SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir SaneXcel 0,5 mg
Entecavir SaneXcel 1 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Entecavir SaneXcel 0,5 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru zodpovedajúci 0,5 mg entekaviru.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá 0,5 mg tableta obsahuje 116,14 mg laktózy.

Entecavir SaneXcel 1 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát entekaviru zodpovedajúci 1 mg entekaviru.

Pomocné látky so známym účinkom
Každá 1 mg tableta obsahuje 230,00 mg laktózy.
Každá 1 mg tableta obsahuje 0,6 mg maltodextrínu (ktorý obsahuje glukózu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Entecavir SaneXcel 0,5 mg
Biele až sivobiele tablety trojuholníkového tvaru s vyrazeným „0,5“ na jednej strane, s nasledujúcimi rozmermi: stredná dĺžka 8,4 mm ± 0,2 mm a hrúbka 3,7 mm ± 0,3 mm.

Entecavir SaneXcel 1 mg:
Ružové tablety trojuholníkového tvaru s vyrazeným „1“ na jednej strane, s nasledujúcimi rozmermi: stredná dĺžka 10,6 mm ± 0,2 mm a hrúbka 4,5 mm ± 0,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba chronickej infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) (pozri časť 5.1) u dospelých s:
- kompenzovaným ochorením pečene s dôkazom aktívnej replikácie vírusu, pretrvávajúcimi zvýšenými hladinami sérovej alanínaminotransferázy (ALT) a histologickým dôkazom aktívneho zápalu a/alebo fibrózy.
- dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.4).

Pri kompenzovanom aj dekompenzovanom ochorení pečene sa táto indikácia zakladá na údajoch z klinických skúšaní u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s HBeAg pozitívnou a HBeAg negatívnou infekciou HBV. Informácie o pacientoch s hepatitídou B refraktérnou na

lamivudín, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

Pediatrická populácia

Liečba chronickej infekcie HBV u pediatrických pacientov veku od 2 do < 18 rokov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí majú dokázanú aktívnu replikáciu vírusu a pretrvávajúce zvýšené hladiny sérovej ALT alebo histologicky dokázaný stredne závažný až závažný zápal a/alebo fibrózu. Informácie o rozhodnutí o zahájení liečby u týchto pacientov, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou chronickej infekcie hepatitídy B.

Dávkovanie

Kompenzované ochorenie pečene

Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi: odporúčaná dávka u dospelých je 0,5 mg jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti refraktérni na lamivudín (t. j. s dôkazom o virémii počas liečby lamivudínom alebo s prítomnosťou mutácií spôsobujúcich rezistenciu na lamivudín [LVDr]) (pozri časti 4.4 a 5.1): odporúčaná dávka u dospelých je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa má užívať na prázdny žalúdok (viac ako 2 hodiny pred jedlom a viac ako 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). V prítomnosti mutácií LVDr sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom (pozri časť 4.4).

Dekompenzované ochorenie pečene

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa musí užívať na prázdny žalúdok (viac ako 2 hodiny pred jedlom a viac ako 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). U pacientov s hepatitídou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.4 a 5.1.

Trvanie liečby
Optimálne trvanie liečby nie je známe. Prerušenie liečby sa môže sa zvážiť nasledujúcim spôsobom:

- U HBeAg pozitívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň 12 mesiacov po dosiahnutí sérokonverzie HBe (strata HBeAg a HBV DNA spolu s detekciou anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra, medzi ktorými je najmenej 3 – 6 mesačný odstup) alebo do sérokonverzie HBs alebo do straty účinnosti (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelné prehodnotenie, aby sa potvrdilo, že pokračovanie v zvolenej liečbe je pre pacienta naďalej vhodné.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča.

Pediatrická populácia

Na vhodné dávkovanie v pediatrickej populácii sú dostupné filmom obalené tablety Entecavir SaneXcel 0,5 mg a pre dávky nižšie ako 0,5 mg môže byť dostupný perorálny roztok.

Rozhodnutie liečiť pediatrických pacientov sa má zakladať na dôkladnom zvážení individuálnych potrieb pacienta a má zohľadňovať súčasné terapeutické postupy v pediatrii, vrátane hodnotenia základných histologických informácií. Prínosy dlhodobej virologickej supresie pri pokračovaní v liečbe sa musia zvážiť oproti riziku dlhodobej liečby, vrátane vzniku rezistentného vírusu hepatitídy

B.

Pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene má byť sérová ALT trvalo zvýšená počas minimálne 6 mesiacov z dôvodu HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B; a počas minimálne 12 mesiacov u pacientov s HBeAg negatívnym ochorením.

Pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou minimálne 32,6 kg sa má podávať jedna 0,5 mg tableta denne s jedlom alebo bez jedla. Pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 32,6 kg môže byť dostupný perorálny roztok.
Entecavir SaneXcel sa neodporúča používať u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 32,6 kg, keďže nie je možné dosiahnuť primeranú úpravu dávky. U týchto pacientov a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety, je možné zistiť dostupnosť perorálneho roztoku entekaviru.
Entekavir sa nemá používať u detí vo veku do 2 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg, keďže bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii neboli stanovené.

Trvanie liečby u pediatrických pacientov
Optimálna dĺžka liečby nie je známa. V súlade so súčasnými terapeutickými postupmi v pediatrii možno zvážiť prerušenie liečby podľa nasledovného:

- U HBeAg pozitívnych pediatrických pacientov sa má liečba podávať minimálne 12 mesiacov po dosiahnutí nedetekovateľnej HBV DNA a do sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a detekcia anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra s minimálne 3 – 6 mesačným odstupom) alebo do sérokonverzie HBs alebo do straty účinnosti. Hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa majú po prerušení liečby pravidelne sledovať (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych pediatrických pacientov sa má liečba podávať do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neskúmala.

Staršie osoby: nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe veku. Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek pacienta (pozri odporúčané dávkovanie pri poruche funkcie obličiek a časť 5.2).

Pohlavie a rasa: nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia alebo rasy.

Porucha funkcie obličiek: klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu (pozri časť 5.2). U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane pacientov na hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD), sa odporúča úprava dávky. Odporúča sa zníženie dennej dávky perorálneho roztoku entekaviru, ako je uvedené v tabuľke. Alternatívne, ak nie je perorálny roztok dostupný, môže sa dávka upraviť zvýšením dávkovacieho intervalu tak, ako je uvedené v tabuľke. Ak sa použitím Entecaviru SaneXcel nepodarí dosiahnuť primeranú úpravu dávky, je možné zistiť dostupnosť perorálneho roztoku.
Navrhované úpravy dávky sú založené na extrapolácii obmedzených údajov a ich bezpečnosť a účinnosť neboli klinicky hodnotené. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Klírens kreatinínu (ml/min)	**Dávkovanie Entecaviru SaneXcel***	
	Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi	**Pacienti refraktérni na lamivudín alebo s dekompenzovaným ochorením pečene**
≥ 50	0,5 mg jedenkrát denne	1 mg jedenkrát denne
30 – 49	0,25 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 48 hodín	0,5 mg jedenkrát denne
10 – 29	0,15 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 72 hodín	0,3 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 48 hodín
< 10 Hemodialýza alebo CAPD**	0,05 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 5 – 7 dní	0,1 mg jedenkrát denne* ALEBO 0,5 mg každých 72 hodín

* pre dávky < 0,5 mg entekaviru sa odporúča perorálny roztok.
** v dňoch hemodialýzy podajte entekavir po hemodialýze.

Porucha funkcie pečene: u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek: u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). Navrhované úpravy dávky sú založená na extrapolácii obmedzených údajov a ich bezpečnosť a účinnosť neboli klinicky hodnotené. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Exacerbácie hepatitídy: spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú relatívne časté a sú charakterizované prechodnými zvýšeniami sérovej ALT. Po začatí antivírusovej liečby sa môže u niektorých pacientov sérová ALT zvýšiť, zatiaľ čo sérové hladiny HBV DNA klesajú (pozri časť 4.8). U pacientov liečených entekavirom bol medián času do nástupu exacerbácií počas liečby 4 – 5 týždňov. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej ALT zvyčajne nie sú sprevádzané zvýšením koncentrácií bilirubínu v sére alebo dekompenzáciou pečene. Pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou môžu mať vyššie riziko dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto musia byť počas liečby pozorne sledovaní.

