj malignih neoplazem v primerjavi z uporabo ne-ETV, kar je bilo ovrednoteno tako s sestavljenim opazovanim dogodkom vseh malignih neoplazem (ETV n=331, ne-ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]) kot z opazovanim dogodkom posamezne ne-HCC maligne neoplazme (ETV n=95, ne-ETV n=81; HR=1,1

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

[0,82-1,5]). Poročani dogodki o napredovanju s HBV povezane bolezni jeter in HCC so bili v obeh skupinah (ETV in ne-ETV) primerljivi. Najpogosteje sporočena maligna novotvorba v obeh skupinah (ETV in ne-ETV) je bil HCC, sledile pa so mu maligne novotvorbe prebavil.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter: v študiji 048 je 191 HBeAg pozitivnih ali negativnih bolnikov s kronično okužbo z virusom HBV in z znaki dekompenzacije jeter, opredeljene z oceno 7 ali večjo po CTP lestvici, prejemale entekavir v odmerku 1 mg enkrat na dan ali adefovirdipivoksil v odmerku 10 mg enkrat na dan. Bolniki se zaradi okužbe z virusom HBV predhodno še niso ali pa so se zdravili (vendar pa ne z entekavirjem, adefovirdipivoksilom ali tenofoviridizoproksil fumaratom). V izhodišču je srednja vrednost ocene po CTP lestvici znašala 8,59, 26 % bolnikov pa je po tej isti lestvici spadalo v skupino C. Srednja vrednost ocene po MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) točkovanju je v izhodišču znašala 16,23. Srednja vrednost HBV DNA (s PCR) v izhodišču je bila 7,83 log₁₀ kopij/ml, srednja vrednost ALT v serumu pa 100 enot/l. V izhodišču je bilo 54 % bolnikov HBeAg pozitivnih in 35 % bolnikov je v izhodišču imelo substitucije LVDr. Pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, to je srednji spremembi vrednosti HBV DNA (s PCR) v serumu v 24. tednu, se je entekavir izkazal za boljšega od adefovirdipivoksila. Rezultati izbranih opazovanih dogodkov v študiji v 24. in 48. tednu so prikazani v tabeli.

	24. teden		48. teden	
	ETV 1 mg enkrat na dan	adefovir- dipivoksil 10 mg enkrat na dan	ETV 1 mg enkrat na dan	adefovir- dipivoksil 10 mg enkrat na dan
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Delež nedokazljivih (< 300 kopij/ml) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Srednja sprememba od izhodišča (log ₁₀ kopij/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilna ali izboljšana ocena po lestvici CTP ^{b,d}	66 %	71 %	61 %	67 %
Ocena po MELD točkovanju srednja sprememba od izhodišča ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Izginotje HBsAg ^b	1 %	0	5 %	0
Normalizacija vrednosti: ^f				
ALT (≤ 1-krat ULN) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 63 %*	33/71 (46 %)
albumina (≥ 1-krat LLN) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
bilirubina (≤ 1-krat ULN) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
protrombinskega časa (≤ 1-krat ULN) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^a Roche COBAS Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopij/ml).

^b NC = F (bolnik, pri katerem študija ni bila dokončana = neuspešno zdravljenje). Zdravljenje, ki je bilo zaradi kateregakoli vzroka prekinjeno pred tednom, v katerem je bila izvedena analiza, je obravnavano kot neuspešno (npr. HBV DNA ≥ 300 kopij/ml). Vzroki za predčasno prekinitev zdravljenja so lahko smrt, pomanjkanje učinkovitosti, neželeni učinki, nesodelovanje bolnika, onemogočeno spremljanje bolnika ipd.

^c NC = M (bolnik, pri katerem študija ni bila dokončana = manjkajoči podatek).

^d Opredeljeno kot zmanjšanje ali brez spremembe vrednosti ocene po lestvici CTP od izhodišča.

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

^e Izhodiščna srednja vrednost ocene po MELD točkovanju je za ETV znašala 17,1, za adefovirdipivoksil pa 15,3.

^f Imenovalci so bolniki z nenormalnimi vrednostmi v izhodišču.

*p < 0,05

ULN = zgornja meja normalne vrednosti, LLN = spodnja meja normalne vrednosti.

