

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entecavir FMK 0,5 mg

Entecavir FMK 1 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg entekaviru (ako monohydrát).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg entekaviru (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 0,5 mg tableta obsahuje 108 mg monohydrátu laktózy.

Každá 1 mg tableta obsahuje 216 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

0,5 mg:

Biela až takmer biela filmom obalená tableta trojuholníkového tvaru s vyrazeným „0,5“ na jednej strane, bez označenia na druhej strane, veľkosť približne 8,4 mm x 8,7 mm.

1 mg:

Ružová filmom obalená tableta trojuholníkového tvaru s vyrazeným „1“ na jednej strane, bez označenia na druhej strane, veľkosť približne 10,6 mm x 11,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Entecavir FMK je indikovaný dospelým na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) (pozri časť 5.1):

- s kompenzovaným ochorením pečene a dôkazmi o aktívnej vírusovej replikácii, trvale zvýšenými sérovými hladinami alanínaminotransferázy (ALT) a histologickými dôkazmi o aktívnom zápale a/alebo fibróze pečene,
- dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.4).

Pri kompenzovanom aj dekompenzovanom ochorení pečene sa táto indikácia zakladá na údajoch z klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s HBeAg pozitívnu a HBeAg negatívnu infekciou HBV. S ohľadom na pacientov s hepatitídou B refraktérnu na lamivudín, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

Liečba chronickej infekcie HBV u pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí majú dokázanú aktívnu vírusovú replikáciu a trvalo zvýšené sérové hladiny ALT alebo histologicky dokázaný stredne závažný až závažný zápal a/alebo fibrózu. S ohľadom na rozhodnutie začatia liečby u pediatrických 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 dôkazmi 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 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 užiť na prázdny žalúdok (viac ako 2 hodiny pred jedlom a viac ako 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). U pacientov s hepatítidou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.4 a 5.1.

Trvanie liečby

Optimálne trvanie liečby nie je známe. Môže sa zvážiť prerušenie liečby nasledujúcim spôsobom:

- U HBeAg pozitívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do 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 interval) alebo do sérokonverzie HBs alebo do zistenia 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 zvolenej liečby 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 Entecavir FMK 0,5 mg filmom obalené tablety a pre dávky nižšie ako 0,5 mg je dostupný perorálny roztok.

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

Pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene musí 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 denná dávka jedna 0,5 mg tableta s jedlom alebo bez jedla. Perorálny roztok sa má používať u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 32,6 kg.

Dĺžka liečby u pediatrických pacientov

Optimálna dĺžka liečby nie je známa. V súlade so súčasnými postupmi v pediatrickej praxi 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 intervalom) 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 preukázania straty účinnosti.

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

Staršie osoby: nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na vek. 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 vzhľadom na pohlavie alebo rasu.

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 (CAPD), sa odporúča úprava dávky. Odporúča sa redukcia dennej dávky perorálneho roztoku entekaviru, ako je uvedené v tabuľke. Alternatívne, ak nie je perorálny roztok dostupný, môže sa dávka prispôbiť zvýšením dávkovacieho intervalu tak, ako je uvedené v tabuľke. Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie entekaviru	
	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

Entecavir FMK sa má užívať perorálne.

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 dávkovania (pozri časť 4.2). Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. 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 stredný čas 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 byť vystavení vyššiemu riziku 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 zahŕňajúce fatálne prípady.

U pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ktorí boli liečení entekavirom, bol stredný čas 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 Childovej-Turcotteovej-Pughovej klasifikácie (CTP), bol v porovnaní s pacientmi s kompenzovanou funkciou pečene pozorovaný vyšší výskyt závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (bez ohľadu na kauzalitu). Taktiež pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene môžu mať vyššie riziko laktátovej acidózy a špecifických renálnych nežiaducich účinkov, ako je hepatorenálny syndróm. V tejto populácii pacientov sa preto majú starostlivo 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 prípady laktátovej acidózy (pri absencii hypoxémie), niekedy fatálnej, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene. Keďže entekavir je nukleozidový analóg, toto riziko nie je možné vylúčiť. Liečba nukleozidovými analógmi musí byť prerušená, keď sa objavia rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz, progresívna hepatomegália alebo metabolická/laktátová acidóza neznámej etiológie. Benígne digestívne symptómy, 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 sérového laktátu.