Akútna exacerbácia hepatitídy bola hlásená aj u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B (pozri časť 4.2). Exacerbácie po liečbe sú zvyčajne spojené so vzostupom HBV DNA a zdá sa, že väčšina z nich spontánne vymizne. Boli však hlásené ťažké exacerbácie vrátane úmrtí.

U pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi, ktorí boli liečení entekavirom, bol medián času do nástupu exacerbácií po liečbe 23 – 24 týždňov a väčšinou boli hlásené u HBeAg negatívnych pacientov (pozri časť 4.8). Minimálne po dobu 6 mesiacov po prerušení liečby hepatitídy B má byť funkcia pečene sledovaná v pravidelných intervaloch pomocou klinických a laboratórnych vyšetrení. V prípade potreby sa môže zvážiť opätovné začatie liečby hepatitídy B.

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene: u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, najmä u tých s ochorením triedy C podľa Childa-Turcotta-Pugha (CTP), bol v porovnaní s pacientmi s kompenzovanou funkciou pečene pozorovaný vyšší výskyt závažných hepatálnych nežiaducich udalostí (bez ohľadu na kauzalitu). Taktiež pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene môžu mať vyššie riziko laktátovej acidózy a špecifických renálnych nežiaducich udalostí, ako je hepatorenálny syndróm. V tejto populácii pacientov sa preto majú pozorne sledovať klinické a laboratórne parametre (pozri tiež časti 4.8 a 5.1).

Laktátová acidóza a ťažká hepatomegália so steatózou: pri použití nukleozidových analógov boli hlásené výskyty laktátovej acidózy (pri absencii hypoxémie), niekedy fatálne, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene. Keďže entekavir je nukleozidový analóg, toto riziko nie je možné vylúčiť. Liečba nukleozidovými analógmi sa má prerušiť pri výskyte rýchlo sa zvyšujúcich hladín aminotransferáz, progresívnej hepatomegálie alebo metabolickej/laktátovej acidózy neznámej etiológie. Benígne tráviace ťažkosti, ako sú nauzea, vracanie a bolesť brucha, môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Ťažké prípady, niekedy s fatálnym následkom, boli spojené s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene, zlyhaním obličiek a vyššími hladinami laktátu v sére. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznym ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie

pečene. Títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní.

Lekári sa majú uistiť, že zmeny ALT sú spojené so zlepšením ostatných laboratórnych ukazovateľov chronickej hepatitídy B, aby rozlíšili zvýšenia aminotransferáz v dôsledku odpovede na liečbu od zvýšenia potenciálne súvisiaceho s laktátovou acidózou.

Rezistencia a špeciálne opatrenia u pacientov refraktérnych na lamivudín: mutácie HBV polymerázy, ktoré kódujú substitúcie spôsobujúce rezistenciu na lamivudín, môžu viesť k následnému vzniku sekundárnych substitúcií, vrátane tých, ktoré sú spojené s rezistenciou na entekavir (ETVr). U malého percenta pacientov refraktérnych na lamivudín boli ETVr substitúcie na rezíduách rtT184, rtS202 alebo rtM250 prítomné na začiatku liečby. Pacienti s HBV rezistentnou na lamivudín majú vyššie riziko rozvoja následnej rezistencie na entekavir ako pacienti bez rezistencie na lamivudín. Kumulatívna pravdepodobnosť vzniku genotypovej rezistencie na entekavir po 1, 2, 3, 4, a 5 rokoch liečby v štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín bola 6 %, 15 %, 36 %, 47 % a 51 %. V populácii refraktérnej na lamivudín sa má často sledovať virologická odpoveď a majú sa vykonávať príslušné testy rezistencie. U pacientov so suboptimálnou virologickou odpoveďou po 24 týždňoch liečby entekavirom sa má zvážiť modifikácia liečby (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri začatí liečby pacientov s potvrdenou HBV rezistentnou na lamivudín v anamnéze sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom.

Existujúca HBV rezistentná na lamivudín sa spája so zvýšeným rizikom následnej rezistencie na entekavir bez ohľadu na stupeň ochorenia pečene; u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene môže byť virologický prienik spojený so závažnými klinickými komplikáciami základného ochorenia pečene. Preto u pacientov s oboma ochoreniami, dekompenzovaným ochorením pečene aj s HBV rezistentnou na lamivudín, sa má prednostne zvážiť kombinácia entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom.

Pediatrická populácia: u pediatrických pacientov s východiskovými hodnotami HBV DNA $\geq 8{,}0$ $\log_{10}$ IU/ml sa pozorovala nižšia miera virologickej odpovede (HBV DNA < 50 IU/ml) (pozri časť 5.1). Entekavir sa má u týchto pacientov používať iba vtedy, ak potenciálny prínos prevýši možné riziko pre dieťa (napr. rezistencia). Keďže u niektorých pediatrických pacientov môže byť potrebná dlhodobá či dokonca celoživotná liečba chronickej aktívnej hepatitídy B, má sa zohľadniť vplyv entekaviru na budúce možnosti liečby.

Pacienti po transplantácii pečene: u pacientov po transplantácii pečene užívajúcich cyklosporín alebo takrolimus sa má pred a počas liečby entekavirom pozorne hodnotiť funkcia obličiek (pozri časť 5.2).

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy C alebo D: neexistujú žiadne údaje o účinnosti entekaviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C alebo D.

Pacienti súbežne infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)/HBV neužívajúci súbežnú antiretrovírusovú liečbu: entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a neužívajúcich súbežnú účinnú liečbu HIV. Výskyt HIV rezistencie sa pozoroval, keď sa entekavir používal na liečbu chronickej infekcie hepatitídy B u pacientov s HIV infekciou neužívajúcich vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) (pozri časť 5.1). Liečba entekavirom sa preto nemá používať u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí neužívajú HAART. Entekavir nebol skúmaný ako liečba HIV infekcie, a preto sa neodporúča pre toto použitie.

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú antiretrovírusovú liečbu: entekavir sa skúmal u 68 dospelých súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich lamivudín zahrnutý do HAART režimu (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné údaje o účinnosti entekaviru u HBeAg negatívnych pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV. K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch súbežne infikovaných vírusom HIV, ktorí majú nízky počet CD4 buniek (< 200 buniek/mm^3).

Všeobecne: pacienti majú byť oboznámení s tým, že nebolo dokázané, že liečba entekavirom znižuje riziko prenosu HBV, a preto je potrebné naďalej dodržiavať príslušné preventívne opatrenia.

Laktóza: tento liek obsahuje 116,14 mg laktózy v každej 0,5 mg dennej dávke alebo 230 mg laktózy v každej 1 mg dennej dávke.
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Maltodextrín: filmom obalené tablety Entecavir SaneXcel 1 mg obsahujú 0,6 mg maltodextrínu v každej 1 mg dennej dávke. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže sa entekavir vylučuje prevažne obličkami (pozri časť 5.2), súbežné podávanie s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súperia o aktívnu tubulárnu sekréciu, môže zvýšiť koncentrácie niektorého lieku v sére. Okrem lamivudínu, adefovir-dipivoxilu a tenofovir-dizoproxil-fumarátu sa účinky súbežného podávania entekaviru s liekmi, ktoré sa vylučujú obličkami alebo ovplyvňujú funkciu obličiek, nehodnotili. Pri súbežnom podávaní entekaviru s takýmito liekmi majú byť pacienti pozorne sledovaní kvôli nežiaducim reakciám.

Medzi entekavirom a lamivudínom, adefovirom alebo tenofovirom neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie.

Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450) (pozri časť 5.2). Pri entekavire nie je preto výskyt liekových interakcií sprostredkovaných CYP450 pravdepodobný.

Pediatrická populácia
Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku: vzhľadom na to, že nie sú známe potenciálne riziká pre vyvíjajúci sa plod, ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita: nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití entekaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Entecavir SaneXcel sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Neexistujú údaje o vplyve entekaviru na prenos HBV z matky na novorodenca. Preto sa majú urobiť potrebné opatrenia, aby sa u novorodenca zabránilo infikovaniu HBV.