Čas do pojava hepatocelularnega karcinoma ali nastopa smrti (kar koli je nastopilo prej) je bil v obeh skupinah zdravljenja podoben. Pri bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem, je bil kumulativni delež smrtnih izidov med študijo 23-odstoten (23/102), pri bolnikih, ki so se zdravili z adefovirdipivoksilom pa 33-odstoten (29/89). Pri bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem, je bil kumulativni delež pojavnosti hepatocelularnega karcinoma med študijo 12-odstoten (12/102), pri bolnikih, ki so se zdravili z adefovirdipivoksilom pa 20-odstoten (18/89).

Pri bolnikih s substitucijami LVDr v izhodišču je bila vrednost HBV DNA < 300 kopij/ml v 24. tednu dosežena pri 44 % bolnikov, ki so se zdravili z entekavirjem, in 20 % bolnikov, ki so se zdravili z adefovirjem. V 48. tednu je bila vrednost HBV DNA < 300 kopij/ml dosežena pri 50 % bolnikov, ki so se zdravili z entekavirjem, in 17 % bolnikov, ki so se zdravili z adefovirjem.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV/HBV, ki se sočasno zdravijo po režimu HAART: V študijo 038 je bilo vključenih 67 HBeAg pozitivnih bolnikov in 1 HBeAg negativen bolnik. Vsi vključeni bolniki so bili sočasno okuženi s HIV. Bolniki so imeli stabilno nadzorovano breme HIV (HIV RNA < 400 kopij/ml) s ponovitvijo HBV viremije pri HAART režimu zdravljenja, ki je vključeval lamivudin. HAART režim ni vključeval emtricitabina ali tenofovir dizoproksil fumarata. Ob izhodišču so se z entekavirjem zdravljeni bolniki predhodno zdravili z lamivudinom v povprečju 4,8 let. Srednja vrednost števila celic CD4 je bila 494 celic/mm³ (le pri 5 osebah je bilo število celic CD4 < 200 celic/mm³). Bolniki so nadaljevali z režimom zdravljenja z lamivudinom. Predpisali so jim še bodisi entekavir v odmerku 1 mg enkrat na dan (n = 51) bodisi placebo (n = 17) za obdobje 24 tednov, nato pa so še dodatnih 24 tednov vsi prejeli entekavir. V 24. tednu je bilo zmanjšanje virusnega bremena HBV znatno večje pri entekavirju (-3,65 v primerjavi s povečanjem za 0,11 log₁₀ kopij/ml). Pri bolnikih, ki so od začetka prejeli entekavir, so se vrednosti HBV DNA v 48. tednu zmanjšale za -4,20 log₁₀ kopij/ml, vrednosti ALT pa normalizirale pri 37 % bolnikov, ki so imeli nenormalne izhodiščne vrednosti ALT. Pri nobenem bolniku ni bila dosežena serokonverzija HBeAg.

Bolniki s sočasno okužbo s HIV/HBV, ki se sočasno ne zdravijo po režimu HAART: Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusoma HIV in HBV, ki se sočasno niso zdravili z učinkovito obliko zdravljenja okužbe z virusom HIV, uporabe entekavirja niso ovrednotili. Pri bolnikih s sočasno okužbo z virusoma HIV in HBV, ki so se zdravili samo z entekavirjem, brez zdravljenja po režimu HAART, so poročali o zmanjšanju vrednosti HIV RNA. Pri nekaterih bolnikih so poročali o selekciji variante M184V virusa HIV, kar lahko vpliva na izbor režima HAART za prihodnje zdravljenje. V takšnih okoliščinah se entekavirja zaradi možnega razvoja odpornosti virusa HIV torej ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s presajenimi jetri: Varnost in učinkovitost entekavirja v odmerku 1 mg enkrat na dan so vrednotili v eno-skupinski študiji pri 65 bolnikih s presajenimi jetri, pri katerih so presaditev opravili zaradi zapletov kronične okužbe z virusom HBV in so imeli v času presaditve vrednost HBV DNA < 172 i.e./ml (približno 1.000 kopij/ml). Študijsko populacijo je sestavljalo 82 % bolnikov moškega spola, 39 % bolnikov kavkazijskega in 37 % bolnikov azijskega porekla. Povprečna starost bolnikov v študiji je bila 49 let. 89 % bolnikov je v času presaditve imelo HBeAg negativno bolezen. Od 61 bolnikov, ki so bili primerni za vrednotenje učinkovitosti (z entekavirjem so se zdravili vsaj 1 mesec), je 60 bolnikov prejelo tudi imunoglobuline proti virusu hepatitisa B (HBIG), kot del profilaktičnega zdravljenja po presaditvi jeter. Zdravljenje s HBIG je pri 49 od 60 bolnikov trajalo dlje kot 6 mesecev. V 72. tednu po presaditvi pri nobenem od 55 opazovanih primerov niso zasledili virološke ponovitve HBV [opredeljena z vrednostjo HBV DNA ≥ 50 i.e./ml (približno 300 kopij/ml)] in pri ostalih 6 bolnikih niso poročali o virološki ponovitvi v času njihovega spremljanja. Vseh 61 bolnikov je bilo po presaditvi HBsAg negativnih, 2 bolnika sta kasneje sicer postala HBsAg pozitivna, vendar pa so