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznych ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene. Títo pacienti musia byť starostlivo sledovaní.

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

Rezistencia a špeciálne opatrenia pre pacientov refraktérnych na lamivudín: mutácie HBV polymerázy, ktoré kódujú lamivudín rezistentné substitúcie, môžu vyústiť do následného objavenia sa 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 virologická odpoveď musí často sledovať a majú sa vykonávať odpovedajúce testy na rezistenciu. U pacientov so suboptimálnou virologickou odpoveďou po 24 týždňoch liečby entekavirom sa má zvážiť modifikovaná liečba (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 zvyšujúcim 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 prevyší 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.

Prijemcovia transplantátu pečene: u prijemcov transplantátu pečene užívajúcich cyklosporín alebo takrolimus má byť pred a počas liečby entekavirom pozorne zhodnotená 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 HIV liečbu. 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 (HAART) (pozri časť 5.1). Preto sa liečba entekavirom 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/mm³).

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 108 mg laktózy v každej 0,5 mg dennej dávke.

Tento liek obsahuje 215,9 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na to, že entekavir sa vylučuje prevažne obličkami (pozri časť 5.2), súbežné podávanie

s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súperia o aktívnu tubulárnu sekréciu, môže zvýšiť sérové koncentrácie niektorého lieku. S výnimkou lamivudínu, adefovir-dipivoxilu a tenofovir-dizoproxilfumarátu, nebol hodnotený vplyv súbežného podávania entekaviru s liekmi, ktoré sú vylučované obličkami, alebo ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek. 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). Preto nie je výskyt liekových interakcií entekaviru sprostredkovaný 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 FMK 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 Entekavirom FMK ukončiť.

Fertilita: toxikologické štúdie na zvieratách, ktorým bol podávaný entekavir, nepreukázali 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 účinky, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Prehľad 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 bola hlásená exacerbácia 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 na trh a štyroch klinických štúdiách, v ktorých 1720 pacientov s chronickou infekciou hepatitídy B a kompenzovaným ochorením pečene dostávalo dvojito zaslepenú liečbu entekavirom (n = 862) alebo lamivudínom (n = 858) až po dobu 107 týždňov (pozri časť 5.1). V týchto štúdiách boli profily bezpečnosti, vrátane laboratórnych abnormalít, porovnateľné pre entekavir 0,5 mg denne (679 HBeAg pozitívnych alebo negatívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi liečených v mediáne 53 týždňov), entekavir 1 mg denne (183 pacientov refraktérnych na lamivudín liečených v mediáne 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 ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<i>Poruchy imunitného systému:</i>	zriedkavé: anafylaktoidná reakcia
<i>Psychické poruchy:</i>	časté: nespavosť
<i>Poruchy nervového systému:</i>	časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	časté: vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	časté: zvýšenie hladín transamináz
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	menej časté: vyrážka, alopecia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	časté: únava

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

Liečba dlhšia ako 48 týždňov: pokračujúca liečba entekavirom po strednú dĺžku trvania 96 týždňov neodhalila žiadne nové bezpečnostné signály.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormality laboratórnych testov: v klinických štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, 5 % pacientov malo zvýšenia ALT > 3 -násobok bazálnych hodnôt a < 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2 -násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2 -násobok hornej hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) a > 2 -násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu $< 2,5$ g/dl sa vyskytli u < 1 % pacientov, hladiny amylázy > 3 -násobok bazálnych hodnôt u 2 % pacientov, hladiny lipázy > 3 -násobok bazálnych hodnôt u 11 % a krvné doštičky $< 50\,000/\text{mm}^3$ u < 1 % pacientov.