Dojčenie: nie je známe, či sa entekavir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie entekaviru do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Riziko pre dojčatá nie je možné vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby Entecavirom SaneXcel ukončiť.

Fertilita: toxikologické štúdie na zvieratách, ktorým bol podávaný entekavir, neposkytli žiadny dôkaz poruchy fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat, únava a somnolencia sú časté nežiaduce reakcie, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu
V klinických štúdiách u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene, najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkoľvek závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k entekaviru boli bolesť hlavy (9 %), únava (6 %), závrat (4 %) a nauzea (3 %). Tiež boli hlásené exacerbácie hepatitídy počas a po ukončení liečby entekavirom (pozri časť 4.4 a *c. Opis vybraných nežiaducich reakcií*).

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach zo sledovania po uvedení lieku na trh a štyroch klinických štúdiách, v ktorých 1 720 pacientov s chronickou infekciou hepatitídy B a kompenzovaným ochorením pečene dostávalo dvojito zaslepenú liečbu entekavirom (n = 862) alebo lamivudínom (n = 858) počas 107 týždňov (pozri časť 5.1). V týchto štúdiách boli bezpečnostné profily, vrátane laboratórnych abnormalít, porovnateľné pre entekavir 0,5 mg denne (679 HBeAg pozitívnych alebo negatívnych pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s mediánom času liečby 53 týždňov), entekavir 1 mg denne (183 pacientov refraktérnych na lamivudín s mediánom času liečby 69 týždňov) a lamivudín.

Nežiaduce reakcie považované za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou entekavirom sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia je definovaná ako veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému:	zriedkavé: anafylaktoidná reakcia
Psychiatrické poruchy:	časté: nespavosť
Poruchy nervového systému:	časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	časté: vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest:	časté: zvýšená hladina aminotransferáz
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	menej časté: vyrážka, alopécia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	časté: únava

Boli hlásené prípady laktátovej acidózy, často spojené s dekompenzáciou pečene, inými závažnými zdravotnými stavmi alebo expozíciami lieku (pozri časť 4.4).

Liečba trvajúca dlhšie ako 48 týždňov: pokračujúca liečba entekavirom s mediánom trvania 96 týždňov neodhalila žiadne nové bezpečnostné signály.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií
Abnormality laboratórnych testov: v klinických štúdiách u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi, malo 5 % pacientov zvýšenia ALT > 3-násobok východiskových hodnôt a < 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok východiskových hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok hornej hranice normálu (*Upper Limit of Normal*, ULN) a > 2-násobok východiskových hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 1 % pacientov, hladiny amylázy > 3-násobok východiskových hodnôt u 2 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok východiskových hodnôt u 11 % a krvné doštičky < 50 000/mm^3 u < 1 % pacientov.

V klinických štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, mali 4 % pacientov zvýšenia ALT > 3-násobok východiskových hodnôt a < 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok východiskových hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok východiskových hodnôt. Hladiny amylázy > 3-násobok východiskových hodnôt sa vyskytli u 2 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok východiskových hodnôt u 18 % a krvné doštičky < 50 000/mm^3 u < 1 % pacientov.

Exacerbácie počas liečby: v štúdiách u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok východiskových hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 4 % pacientov liečených lamivudínom. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok východiskových

hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 11 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bol medián času do nástupu zvýšení ALT počas liečby 4 – 5 týždňov, zvyčajne ustúpili s pokračujúcou liečbou a vo väčšine prípadov boli spojené s ≥ 2 $\log_{10}$/ml znížením vírusovej záťaže, ktoré predchádzalo alebo sa vyskytovalo súbežne so zvýšením ALT. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Exacerbácie po ukončení liečby: u pacientov, ktorí ukončili liečbu hepatitídy B, vrátane liečby entekavirom, boli hlásené akútne exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4). V štúdiách u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT (> 10-násobok ULN a > 2-násobok referenčnej hodnoty [minimálna východisková hodnota alebo posledné meranie na konci dávkovacieho intervalu]) u 6 % pacientov liečených entekavirom a u 10 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi bol medián času do nástupu zvýšení ALT 23 – 24 týždňov a 86 % (24/28) zvýšení ALT sa vyskytlo u HBeAg negatívnych pacientov. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, v ktorých boli sledované len obmedzené počty pacientov, sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT u 11 % pacientov liečených entekavirom a nevyskytli sa u pacientov liečených lamivudínom.

V klinických štúdiách bola liečba entekavirom ukončená, keď pacienti dosiahli vopred špecifikovanú odpoveď. Ak sa liečba ukončí bez ohľadu na odpoveď na liečbu, výskyt prudkých zvýšení ALT po liečbe môže byť vyšší.

d. Pediatrická populácia

Bezpečnosť entekaviru u pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov sa zakladá na dvoch prebiehajúcich klinických skúšaniach u osôb s chronickou infekciou HBV; jedno farmakokinetické skúšanie fázy 2 (štúdia 028) a jedno skúšanie fázy 3 (štúdia 189). Tieto klinické skúšania poskytujú skúsenosti u 195 HBeAg pozitívnych osôb bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi liečenými entekavirom s mediánom dĺžky liečby 99 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov, ktorí dostávali liečbu entekavirom, boli zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach s entekavirom u dospelých (pozri *a. Súhrn bezpečnostného profilu* a časť 5.1) s nasledujúcou výnimkou u pediatrických pacientov:

- veľmi časté nežiaduce reakcie: neutropénia.

e. Ostatné osobitné skupiny pacientov

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene: bezpečnostný profil entekaviru u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene bol hodnotený v randomizovanej otvorenej porovnávacej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení entekavirom 1 mg/deň (n = 102) alebo adefovir-dipivoxilom 10 mg/deň (n = 89) (štúdia 048). V porovnaní s nežiaducimi reakciami uvedenými v časti b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií bola v 48. týždni u pacientov liečených entekavirom hlásená ďalšia nežiaduca reakcia [zníženie hydrogenuhličitanu v krvi (2 %)]. Kumulatívna miera úmrtnosti v štúdií bola 23 % (23/102) a príčiny vo všeobecnosti súviseli s pečeňou tak, ako sa v tejto populácii očakávalo. Kumulatívna miera hepatocelulárneho karcinómu (*hepatocellular carcinoma*, HCC) v štúdii bola 12 % (12/102). Závažné nežiaduce udalosti v štúdii, s kumulatívnou frekvenciou 69 %, vo všeobecnosti súviseli s pečeňou. U pacientov s vysokým východiskovým skóre CPT bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich udalostí (pozri časť 4.4).

Abnormality laboratórnych testov: do 48. týždňa nemal žiaden z pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, liečený entekavirom, zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a zároveň > 2-násobok východiskových hodnôt a 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok východiskových hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok východiskových hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u 30 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok východiskových hodnôt u 10 % a krvné doštičky < 50 000/mm^3 u 20 % pacientov.

Skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných HIV: bezpečnostný profil entekaviru u obmedzeného počtu pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí dostávali režimy HAART (vysoko účinnej antiretrovírusovej liečby) obsahujúce lamivudín, bol podobný bezpečnostnému profilu u HBV monoinfikovaných pacientov (pozri časť 4.4).

Pohlavie/vek: nebol žiadny zjavný rozdiel v bezpečnostnom profile entekaviru s ohľadom na pohlavie (≈ 25 % žien v klinických skúšaniach) alebo vek (≈ 5 % pacientov > 65 rokov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním entekavirom hláseným u pacientov sú obmedzené. Zdravé osoby, ktoré dostávali až 20 mg/deň počas 14 dní a jednorazové dávky 40 mg, nemali žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný kvôli príznakom toxicity a v prípade potreby mu má byť poskytnutá štandardná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy. ATC kód: J05AF10.