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vrednosti HBV DNA pri njiju kljub temu ostale nedokazljive (< 6 i.e./ml). Neželeni učinki v tej študiji so po pogostnosti in vrsti ustrezali pričakovanim neželenim učinkom pri bolnikih s presajenimi jetri ter znanemu profilu varnosti entekavirja.

Pediatrična populacija: Študija 189, je študija učinkovitosti in varnosti entekavirja pri 180 z nukleozidi predhodno še nezdravljenimi otroci in mladostniki, starimi od 2 do < 18 let, s HBeAg pozitivno kronično okužbo z virusom hepatitisa B, kompenzirano boleznijo jeter in povečano vrednostjo ALT. Bolnike so randomizirali (2:1) na slepo zdravljenje z entekavirjem v odmerku 0,015 mg/kg do največ 0,5 mg/dan (N = 120) ali placebo (N = 60). Randomizacija je bila razslojena po starostnih skupinah (2 do 6 let, > 6 do 12 let in > 12 do < 18 let). Demografske značilnosti in lastnosti HBV bolezni so bile v izhodišču med obema skupinama zdravljenja in starostnimi skupinami primerljive. Ob vstopu v študijo je povprečna vrednost HBV DNA za celotno študijsko populacijo znašala 8,1 log₁₀ i.e./ml, povprečna vrednost ALT pa 103 e./l. Rezultati glavnih opazovanih dogodkov učinkovitosti v 48. in 96. tednu so prikazani v tabeli v nadaljevanju.

	Entekavir		Placebo*
	48. teden	96. teden	48. teden
n	120	120	60
HBV DNA < 50 i.e./ml in serokonverzija HBeAg ^a	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNA < 50 i.e./ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3, %
Serokonverzija HBeAg ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
Normalizacija ALT ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 i.e./ml ^a			
izhodiščna HBV DNA < 8 log ₁₀ i.e./ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
izhodiščna HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ i.e./ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^a NC = F (bolnik, pri katerem študija ni bila dokončana = neuspešno zdravljenje)

* Bolniki, randomizirani na placebo, ki niso dosegli serokonverzije Hbe do 48. tedna, so v drugem letu študije prešli na odprto zdravljenje z entekavirjem, zato so randomizirani primerjalni podatki na voljo le do 48. tedna.

Ocena odpornosti pri pediatrični populaciji temelji na podatkih iz dveh kliničnih preskušanj (028 in 189) pri pediatričnih bolnikih s HBeAg pozitivno kronično okužbo s HBV, ki se predhodno še niso zdravili z nukleozidi. Iz teh dveh preskušanj so na voljo podatki o odpornosti pri 183 bolnikih, ki so jih zdravili in nadzirali v 1. letu, in 180 bolnikih, ki so jih zdravili in nadzirali v 2. letu. Genotipska vrednotenja so bila izvedena pri vseh bolnikih z razpoložljivimi vzorci, pri katerih je do 96. tedna prišlo do povečanja virusnega bremena (*virologic breakthrough*), ali so imeli v 48. tednu ali 96. tednu vrednost HBV DNA ≥ 50 i.e./ml. Med 2. letom so genotipsko odpornost proti ETV odkrili pri 2 bolnikih (1,1 % kumulativne verjetnosti za odpornost do 2. leta).

Klinična odpornost pri odraslih: V kliničnih preskušanjih so spremljali odpornost pri bolnikih, ki so se v začetku zdravili z entekavirjem 0,5 mg (bolniki, ki se še niso zdravili z nukleozidi) ali 1 mg (bolniki, neodzivni na lamivudin) in so jim v času zdravljenja v 24. tednu ali kasneje s PCR določili HBV DNA.