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

Exacerbácie počas liečby: v štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa zvýšenia ALT > 10 -násobok ULN a > 2 -násobok bazálnych 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 bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 11 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu zvýšenia ALT počas liečby 4 – 5 týždňov, zvyčajne ustúpili s pokračujúcou liečbou a vo väčšine prípadov boli spojené s $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ znížením vo vírusovej záťaži, 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 predošlej liečby nukleozidmi sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT (> 10 -násobok ULN a > 2 -násobok referenčnej hodnoty [minimálna bazálna hodnota alebo posledné meranie na

konci dávkovacieho intervalu]) u 6 % pacientov liečených entekavirom a u 10 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bez predošlej liečby nukleozidmi bol stredný čas do nástupu zvýšenia ALT 23 - 24 týždňov a 86 % (24/28) zvýšenia 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 skúšaní s jedincami s infekciou chronickej HBV; jedno farmakokinetické skúšanie vo fáze 2 (štúdia 028) a jedno skúšanie vo fáze 3 (štúdia 189). Tieto klinické skúšania poskytujú skúsenosti so 195 HBeAg pozitívnymi jedincami bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi liečenými entekavirom s mediánom dĺžky liečby 99 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických jedincov, ktorí dostávali liečbu entekavirom, boli zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní s entekavirom u dospelých (pozri *a. Prehľad bezpečnostného profilu a časť 5.1*).

e. Ostatné osobitné skupiny pacientov

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene: profil bezpečnosti 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 [pokles hydrogénuhličitanu v krvi (2 %)]. Kumulatívna miera úmrtí v štúdií bola 23 % (23/102) a príčiny úmrtí vo všeobecnosti súviseli s pečeňou tak, ako sa u tejto populácie očakávalo. Kumulatívna miera hepatocelulárneho karcinómu v štúdií (hepatocellular carcinoma, HCC) bola 12 % (12/102). Závažné nežiaduce účinky v štúdií, s kumulatívnou frekvenciou 69 %, vo všeobecnosti súviseli s pečeňou. U pacientov s vysokou bazálnou hodnotou CPT skóre bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Abnormality laboratórnych testov: až do 48. týždňa nemal žiaden z pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, liečený entekavirom, zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a zároveň > 2-násobok bazálnych hodnôt a 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u 30 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 10 % a krvné doštičky < 50 000/mm³ u 20 % pacientov.

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

Pohlavie/vek: nebol žiadny zjavný rozdiel v profile bezpečnosti entekaviru s ohľadom na pohlavie (≈ 25 % žien v klinických štúdiách) 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 limitované. Zdraví jedinci, ktorí užívali až 20 mg/deň po dobu 14 dní a jednorazové dávky až 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 (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 K_i (inhibičnej konštanty) entekaviru-TP pre HBV DNA polymerázu je 0,0012 $\mu\text{mol/l}$. Entekavir-TP je slabým inhibítorom celulárnych DNA polymeráz α , β a δ s hodnotami K_i 18 až 40 $\mu\text{mol/l}$. Vysoké expozície entekaviru okrem toho nemali žiadne významné nežiaduce účinky na polymerázu γ alebo syntézu mitochondriálnej DNA v HepG2 bunkách ($K_i > 160 \mu\text{mol/l}$).

Antivírusová aktivita: entekavir inhiboval syntézu HBV DNA (50 % zníženie, EC_{50}) pri koncentrácii 0,004 $\mu\text{mol/l}$ v ľudských HepG2 bunkách transfekovaných divokým typom HBV. Stredná hodnota EC_{50} entekaviru proti HBV rezistentnému na LVD (rtL180M a rtM204V) bola 0,026 $\mu\text{mol/l}$ (rozsah 0,010 – 0,059 $\mu\text{mol/l}$). 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, využívajúc rozličné typy buniek a podmienky testu, poskytla hodnoty EC_{50} v rozmedzí od 0,026 do $> 10 \mu\text{mol/l}$; 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 účinok na citlivosť na entekavir a nepozorovali sa za neprítomnosti LVDr substitúcií u viac než 1000 sekvenčných vzoriek pacientov. Rezistencia je sprostredkovaná redukovanou väzbou inhibítora na zmenenú HBV reverznú transkriptázu a rezistentná HBV sa prejavuje redukovanou replikačnou kapacitou v bunkovej kultúre.