Mechanizmus účinku: entekavir, nukleozidový analóg guanozínu s aktivitou proti HBV polymeráze, je účinne fosforylovaný na aktívnu trifosfátovú (*triphosphate*, TP) formu, ktorá má intracelulárny polčas 15 hodín. Prostredníctvom kompetície s prirodzeným substrátom deoxyguanozínom TP, entekavir-TP funkčne inhibuje 3 aktivity vírusovej polymerázy: (1) pripojenie („priming“) HBV polymerázy, (2) reverznú transkripciu negatívneho reťazca DNA z pregenómovej mediátorovej RNA a (3) syntézu pozitívneho reťazca HBV DNA. Hodnota Ki (inhibičnej konštanty) entekaviru-TP pre HBV DNA polymerázu je 0,0012 µmol/l. Entekavir-TP je slabým inhibítorom celulárnych DNA polymeráz α, β a δ s hodnotami Ki 18 až 40 µmol/l. Vysoké expozície entekaviru okrem toho nemali žiadne významné nežiaduce účinky na polymerázu γ alebo syntézu mitochondriálnej DNA v HepG2 bunkách (Ki > 160 µmol/l).

Antivírusová aktivita: entekavir inhiboval syntézu HBV DNA (50 % zníženie, EC50) pri koncentrácii 0,004 µmol/l v ľudských HepG2 bunkách transfekovaných divokým typom HBV. Medián EC50 entekaviru proti HBV rezistentnému na LVD (rtL180M a rtM204V) bol 0,026 µmol/l (rozsah 0,010 – 0,059 µmol/l). Rekombinantné vírusy kódujúce substitúcie spôsobujúce rezistenciu na adefovir buď na rtN236T, alebo rtA181V, zostali úplne citlivé na entekavir.

Analýza inhibičnej aktivity entekaviru voči skupine laboratórnych a klinických HIV-1 izolátov, využijúc rozličné typy buniek a podmienky testu, poskytla hodnoty EC50 v rozmedzí od 0,026 do > 10 µmol/l; nižšia hodnota EC_{50} sa zaznamenala, keď sa v teste použili znížené hladiny vírusu. V bunkovej kultúre entekavir selektovaný pre M184I substitúciu v mikromolárnych koncentráciách potvrdil inhibičný tlak vo vysokých koncentráciách entekaviru. HIV varianty obsahujúce M184V substitúciu ukázali stratu citlivosti na entekavir (pozri časť 4.4).

V kombinovaných testoch s HBV v bunkovej kultúre, abakavir, didanozín, lamivudín, stavudín, tenofovir alebo zidovudín nepôsobili antagonisticky voči anti-HBV aktivite entekaviru v širokom rozsahu koncentrácií. V antivírusových testoch HIV entekavir v mikromolárnych koncentráciách nepôsobil antagonisticky voči anti-HIV aktivite v bunkovej kultúre týchto šiestich NRTI alebo emtricitabínu.

Rezistencia v bunkovej kultúre: v porovnaní s divokým typom HBV, vírusy rezistentné na LVD obsahujúce substitúcie rtM204V a rtL180M v rámci reverznej transkriptázy vykazujú 8-násobne zníženú citlivosť na entekavir. Včlenenie ďalších ETVr aminokyselín spôsobujúcich zmeny rtT184,

rtS202 alebo rtM250 znižuje citlivosť na entekavir v bunkovej kultúre. Substitúcie zistené na klinických izolátoch (rtT184A, C, F, G, I, L, M alebo S; rtS202 C, G alebo I a/alebo rtM250I, L alebo V) viedli k 16- až 741-násobnému zníženiu citlivosti na entekavir v porovnaní s divokým typom vírusu. ETVr substitúcie na reziduách rtT184, rtS202 a rtM250 samotné majú iba mierny vplyv na citlivosť na entekavir a vo viac ako 1 000 sekvenčných vzoriek sa nepozoroval ich výskyt bez prítomnosti LVDr substitúcií. Rezistencia je sprostredkovaná zníženou väzbou inhibítora na zmenenú HBV reverznú transkriptázu a rezistentná HBV vykazuje v bunkových kultúrach zníženú replikačnú kapacitou.

Klinické skúsenosti: preukázanie prínosu sa zakladá na histologických, virologických, biochemických a sérologických odpovediach po 48 týždňoch liečby v klinických štúdiách kontrolovaných liečivom u 1 633 dospelých s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B, s dôkazom vírusovej replikácie a kompenzovaným ochorením pečene. Bezpečnosť a účinnosť entekaviru boli tiež hodnotené v klinickej štúdii kontrolovanej liečivom u 191 pacientov infikovaných HBV, s dekompenzovaným ochorením pečene a v klinickej štúdii u 68 pacientov súčasne infikovaných HBV aj HIV.

V štúdiách u pacientov s kompenzovaných ochorením pečene bolo histologické zlepšenie definované ako zníženie skóre nekrózy/zápalu podľa Kondella o ≥ 2-body oproti východiskovej hodnote bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy. Odpovede u pacientov s východiskovým skóre fibrózy podľa Kondella 4 (cirhóza), boli porovnateľné s celkovými odpoveďami vo všetkých meraniach výsledku účinnosti (všetci pacienti mali kompenzované ochorenie pečene). Vysoká východisková hodnota Knodellovho skóre nekrózy/zápalu (> 10) bola spojená s väčším histologickým zlepšením u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi. Východiskové hladiny ALT ≥ 2-násobok ULN aj východiskové hodnoty HBV DNA ≤ 9,0 $\log_{10}$ kópií/ml boli spájané s vyššou mierou virologickej odpovede (48. týždeň, HBV DNA < 400 kópií/ml) u HBeAg pozitívnych pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi. Bez ohľadu na východiskové charakteristiky u väčšiny pacientov sa preukázala histologická a virologická odpoveď na liečbu.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi:
Výsledky v 48. týždni randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií porovnávajúcich entekavir (ETV) s lamivudínom (LVD) u HBeAg pozitívnych (022) a HBeAg negatívnych (027) pacientov sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi			
	HBeAg pozitívni (štúdia 022)		HBeAg negatívni (štúdia 027)	
	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologické zlepšenie[b]	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	39 %	35 %	36 %	38 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Zníženie vírusovej záťaže ($\log_{10}$ kópií/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml metódou PCR)[c]	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalizácia ALT (≤ 1-násobok ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg sérokonverzia	21 %	18 %		

*p hodnota oproti lamivudínu < 0,05.
[a] pacienti s hodnotiteľnou východiskovou histológiou (východisková hodnota Knodellovo skóre nekrózy/zápalu ≥ 2).
[b] primárny koncový ukazovateľ.

[c] Analýza Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kópií/ml).

Skúsenosti u pacientov refraktérnych na lamivudín s kompenzovaných ochorením pečene:
V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u HBeAg pozitívnych pacientov refraktérnych na lamivudín (026), s 85 % pacientov, u ktorých boli na začiatku liečby prítomné LVDr mutácie, pacienti užívajúci lamivudín po zaradení do štúdie prešli buď na entekavir 1 mg jedenkrát denne, bez obdobia bez liečby („washout“) aj bez obdobia súbežnej liečby („overlap“) (n = 141), alebo pokračovali v liečbe lamivudínom 100 mg jedenkrát denne (n = 145). Výsledky v 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti refraktérni na lamivudín	
	HBeAg pozitívni (štúdia 026)	
	ETV 1,0 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
n	124[a]	116[a]
Histologické zlepšenie[b]	55 %*	28 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	34 %*	16 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	11 %	26 %
n	141	145
Zníženie vírusovej záťaže (log_{10} kópií/ml)[c]	-5,11*	-0,48
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml metódou PCR)[c]	19 %*	1 %
Normalizácia ALT(≤ 1-násobok ULN)	61 %*	15 %
HBeAg sérokonverzia	8 %	3 %

*p hodnota oproti lamivudínu < 0,05.
[a] pacienti s hodnotiteľnou východiskovou histológiou (východisková hodnota Knodellovo skóre nekrózy/zápalu ≥ 2).
[b] primárny koncový ukazovateľ.
[c] Analýza Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kópií/ml).

Výsledky po 48 týždňoch liečby:
Liečba bola ukončená vtedy, keď boli splnené vopred špecifikované kritériá pre odpoveď buď v 48. týždni, alebo počas druhého roku liečby. Kritériá pre odpoveď boli virologická supresia HBV (HBV DNA < 0,7 MEq/ml analýzou bDNA) a strata HBeAg (u HBeAg pozitívnych pacientov) alebo ALT < 1,25-násobok ULN (u HBeAg negatívnych pacientov). Pacienti s odpoveďou boli sledovaní ďalších 24 týždňov po ukončení liečby. Pacienti, ktorí splnili kritériá pre virologickú ale nie pre sérologickú alebo biochemickú odpoveď, pokračovali zaslepenou liečbou. Pacientom bez virologickej odpovede bola ponúknutá alternatívna liečba.

Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi:
HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 022): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 354) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí 80 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 87 % pre normalizáciu ALT, 31 % pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (5 % pre stratu HBsAg). Kumulatívna miera odpovedí pre lamivudín (n = 355) bola 39 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 79 % pre normalizáciu ALT, 26 % pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (3 % pre stratu HBsAg).
Na konci dávkovacieho intervalu spomedzi pacientov, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (medián 96 týždňov), malo 81 % z 243 pacientov liečených entekavirom a 39 % zo 164 pacientov liečených lamivudínom HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, kým k normalizácii ALT (≤ 1-násobok ULN) došlo u 79 % pacientov liečených entekavirom a u 68 % pacientov liečených lamivudínom.

HBeAg negatívni pacienti (štúdia 027): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 325) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí 94 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 89 % pre normalizáciu ALT oproti 77 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 84 % pre normalizáciu ALT u pacientov liečených lamivudínom (n = 313).

V skupine 26 pacientov liečených entekavirom a 28 pacientov liečených lamivudínom, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (medián 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 96 % pacientov liečených entekavirom a 64 % pacientov liečených lamivudínom. K normalizácii ALT (≤ 1-násobok ULN) na konci dávkovacieho intervalu došlo u 27 % pacientov liečených entekavirom a u 21 % pacientov liečených lamivudínom.

U pacientov, ktorí splnili protokolom definované kritériá pre odpoveď, pretrvávala odpoveď počas celého 24-týždňového sledovania po liečbe u 75 % (83/111) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 73 % (68/93) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdii 022 a u 46 % (131/286) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 31 % (79/253) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdii 027. V priebehu 48 týždňov sledovania po liečbe došlo u veľkého množstva HBeAg negatívnych pacientov k strate odpovede.

Výsledky biopsie pečene: u 57 pacientov z pivotnej štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi 022 (HBeAg pozitívni) a 027 (HBeAg negatívni), ktorí sa zúčastnili dlhodobej nadväzujúcej štúdie (rollover study), boli vyhodnocované dlhodobé výsledky histológie pečene. V pivotných štúdiách bola dávka entekaviru 0,5 mg denne (priemerná expozícia 85 týždňov) a 1 mg denne v nadväzujúcej štúdii (priemerná expozícia 177 týždňov) a 51 pacientov v nadväzujúcej štúdii dostávalo na začiatku aj lamivudín (medián trvania 29 týždňov). Z týchto pacientov 55/57 (96 %) zaznamenalo histologické zlepšenie ako už bolo spomenuté (pozri vyššie) a 50/57 (88 %) zaznamenalo zníženie fibrózy o ≥ 1- podľa Ishakovho skóre. Pacientom s východiskovou fibrózou podľa Ishakovho skóre ≥ 2, 25/43 (58 %) malo zníženie skóre o ≥ 2- body. Všetci pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou alebo cirhózou zaznamenali na začiatku (Ishakovo skóre fibrózy 4, 5 alebo 6) pokles o ≥ 1 bod (medián poklesu východiskovej hodnoty bol 1,5 bodu). V čase dlhodobej biopsie mali všetci pacienti HBV DNA < 300 kópií/ml a 49/57 (86 %) mali ALT v sére ≤ 1-násobok ULN. Všetci 57 pacienti zostali HBsAg pozitívni.

Pacienti refraktérni na lamivudín:
HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 026): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 141) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí 30 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 85 % pre normalizáciu ALT a 17 % pre HBeAg sérokonverziu.
V skupine 77 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe entekavirom po 52 týždňoch (medián 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 40 % pacientov a k normalizácii ALT (≤ 1-násobok ULN) došlo u 81 %.

Vek/pohlavie:
Nepozoroval sa viditeľný rozdiel v účinnosti entekaviru v závislosti od pohlavia (≈ 25 % žien v klinických štúdiách) alebo veku (≈ 5 % pacientov vo veku > 65 rokov).

Dlhodobá štúdia následného sledovania
Štúdia 080 bola randomizovaná, observačná otvorená štúdia 4. fázy na hodnotenie dlhodobých rizík liečby entekavirom (ETV, n = 6 216) alebo inou štandardnou liečbou HBV nukleozidom (nukleozidovou kyselinou) (bez ETV) (n = 6 162) až 10 rokov u osôb s chronickou infekciou HBV (*chronic HBV*, CHB). Hlavnými hodnotenými udalosťami klinických výsledkov v štúdii bol celkový počet zhubných novotvarov (kombinovaný počet HCC zhubných novotvarov a zhubných novotvarov bez HCC), progresia ochorenia HBV súvisiaca s pečeňou, zhubné novotvary bez HCC, HCC a úmrtia vrátane úmrtí súvisiacich s pečeňou. V tejto štúdii sa ETV nespájal so zvýšeným rizikom výskytu zhubných novotvarov v porovnaní s použitím liečby bez ETV, podľa hodnotenia pomocou kombinovaného koncového ukazovateľa celkových zhubných novotvarov (ETV n = 331, bez ETV n = 337; HR = 0,93) [0,8 – 1,1]) alebo individuálneho koncového ukazovateľa zhubného novotvaru iného ako HCC (ETV n = 95, bez ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82 – 1,5]). Hlásené udalosti týkajúce sa progresie ochorenia HBV súvisiace s pečeňou a HCC boli porovnateľné v oboch skupinách s ETV aj bez ETV. Najčastejšie hláseným zhubným nádorom v oboch skupinách s ETV aj bez ETV bol HCC, po ktorom nasledovali zhubné nádory gastrointestinálneho traktu.

<u>*Osobitné skupiny pacientov*</u>
Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene: v štúdii 048, 191 pacientov s HBeAg pozitívnou

alebo negatívnou chronickou infekciou HBV a s dôkazom hepatálnej dekompenzácie, definovanej ako CTP skóre 7 alebo vyššie, dostávalo entekavir 1 mg jedenkrát denne alebo adefovir-dipivoxil 10 mg jedenkrát denne. Pacienti boli buď predliečení na HBV alebo bez predchádzajúcej liečby HBV (okrem predchádzajúcej liečby entekavirom, adefovir-dipivoxilom alebo tenofovir-dizoproxil-fumarátom). Na začiatku liečby mali pacienti priemerné CTP skóre 8,59 a 26 % pacientov malo CTP stupňa C. Priemerná východisková hodnota skóre modelu koncovej fázy ochorenia pečene (*Model for End Stage Liver Disease,* MELD) bola 16,23. Priemerná hodnota HBV DNA v sére bola 7,83 $\log_{10}$ kópií/ml stanovená metódou PCR a priemerná hodnota ALT v sére bola 100 U/l, 54 % pacientov bolo HBeAg pozitívnych a 35 % pacientov malo na začiatku liečby LVDr substitúcie.
Entekavir bol účinnejší ako adefovir-dipivoxil v primárnom koncovom ukazovateli priemernej zmeny od východiskovej hodnoty HBV DNA v sére, stanovenou metódou PCR v 24. týždni. Výsledky vybraných koncových ukazovateľov štúdie v 24. a 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Týždeň 24		Týždeň 48	
	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir-dipivoxil 10 mg jedenkrát denne	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir-dipivoxil 10 mg jedenkrát denne
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Nedetegovateľný podiel (< 300 kópií/ml)[b]	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Priemerná zmena východiskovej hodnoty ($\log_{10}$ kópií/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilné alebo zlepšené CTP skóre[b,d]	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD skóre Priemerná zmena východiskovej hodnoty[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Strata HBsAg[b]	1 %	0	5 %	0
Normalizácia:[f]				
ALT (≤ 1 x ULN)[b]	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumín (≥ 1 x LLN)[b]	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubín (≤ 1 x ULN)[b]	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombínový čas (≤ 1 x ULN)[b]	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

[a] Analýza Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kópií/ml).
[b] NC = F (nedokončili = zlyhanie), znamená ukončenia liečby pred týždňom, kedy mala byť urobená analýza, vrátane dôvodov ako sú úmrtie, nedostatočná účinnosť, nežiaduca udalosť, noncompliance/vynechanie následnej kontroly, ktoré sú považované za zlyhania (napr. HBV DNA ≥ 300 kópii/ml).
[c] NC = M (nedokončili = chýba).
[d] Definovaný ako zníženie alebo bez zmeny východiskovej hodnoty CTP skóre.
[e] Priemerná východisková hodnota MELD skóre bola 17,1 pre ETV a 15,3 pre adefovir-dipivoxil.
[f] Menovateľ je pacient s abnormálnymi hodnotami na začiatku liečby.
*p < 0,05.
ULN = horná hranica normy, LLN = spodná hranica normy.