Po 240 tednih zdravljenja v študijah pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, so genotipske dokaze za ETVr substitucije na rtT184, rtS202 ali rtM250 odkrili pri 3 bolnikih, ki so se zdravili z entekavirjem. Pri dveh od teh 3 bolnikov je prišlo do povečanja virusnega bremena (glejte tabelo). Te substitucije so opazili le ob prisotnosti substitucij LVDr (rtM204V in rtL180M).

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pojav genotipske odpornosti proti entekavirju tekom 5 let v študijah pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi					
	1. leto	2. leto	3. leto ^a	4. leto ^a	5. leto ^a
Bolniki, ki so bili zdravljeni in pri katerih so spremljali razvoj odpornosti ^b	663	278	149	121	108
Bolniki v določenem letu:					
- s pojavom genotipske ETVr ^c	1	1	1	0	0
- z genotipsko ETVr ^c s povečanjem virusnega bremena ^d	1	0	1	0	0
Skupna verjetnost:					
- pojava genotipske ETVr ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotipske ETVr ^c s povečanjem virusnega bremena ^d	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^aRezultati odražajo zdravljenje z 1 mg entekavirja pri 147 od 149 bolnikov v 3. letu in pri vseh bolnikih v 4. in 5. letu ter kombinirano zdravljenje z entekavirjem in lamivudinom (čemur je sledilo dolgotrajno zdravljenje z entekavirjem) z mediano 20 tednov pri 130 od 149 bolnikov v 3. letu ter 1 tedna pri 1 od 121 bolnikov v 4. letu v nadaljnji študiji.

^bVključuje bolnike z vsaj eno določitvijo HBV DNA s PCR, v 24. tednu zdravljenja ali kasneje do 58. tedna (1. leto), med 58. tednom in 102. tednom (2. leto), med 102. tednom in 156. tednom (3. leto), med 156. tednom in 204. tednom (4. leto) ali med 204. tednom in 252. tednom (5. leto).

^cBolniki imajo tudi substitucije LVDr.

^d $\geq 1 \log_{10}$ povečanje nad najnižjo vrednostjo HBV DNA, določene s PCR, potrjeno z zaporednimi meritvami ali ob koncu časovnega okvira.

Substitucije ETVr (poleg LVDr substitucij rtM204V/I \pm rtL180M) so na začetku zdravljenja opazili tudi pri 10 od 187 (5 %) izolatih bolnikov, neodzivnih na lamivudin, ki so se zdravili z entekavirjem in pri katerih so spremljali odpornost, kar kaže na to, da lahko predhodno zdravljenje vpliva na vrsto substitucije pri odpornosti ter da le-te, sicer redko, lahko obstajajo že pred zdravljenjem z entekavirjem. V obdobju 240 tednov se je pri 3 od 10 bolnikov pojavilo povečanje virusnega bremena ($\geq 1 \log_{10}$ povečanje nad najnižjo vrednostjo). Pojav odpornosti proti entekavirju v 240-tedenskih študijah pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, je povzet v tabeli.

Genotipska odpornost proti entekavirju tekom 5 let v študijah pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin					
	1. leto	2. leto	3. leto ^a	4. leto ^a	5. leto ^a
Bolniki, ki so bili zdravljeni in pri katerih so spremljali razvoj odpornosti ^b	187	146	80	52	33
Bolniki v določenem letu:					
- s pojavom genotipske ETVr ^c	11	12	16	6	2
- z genotipsko ETVr ^c s povečanjem virusnega bremena ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Skupna verjetnost:					
- pojava genotipske ETVr ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotipske ETVr ^c s povečanjem virusnega bremena ^d	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Rezultati odražajo kombinirano zdravljenje z entekavirjem in lamivudinom (čemur je sledilo dolgotrajno zdravljenje z entekavirjem) z mediano 13 tednov pri 48 od 80 bolnikov v 3. letu, mediano 38 tednov pri 10 od 52 bolnikov v 4. letu ter mediano 16 tednov pri 1 od 33 bolnikov v 5. letu v nadaljnji študiji.

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

^b Vključuje bolnike z vsaj eno določitvijo HBV DNA s PCR, v času zdravljenja v 24. tednu ali kasneje do 58. tedna (1. leto), med 58. tednom in 102. tednom (2. leto), med 102. tednom in 156. tednom (3. leto), med 156. tednom in 204. tednom (4. leto) ali med 204. tednom in 252. tednom (5. leto).