Čas do nástupu HCC alebo úmrtia (podľa toho čo nastalo skôr) bol porovnateľný v dvoch liečebných skupinách; kumulatívne miery úmrtí v štúdii boli 23 % (23/102) u pacientov liečených entekavirom a 33 % (29/89) u pacientov liečených adefovir-dipivoxilom a kumulatívne miery HCC v štúdii boli 12 % (12/102) u pacientov liečených entekavirom a 20 % (18/89) u pacientov liečených adefovir-dipivoxilom.
U pacientov s LVDr substitúciami na začiatku liečby bolo percento pacientov s HBV DNA < 300 kópií/ml 44 % pre entekavir a 20 % pre adefovir v 24. týždni a 50 % pre entekavir a 17 % pre adefovir v 48. týždni.

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú HAART: štúdia 038 zahŕňala 67 HBeAg

pozitívnych a 1 HBeAg negatívneho pacienta, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom HIV. Pacienti mali stabilné kontrolované HIV (HIV RNA < 400 kópií/ml) s rekurenciami virémie HBV počas liečby režimom HAART obsahujúcom lamivudín. HAART režimy nezahŕňali emtricitabín a tenofovir-dizoproxil-fumarát. Na začiatku liečby mali pacienti liečení entekavirom medián dĺžky trvania predchádzajúcej liečby lamivudínom 4,8 rokov a medián počtu CD4 494 buniek/mm^3 (iba 5 osôb malo počet CD4 < 200 buniek/mm^3). Pacienti pokračovali vo svojich režimoch s lamivudínom a boli priradení buď na užívanie entekaviru 1 mg jedenkrát denne (n = 51), alebo dostávali placebo (n = 17) počas 24 týždňov, po ktorom nasledovalo ďalších 24 týždňov, počas ktorých všetci užívali entekavir. V 24. týždni bolo zníženie vírusovej záťaže HBV významne väčšie pri entekavire (-3,65 oproti vzostupu o 0,11 log_{10} kópií/ml). U pacientov, ktorí boli pôvodne priradení na liečbu entekavirom, bolo zníženie HBV DNA v 48. týždni -4,20 log_{10} kópií/ml, k normalizácii ALT došlo u 37 % pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami ALT a u žiadneho z pacientov nedošlo k HBeAg sérokonverzii.

Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV neužívajúci súbežnú HAART: entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí súbežne nedostávali účinnú liečbu HIV. Zníženie HIV RNA sa hlásilo u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich entekavir v monoterapii bez HAART. V niektorých prípadoch sa pozorovala selekcia HIV variantu M184V, ktorá má za dôsledok selekciu HAART režimov, ktoré môže pacienti užívať v budúcnosti. Preto sa entekavir za týchto podmienok nemá používať vzhľadom na možnosť rozvoja HIV rezistencie (pozri časť 4.4).

Pacienti po transplantácii pečene: bezpečnosť a účinnosť 1 mg entekaviru jedenkrát denne sa hodnotili v štúdii s jednou skupinou so 65 pacientmi, ktorí dostali transplantát pečene z dôvodu komplikácií chronickej infekcie HBV a v čase transplantácie mali HBV DNA < 172 IU/ml (približne 1 000 kópií/ml). Populáciu štúdie tvorilo 82 % mužov, 39 % belochov a 37 % aziatov s priemerným vekom 49 rokov; v čase transplantácie malo 89 % pacientov ochorenie s negatívnym HBeAg. Zo 61 pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť (dostávalo entekavir minimálne 1 mesiac), 60 dostávalo aj imunoglobulín proti hepatitíde B (HBIg) ako súčasť profylaktického režimu po transplantácii. Z týchto 60 pacientov dostávalo 49 liečbu HBIg dlhšie ako 6 mesiacov. V 72. týždni po transplantácii sa u žiadneho z 55 sledovaných prípadov nevyskytla rekurencia vírusu HBV [definovanú ako HBV DNA ≥ 50 IU/ml (približne 300 kópií/ml)] a nebola hlásená ani žiadna rekurencia vírusu v čase sledovania zvyšných 6 pacientov. Po transplantácii vymizli HBsAg u všetkých 61 pacientov a 2 z nich sa neskôr stali HBsAg pozitívni aj napriek zachovaniu nedetekovateľnej HBV DNA (< 6 IU/ml). Frekvencia a charakter nežiaducich udalostí v tejto štúdii sa zhodovali s tými, ktoré sa očakávali u pacientov, ktorí dostali transplantát pečene a so známym bezpečnostným profilom entekaviru.

Pediatrická populácia: štúdia 189 je štúdia účinnosti a bezpečnosti entekaviru so skupinou 180 detí a dospievajúcich bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s HBeAg pozitívnou infekciou chronickej hepatitídy B, kompenzovaným ochorením pečene a zvýšenými hodnotami ALT. Pacienti boli randomizovaní (2:1) na užívanie zaslepenej liečby entekaviru 0,015 mg/kg až 0,5 mg/deň (n = 120) alebo placebo (n = 60). Randomizácia bola rozvrstvená podľa vekových skupín (2 až 6 rokov; > 6 až 12 rokov a > 12 až < 18 rokov). Východiskové demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia HBV boli medzi 2 liečebnými skupinami a naprieč vekovými kohortami porovnateľné. Pri vstupe do štúdie bola v študovanej populácii priemerná hodnota HBV DNA 8,1 log_{10} IU/ml a priemerná hodnota ALT bola 103 U/l. Výsledky pre hlavné koncové ukazovatele účinnosti v 48. týždni a 96. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

	Entekavir		**Placebo***
	týždeň 48	týždeň 96	týždeň 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml a HBeAg sérokonverzia[a]	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml[a]	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg sérokonverzia[a]	24,2 %	36,7 %	10,0 %
Normalizácia ALT[a]	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml[a]			

Východisková HBV DNA < 8 $\log_{10}$ IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Východisková HBV DNA ≥ 8 $\log_{10}$ IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

[a] NC = F (nedokončili = zlyhanie).
* Pacienti randomizovaní na dostávanie placeba, ktorí nemali HBe-sérokonverziu do 48. týždňa prešli do otvorenej štúdie s entekavirom počas druhého roku štúdie; z tohto dôvodu sú dostupné randomizované porovnávacie údaje iba do 48. týždňa.

Hodnotenie rezistencie u detí sa zakladá na údajoch z dvoch klinických skúšaní (028 a 189) u pediatrických pacientov s HBeAg-pozitívnou chronickou infekciou HBV, predtým neliečených nukleozidmi. Dve skúšania poskytujú údaje o rezistencii u 183 liečených pacientov a sledovaných v 1. roku a u 180 liečených pacientov a sledovaných v 2. roku. Hodnotenia genotypu sa vykonali u všetkých pacientov s dostupnými vzorkami, ktorí mali virologický prienik do 96. týždňa alebo HBV DNA ≥ 50 IU/ml v 48. týždni alebo v 96. týždni. Počas 2. roku bola detegovaná genotypová rezistencia na ETV u 2 pacientov (1,1 % kumulatívna pravdepodobnosť rezistencie počas 2. roku).

Klinická rezistencia u dospelých: pacienti v klinických skúšaniach najprv liečení entekavirom v dávke 0,5 mg (bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi) alebo v dávke 1,0 mg (refraktérni na lamivudín), u ktorých bola v priebehu liečby metódou PCR meraná HBV DNA v 24. alebo po 24. týždni, boli monitorovaní na rezistenciu.
Do 240. týždňa v štúdiách bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi bola genotypová evidencia ETVr substitúcií na rtT184, rtS202 a rtM250 identifikovaná u 3 pacientov liečených entekavirom, u 2 z nich došlo k virologickému prieniku (pozri tabuľku). Tieto substitúcie sa pozorovali iba v prítomnosti LVDr substitúcií (rtM204V a rtL180M).