^c Bolniki imajo tudi substitucije LVDr.

^d $\geq 1 \log_{10}$ povečanje nad najnižjo vrednostjo HBV DNA, določene s PCR, potrjeno z zaporednimi meritvami ali ob koncu časovnega okvira.

^e Pojav ETVr v kateremkoli letu; povečanje virusnega bremena v določenem letu.

Pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, z izhodiščno vrednostjo HBV DNA $< 10^7 \log_{10}$ kopij/ml je bila v 48. tednu pri 64 % (9/14) dosežena vrednost HBV DNA < 300 kopij/ml. Pri teh 14 bolnikih je bil delež genotipske odpornosti na entekavir manjši (skupna verjetnost 18,8 % med 5-letnim spremljanjem) kot v celotni populaciji bolnikov, vključenih v študijo (glejte tabelo). Pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, ki so v 24. tednu po metodi PCR imeli vrednost HBV DNA $< 10^4 \log_{10}$ kopij/ml je bil delež odpornosti nižji kot pri bolnikih, pri katerih ta vrednost ni bila dosežena (5-letna skupna verjetnost 17,6 % [n = 50] v primerjavi s 60,5 % [n = 135]).

Celostna analiza kliničnih študij 2. in 3. faze: V celotni analizi podatkov o odpornosti proti entekavirju iz 17 kliničnih študij 2. in 3. faze, izvedeni po prihodu zdravila na trg, je bila pri 5 od 1.461 oseb med zdravljenjem z entekavirjem odkrita z odpornostjo proti entekavirju povezana substitucija rtA181C. To substitucijo so odkrili le ob prisotnosti z odpornostjo proti lamivudinu povezanih substitucij rtL180M in rtM204V.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Absorpcija entekavirja je hitra. Največje koncentracije v plazmi so dosežene v 0,5–1,5 ure. Absolutna biološka uporabnost ni bila določena. Na osnovi izločanja učinkovine v nespremenjeni obliki z urinom je bilo ocenjeno, da je biološka uporabnost vsaj 70-odstotna. Po večkratnih odmerkih v razponu od 0,1 do 1 mg se vrednosti C_{max} in AUC povečujejo proporcionalno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 6 do 10 dneh po začetku odmerjanja enkrat na dan s ≈ 2 -kratno akumulacijo. Vrednosti C_{max} in C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja so naslednje: pri 0,5 mg odmerku 4,2 ng/ml in 0,3 ng/ml, pri 1 mg odmerku pa 8,2 ng/ml in 0,5 ng/ml. Pri zdravih osebah je bila tableta bioekvivalentna peroralni raztopini. Farmacevtski obliki sta torej medsebojno zamenljivi.

Pri dajanju entekavirja v odmerku 0,5 mg skupaj s standardnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob (945 kcal; 54,6 g maščob) ali z lahkim obrokom (379 kcal, 8,2 g maščob) se je absorpcija minimalno zakasnila (1–1,5 ure po hranjenju v primerjavi z 0,75 ure na tešče). Vrednosti C_{max} in AUC so se zmanjšale, in sicer C_{max} za 44–46 %, AUC pa za 18–20 %. Menimo, da pri bolnikih, ki se še niso zdravili z nukleozidi, zmanjšanje vrednosti C_{max} in AUC zaradi jemanja skupaj s hrano nima kliničnega pomena, pri bolnikih, neodzivnih na lamivudin, pa lahko vpliva na učinkovitost (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev: Ocenjeni volumen porazdelitve entekavirja je večji od skupne količine telesne tekočine. Vezava na humane serumske proteine *in vitro* je ≈ 13 -odstotna.

Biotransformacija: Entekavir ni substrat, induktor ali zaviralec encimskega sistema CYP450. Po dajanju 14C-entekavirja niso zasledili oksidiranih ali acetiliranih presnovkov. Zasledili pa so manjše količine presnovkov II. faze, in sicer glukuroniranih in sulfatiranih konjugatov.

Izločanje: Entekavir se pretežno izloča preko ledvic. V stanju dinamičnega ravnovesja se približno 75 % odmerka izloči v nespremenjeni obliki. Ledvični očistek ni odvisen od odmerka. Razpon od 360 do 471 ml/min kaže, da se entekavir izloča tako z glomerulno filtracijo kot s tubulno sekrecijo. Po doseženih največjih vrednostih se koncentracije entekavirja v plazmi zmanjšujejo biekspONENTNO. Končna razpolovna doba izločanja je ≈ 128 –149 ur. Pri odmerjanju enkrat na dan je bil opažen

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

≈ 2 kraten indeks akumulacije zdravila, kar kaže na približno 24-urno učinkovito razpolovno dobo akumulacije.

Okvara jeter: Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter so bili farmakokinetični parametri enaki kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Okvara ledvic: Z zmanjševanjem kreatininskega očistka se zmanjšuje tudi očistek entekavirja. Pri 4-urni hemodializi se je odstranilo ≈ 13 % odmerka, pri CAPD pa 0,3 %. Farmakokinetika entekavirja po enkratnem 1 mg odmerku pri bolnikih (brez kronične okužbe z virusom hepatitisa B) je prikazana v spodnji tabeli:

	Izhodišni kreatininski očistek (ml/min)					
	Normalen > 80 (n = 6)	Blago zmanjšán > 50; ≤ 80 (n = 6)	Zmerno zmanjšán 30–50 (n = 6)	Močno zmanjšán 20–< 30 (n = 6)	Močno zmanjšán Zdravljenje s hemodializo (n = 6)	Močno zmanjšán Zdravljenje s CAPD (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV %)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	ni primerno	ni primerno
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 presaditvi jeter: Pri bolnikih, okuženih s HBV, s presajenimi jetri, ki so prejeli stabilne odmerke ciklosporina A ali takrolimusa (n = 9), je bila izpostavljenost entekavirju ≈ 2-krat večja od izpostavljenosti pri zdravih osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pri teh bolnikih k povečanju izpostavljenosti entekavirju prispeva sprememba v delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4).

Spol: pri ženskah so bile vrednosti AUC za 14 % večje od vrednosti pri moških, kar je posledica razlik v delovanju ledvic in telesni masi. Po prilagoditvi glede na razlike v kreatininskem očistku in telesni masi se izpostavljenost pri osebah moškega in ženskega spola ni razlikovala.

Starostniki: Vpliv starosti na farmakokinetiko entekavirja je bil ovrednoten s primerjavo farmakokinetike pri starostnikih, starih od 65 do 83 let (srednja starost: ženske 69 let, moški 74 let) in mlajših osebah, starih od 20 do 40 let (srednja starost: ženske 29 let, moški 25 let). Pri starostnikih so bile vrednosti AUC za 29 % večje od vrednosti pri mlajših osebah, predvsem zaradi razlik v delovanju ledvic in telesni masi. Po prilagoditvi glede na razlike kreatininskega očistka in telesne mase so bile pri starostnikih vrednosti AUC za 12,5 % večje od vrednosti pri mlajših osebah. Analiza populacijske farmakokinetike pri bolnikih, starih od 16 do 75 let, ne kaže, da bi starost pomembneje vplivala na farmakokinetiko entekavirja.

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Rasa: Analiza populacijske farmakokinetike ne kaže, da bi rasa pomembneje vplivala na farmakokinetiko entekavirja, vendar pa lahko o tem sklepamo le pri osebah kavkaškega in azijskega porekla, saj je bilo število oseb drugačnega porekla premajhno.

Pediatrična populacija: Farmakokinetiko entekavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so vrednotili (študija 028) pri 24 z nukleozidi predhodno še nezdravljenimi HBeAg pozitivnimi pediatričnimi bolniki, starih od 2 do < 18 let, s kompenzirano boleznijo jeter. Pri z nukleozidi predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli entekavir v odmerkih 0,015 mg/kg do največjega odmerka 0,5 mg enkrat na dan, je bila izpostavljenost entekavirju podobna kot pri odraslih, ki so prejeli odmerke 0,5 mg enkrat na dan. Pri teh bolnikih je vrednost C_{max} znašala 6,31 ng/ml, vrednost AUC (0–24) 18,33 ng h/ml, vrednost C_{min} pa 0,28 ng/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri psih opazili reverzibilno perivaskularno vnetje v centralnem živčevju, pri čemer so odmerki brez učinka ustrezali izpostavljenosti, ki je bila 19- in 10-krat večja od izpostavljenosti človeka (pri 0,5 in 1 mg odmerku). Teh ugotovitev niso zasledili pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri drugih vrstah, vključno z opicami, ki so 1 leto prejemale entekavir dnevno in pri katerih je bila izpostavljenost ≥ 100 -kratni izpostavljenosti človeka.