Vznikajúca genotypová rezistencia na entekavir do 5. roka, štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3[a]	Rok 4[a]	Rok 5[a]
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu[b]	663	278	149	121	108
Pacienti počas špecifického roka:					
- so vznikajúcou genotypovou ETVr[c]	1	1	1	0	0
- s genotypovou ETVr[c] s virologickým prienikom[d]	1	0	1	0	0
Kumulatívna pravdepodobnosť:					
- vznikajúca genotypová ETVr[c]	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotypová ETVr[c] s virologickým prienikom[d]	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

[a] Výsledky odrážajú použitie 1 mg dávky entekaviru u 147 zo 149 pacientov v 3. roku a všetkých pacientov v 4. a 5. roku a kombinovanej liečby entekavir-lamivudín (nasledovaná dlhodobou liečbou entekavirom) s mediánom doby 20 týždňov u 130 zo 149 pacientov v 3. roku a 1 týždeň u 1 zo 121 pacientov v 4. roku v nadväzujúcej štúdii (rollover study).
[b] Zahŕňa pacientov s najmenej jedným meraním HBV DNA počas liečby, metódou PCR v alebo po 24 týždňoch až do týždňa 58 (1. rok), po 58 týždňoch až do týždňa 102 (2. rok), po 102 týždňoch až do týždňa 156 (3. rok), po 156 týždňoch až do týždňa 204 (4. rok) alebo po 204 týždňoch až do týždňa 252 (5. rok).
[c] Pacienti majú tiež LVDr substitúcie.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ zvýšenie nad najnižšiu hodnotu HBV DNA merané PCR, potvrdené následnými meraniami alebo na konci časového rozpätia.

ETVr substitúcie (okrem LVDr substitúcií rtM204V/I ± rtL180M) sa pozorovali na začiatku liečby v izolátoch u 10/187 (5 %) pacientov refraktérnych na lamivudín liečených entekavirom a monitorovaných na rezistenciu naznačujúc tak, že predchádzajúca liečba lamivudínom môže

selektovať tieto rezistentné substitúcie a že sa môžu vyskytovať v malom množstve pred liečbou entekavirom. Do 240. týždňa mali 3 z 10 pacientov virologický prienik (≥ 1 log_{10} zvýšenie nad najnižšiu hodnotu). Vznikajúca rezistencia na entekavir v štúdiách s pacientmi refraktérnymi na lamivudín do 240. týždňa je zhrnutá v tabuľke.

Genotypová rezistencia na entekavir do 5. roka, štúdie s pacientmi refraktérnymi na lamivudín					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3[a]	Rok 4[a]	Rok 5[a]
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu[b]	187	146	80	52	33
Pacienti počas špecifického roka:					
- so vznikajúcou genotypovou ETVr[c]	11	12	16	6	2
- s genotypovou ETVr[c] s virologickým prienikom[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Kumulatívna pravdepodobnosť:					
- vznikajúca genotypová ETVr[c]	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotypová ETVr[c] s virologickým prienikom[d]	1,1 % [e]	10,7 % [e]	27 % [e]	41,3 % [e]	43,6 % [e]

[a] Výsledky odrážajú použitie kombinovanej liečby entekavir-lamivudín (nasledovaná dlhodobou liečbou entekavirom) s mediánom 13 týždňov u 48 z 80 pacientov v 3. roku, mediánom 38 týždňov u 10 z 52 pacientov v 4. roku a 16 týždňov u 1 z 33 pacientov v 5. roku v nadväzujúcej štúdii (rollover study).
[b] Zahŕňa pacientov s najmenej jedným meraním HBV DNA počas liečby metódou PCR v alebo po 24 týždňoch až do týždňa 58 (1. rok), po 58 týždňoch až do týždňa 102 (2. rok), po 102 týždňoch až do týždňa 156 (3. rok), po 156 týždňoch až do týždňa 204 (4. rok) alebo po 204 týždňoch až do týždňa 252 (5. rok).
[c] Pacienti majú tiež LVDr substitúcie.
[d] ≥ 1 log_{10} zvýšenie nad najnižšiu hodnotu HBV DNA merané PCR, potvrdené následnými meraniami alebo na konci časového rozpätia.
[e] Existujúca ETVr v ktoromkoľvek roku; virologický prienik v špecifickom roku.

U lamivudín refraktérnych pacientov s HBV DNA < 10^7 log_{10} kópií/ml, 64 % (9/14) dosiahlo HBV DNA < 300 kópií/ml v týždni 48. Títo 14 pacienti mali nižší pomer genotypovej rezistencie na entekavir (kumulatívna pravdepodobnosť 18,8 % počas 5 rokov sledovania) ako celková populácia štúdie (pozri tabuľku). Taktiež pacienti refraktérni na lamivudín, ktorí dosiahli HBV DNA < 10^4 log_{10} kópií/ml metódou PCR v týždni 24 mali nižší pomer rezistencie ako tí, čo ho nedosiahli (5 ročná kumulatívna pravdepodobnosť 17,6 % [n = 50] oproti 60,5 % [n = 135], v uvedenom poradí).

Integrovaná analýza klinických skúšaní fázy 2 a 3: Zo 17 klinických skúšaní fázy 2 a 3 sa v integrovanej analýze údajov rezistencie na entekavir po schválení registrácie detegovala počas liečby entekavirom náhla rezistencia na entekavir súvisiaca so substitúciou rtA181C u 5 z 1 461 osôb. Táto substitúcia bola detegovaná iba v prítomnosti rezistencie na lamivudín súvisiacej so substitúciami rtL180M plus rtM204V.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: entekavir sa rýchlo vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú v rozmedzí 0,5 až 1,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Na základe vylučovania nezmeneného liečiva močom bola biologická dostupnosť odhadnutá na najmenej 70 %. Po opakovaných dávkach v rozsahu od 0,1 – 1 mg dochádza k zvýšeniu hodnôt C_{max} a AUC úmerných dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne v rozmedzí 6 až 10 dní po dávkovaní jedenkrát denne s ≈ 2-násobnou kumuláciou. V rovnovážnom stave je hodnota C_{max} 4,2 ng/ml a C_{min} 0,3 ng/ml pri dávke 0,5 mg a hodnota C_{max} 8,2 ng/ml a C_{min} 0,5 ng/ml pri dávke 1 mg. U zdravých osôb bola forma tabliet a perorálneho roztoku bioekvivalentná; z tohto dôvodu sa obe formy môžu používať zameniteľne.

Podanie 0,5 mg entekaviru so štandardným jedlom s vysokým obsahom tuku (945 kcal, 54,6 g tuku) alebo s jedlom s nízkym obsahom tuku (379 kcal, 8,2 g tuku) viedlo k minimálnemu predĺženiu absorpcie (1 – 1,5 hodiny po jedle oproti 0,75 hodiny nalačno), k zníženiu C_{max} o 44 – 46 % a zníženiu AUC o 18 – 20 %. Nižšie hodnoty C_{max} a AUC po užití s jedlom sa nepovažujú za klinicky významné u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi, ale mohli by ovplyvniť účinnosť u pacientov refraktérnych na lamivudín (pozri časť 4.2).

Distribúcia: odhadovaný distribučný objem entekaviru presahuje celkový objem vody v tele. Väzba na ľudské sérové proteíny *in vitro* je ≈ 13 %.

Biotransformácia: entekavir nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzýmového systému CYP450. Po podaní entekaviru značeného ^{14}C sa nepozorovali žiadne oxidačné ani acetylované metabolity a pozorovali sa malé množstvá metabolitov fázy II, glukuronidových a sulfátových konjugátov.

Eliminácia: entekavir je vylučovaný hlavne obličkami, pričom v moči sa v rovnovážnom stave zistilo nezmenené liečivo v množstve približne 75 % dávky. Renálny klírens nie je závislý od dávky a je v rozsahu 360 až 471 ml/min, čo naznačuje, že entekavir podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Po dosiahnutí maximálnych hladín dochádza k biexponenciálnemu poklesu plazmatických koncentrácií entekaviru s terminálnym polčasom eliminácie ≈ 128 – 149 hodín. Pozorovaný index kumulácie liečiva je ≈ 2-násobný pri dávkovaní jedenkrát denne, čo naznačuje efektívny polčas kumulácie približne 24 hodín.

Porucha funkcie pečene: farmakokinetické parametre u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene boli podobné parametrom u pacientov s normálnou funkciou pečene.

Porucha funkcie obličiek: klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu. 4-hodinová hemodialýza odstránila ≈ 13 % dávky a 0,3 % boli odstránené CAPD. Farmakokinetika entekaviru po jednorazovej 1 mg dávke u pacientov (bez chronickej infekcie vírusom hepatitídy B) je uvedená nižšie v tabuľke:

	Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)					
	Normálna funkcia > 80 (n = 6)	**Mierna porucha** > 50; ≤ 80 (n = 6)	**Stredne ťažká porucha** 30 – 50 (n = 6)	**Ťažká porucha** 20- < 30 (n = 6)	**Ťažká porucha liečená hemodialýzou** (n = 6)	**Ťažká porucha liečená CAPD** (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV %)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Po transplantácii pečene: expozícia entekaviru u pacientov po transplantácii pečene infikovaných HBV na stabilnej dávke cyklosporínu A alebo takrolimu (n = 9) bola ≈ 2-násobku expozície u zdravých osôb s normálnou funkciou pečene. U týchto pacientov prispela zmenená funkcia pečene k zvýšeniu expozície entekaviru (pozri časť 4.4).

Pohlavie: hodnota AUC bola o 14 % vyššia u žien ako u mužov, kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave v zmysle rozdielov v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti nebol medzi mužmi a ženami žiadny rozdiel v expozícii.

Staršie osoby: vplyv veku na farmakokinetiku entekaviru bol hodnotený porovnaním starších osôb vo vekovom rozmedzí 65 – 83 rokov (priemerný vek žien 69 rokov, mužov 74 rokov) s mladými osobami vo vekovom rozmedzí 20 – 40 rokov (priemerný vek žien 29 rokov, mužov 25 rokov). Hodnota AUC bola o 29 % vyššia u starších ako u mladých osôb, hlavne kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave vzhľadom na rozdiel v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti bola hodnota AUC u starších osôb o 12,5 % vyššia ako u mladých. Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca pacientov vo vekovom rozmedzí 16 – 75 rokov neidentifikovala vek ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru.

Rasa: populačná farmakokinetická analýza neidentifikovala rasu ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru. Závery je však možné urobiť len pre bielu a ázijskú rasu, pretože bolo príliš málo osôb iných rás.

Pediatrická populácia: farmakokinetika entekaviru v rovnovážnom stave sa hodnotila (štúdia 028) u 24 HBeAg pozitívnych pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene predtým neliečených nukleozidmi. Expozícia entekaviru v skupine osôb predtým neliečených nukleozidmi, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky entekaviru 0,015 mg/kg až maximálnu dávku 0,5 mg bola podobná expozícii, ktorá sa dosiahla u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky 0,5 mg. C_{max}, $AUC_{(0-24)}$ a C_{min} u týchto osôb bola 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml a 0,28 ng/ml, v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách po opakovanom podávaní na psoch bol pozorovaný reverzibilný perivaskulárny zápal v centrálnom nervovom systéme, pričom dávky bez účinku zodpovedali expozíciám 19- a 10-násobne vyšším ako sú expozície u ľudí (pri dávke 0,5 mg a 1 mg). Toto zistenie nebolo pozorované v štúdiách po opakovanom podávaní na ďalších živočíšnych druhoch, vrátane opíc, ktorým bol entekavir podávaný denne po dobu 1 roka pri expozíciách ≥ 100-násobne vyšších ako u ľudí.

V reprodukčných toxikologických štúdiách, v ktorých bol zvieratám podávaný entekavir po dobu až 4 týždňov, neboli pozorované žiadne dôkazy poruchy fertility u samcov ani u samíc potkanov pri vysokých expozíciách. Zmeny semenníkov (degenerácia semenných kanálikov) boli zjavné v toxikologických štúdiách po opakovanom podávaní na hlodavcoch a psoch pri expozíciách ≥ 26-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí. V 1-ročnej štúdii na opiciach neboli zjavné žiadne zmeny semenníkov.

U gravidných potkanov a králikov, ktorým bol podávaný entekavir, neboli pri expozíciách ≥ 21-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí pozorované žiadne toxické účinky na embryo ani na matku. U potkanov boli pozorované toxické účinky na matku, na vývoj embrya a plodu (resorpcie), nižšia telesná hmotnosť plodu, malformácie chvosta a chrbtice, znížená osifikácia (stavcov, segmentov hrudnej kosti a článkov prstov) a nadpočetné driekové stavce a rebrá pozorované pri vysokých expozíciách. U králikov boli pri vysokých expozíciách pozorované toxické účinky na vývoj embrya a plodu (resorpcie), znížená osifikácia (jazylky) a zvýšený výskyt 13. rebra. V štúdiách perinatálneho a postnatálneho obdobia na potkanoch neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na mláďatá. V osobitnej štúdii, v ktorej bol entekavir podávaný gravidným potkanom počas laktácie v dávke 10 mg/kg, bola preukázaná fetálna expozícia entekaviru aj vylučovanie entekaviru do mlieka. U mláďat potkanov, ktorým sa podával entekavir od 4. do 80. dňa po narodení, sa zaznamenala mierne znížená reakcia na akustické plašenie počas obdobia zotavovania sa (110. až 114. deň po narodení), no nie počas obdobia podávania pri hodnotách AUC ≥ 92-násobne vyšších, ako tých, ktoré sú u ľudí pri dávke 0,5 mg alebo pri ekvivalentnej pediatrickej dávke. Vzhľadom na rozsah expozície sa tento nález považuje za nález nepravdepodobného klinického významu.

V Amesovom teste mikrobiálnej mutagenity, v teste génových mutácií v bunkách cicavcov a v teste bunkových transformácií v embryonálnych bunkách sýrskeho škrečka neboli pozorované žiadne dôkazy o genotoxicite. Mikronukleový test a DNA reparačný test boli tiež negatívne. Entekavir mal

klastogénny účinok v kultúrach ľudských lymfocytov pri koncentráciách značne vyšších ako sú koncentrácie dosiahnuté pri klinickom používaní.

Dvojročné štúdie karcinogenity: na samcoch myší bol pozorovaný zvýšený výskyt tumorov pľúc pri expozíciách ≥ 4-násobne (pri 0,5 mg) a ≥ 2-násobne (pri 1 mg) vyšších ako sú expozície u ľudí. Rozvoju tumorov predchádzala proliferácia pneumocytov v pľúcach, ktorá nebola pozorovaná na potkanoch, psoch ani opiciach, čo naznačuje, že kľúčová udalosť pri rozvoji tumorov pľúc pozorovaná na myšiach bola pravdepodobne špecifická pre tento živočíšny druh. Zvýšený výskyt iných tumorov zahŕňajúcich gliómy mozgu u samcov a samíc potkanov, karcinómy pečene u samcov myší, benígne vaskulárne tumory u samíc myší a adenómy a karcinómy pečene u samíc potkanov boli pozorované len pri vysokých celoživotných expozíciách. Nebolo však možné presne stanoviť dávku bez účinku. Predikčná hodnota týchto zistení pre ľudí nie je známa. Klinické údaje, pozri časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
krospovidón (typ A)
hydroxypropylcelulóza (typ L)
stearát horečnatý

Obal tablety
Entecavir SaneXcel 0,5 mg
Opadry II OY-LS-28908 (biela)
oxid titaničitý (E171)
monohydrát laktózy
hypromelóza 2910/3 mPas
hypromelóza 2910/15 mPas
hypromelóza 2910/50 mPas
makrogol 4 000

Entecavir SaneXcel 1 mg
Opadry II 57U240038 (ružová)
hypromelóza 2910/15 mPas
oxid titaničitý (E171)
polydextróza
mastenec
maltodextrín (z kukuričného škrobu)
Triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje 30 filmom obalených tabliet, 3 OPA/Al/PVC hliníkové blistre po 10 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praha 1
Česko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Entecavir SaneXcel 0,5 mg: 42/0391/26-S
Entecavir SaneXcel 1 mg: 42/0392/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026