Pri študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja, v katerih so živali prejemale entekavir do 4 tedne, pri visoki izpostavljenosti samcev in samic podgan vplivov na plodnost niso zasledili. Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri glodavcih in psih pri izpostavljenosti, ki je bila ≥ 26 -krat večja od izpostavljenosti človeka, opazili spremembe na modih (degeneracija semenskih cevok). Pri 1-letnih študijah na opicah sprememb na modih niso zasledili.

Pri podganah in kunčicah, ki so med brejostjo prejemale entekavir, izpostavljenost ≥ 21 -krat večja od izpostavljenosti pri človeku, ni bila povezana s škodljivimi vplivi na zarodke ali mater. Pri podganah so pri visoki izpostavljenosti zasledili tako škodljive vplive na mater kot na zarodke/plodove (resorpcije), nižjo telesno maso plodov, malformacije repa in vretenc, zmanjšano osifikacijo (vretenca, prsnica in falange) ter pojav dodatnih ledvenih vretenc in reber. Pri kuncih so pri visoki izpostavljenosti zasledili škodljive vplive na zarodke/plodove (resorpcije), zmanjšano osifikacijo (hioid) in večjo pojavnost 13. rebra. Pri študiji perinatalnega/postnatalnega razvoja škodljivih vplivov na mladiče niso opazili. V posebni študiji, v kateri so breje in doječe podgane prejemale entekavir v odmerku do 10 mg/kg, so dokazali tako izpostavljenost plodov entekavirju kot izločanje entekavirja z mlekom. Pri mladih podganah, ki so entekavir prejemale od 4. do 80. dneva po skotitvi, so v obdobju okrevanja (110. do 114. dan po skotitvi) poročali o zmernem zmanjšanju odziva na akustične plašilne dražljaje. Tega učinka pa niso opazili v času dajanja zdravila v odmerkih, ki so bili na osnovi vrednosti AUC ≥ 92 -krat večji od vrednosti pri človeku pri uporabi 0,5 mg odmerka ali ekvivalentnega pediatričnega odmerka. Glede na mejo izpostavljenosti je malo verjetno, da bi ta ugotovitev bila klinično pomembna.

Pri Amesovem testu mutagenosti na mikrobih, testu genskih mutacij v celicah sesalcev in testu celične transformacije embrionalnih celic sirijskega hrčka niso odkrili znakov genotoksičnosti. Negativne so bile tudi študije mikronukleusov in popraviljanja DNA pri podganah. Na kulturah človeških limfocitov je entekavir deloval klastogeno, in sicer pri koncentracijah, ki so bile znatno večje od koncentracij, doseženih pri klinični uporabi.

Dvoletne študije kancerogenosti: pri mišjih samcih so opazili večjo pojavnost pljučnih tumorjev pri izpostavljenosti ≥ 4 -krat od izpostavljenosti človeka pri odmerku 0,5 mg in ≥ 2 -kratni izpostavljenosti človeka pri odmerku 1 mg. Pred pojavom tumorja so zasledili proliferacijo pnevmocitov, česar pa pri podganah, psih ali opicah niso opazili, kar kaže, da je ključni dogodek pri razvoju pljučnega tumorja, ki so ga opazili pri miših, lahko vrstno specifičen. Le pri visokih doživljenjskih izpostavljenostih so zasledili večjo pojavnost drugih tumorjev, vključno z možganskimi gliomi pri samcih in samicah

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

podgan, jetrnih karcinomov pri mišjih samcih, benignih žilnih tumorjev pri mišjih samicah in jetrnih adenomov in karcinomov pri samicah podgan. Vrednosti brez učinka niso mogli natančno določiti. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Za klinične podatke glejte poglavje 5.1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon vrste B (E1202)
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400 (E1521)
polisorbat 80 – samo v 0,5 mg filmsko obloženih tabletah
rdeči železov oksid (E172) – samo v 1 mg filmsko obloženih tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje:

- 30 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih OPA/aluminij/PVC-aluminij ali
- 90 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih OPA/aluminij/PVC-aluminij.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z

PI_Text007980_2	- Updated:	Page 21 of 22
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Entecavir
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ZDRAVILOM

H/19/02545/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 2. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 11. 2021