Klinické skúsenosti: preukázanie prínosu sa zakladá na histologických, virologických, biochemických a sérologických odpovediach po 48 týždňoch liečby v klinických štúdiách kontrolovaných účinnou látkou u 1 633 dospelých s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B, s dôkazom o vírusovej replikácii a kompenzovaným ochorením pečene. Bezpečnosť a účinnosť entekaviru boli tiež hodnotené v klinickej štúdii kontrolovanej účinnou látkou 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 kompenzovaným ochorením pečene bolo histologické zlepšenie definované ako ≥ 2 -bodové zníženie od bazálnej hodnoty v Knodellovom skóre nekrotického zápalu bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy. Odpovede u pacientov, ktorí mali v Knodellovom skóre fibrózy bazálnu hodnotu 4 (cirhóza), boli porovnateľné s celkovými odpoveďami vo všetkých meraniach výsledku účinnosti (všetci pacienti mali kompenzované ochorenie pečene). Vysoká bazálna hodnota Knodellovho skóre nekrotického zápalu v hodnote (> 10) bolo spojené s väčším histologickým zlepšením u pacientov bez predchozej liečby nukleozidmi. Bazálne hladiny ALT ≥ 2 -násobok ULN aj bazálne hodnoty HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ kópií/ml boli spájané s vyššou mierou virologickej odpovede (48. týždeň, HBV DNA < 400 kópií/ml) u HBeAg pozitívnych pacientov bez predchozej liečby nukleozidmi. Bez ohľadu na východiskové charakteristiky väčšina pacientov preukázala histologickú a virologickú odpoveď na liečbu.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene bez predchozej 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 predchozej 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 bazálnou histológiou (bazálna hodnota Knodellovo skóre nekrotického zápalu ≥ 2)

^b primárny koncový ukazovateľ

^c Analýza Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 kópií/ml)

Skúsenosti u pacientov refraktérnych na lamivudín s kompenzovaným 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 LVD 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 bazálnou histológiou (bazálna hodnota Knodellovo skóre nekrotického 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, ktorí nemali virologickú odpoveď, bola ponúknutá alternatívna liečba.

Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi

HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 022): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 354) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 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 v hodnote 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 malo spomedzi pacientov, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov) 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 v hodnote 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 (stredná doba 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 ($\leq$ 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, trvala 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 štúdiu 022 a u 46 % (131/286) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 31 % (79/253) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdiu 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 entecaviru 0,5 mg denne (priemerná expozícia 85 týždňov) a 1 mg denne v nadväzujúcej štúdiu (priemerná expozícia 177 týždňov) a 51 pacientov v nadväzujúcej štúdiu dostávalo na začiatku aj lamivudín (priemerne po dobu 29 týždňov). 55/57 (96 %) pacientov zaznamenalo histologické zlepšenie ako už bolo spomenuté (pozri vyššie) a 50/57 (88 %) zaznamenalo zníženie o $\geq$ 1- podľa Ishakovho skóre fibrózy. Pacientom s počiatočnou hodnotou Ishakovho skóre fibrózy $\geq$ 2, 25/43 (58 %) kleslo skóre o $\geq$ 2- body. Všetci pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou alebo cirhózou zaznamenali na začiatku (Ishakovo skóre fibrózy 4,5 alebo 6) pokles o $\geq$ 1 bod (priemerný pokles východiskovej hodnoty bol 1,5 bodu). V čase dlhodobej biopsie mali všetci pacienti HBV DNA < 300 kópií/ml a 49/57 (86 %) mali sérum ALT $\leq$ 1-násobok ULN. Všetci 57 pacienti zotrvali 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 v hodnote 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 (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 40 % pacientov a k normalizácii ALT ($\leq$ 1-násobok ULN) došlo u 81 %.

Vek/pohlavie

Nepozoroval sa viditeľný rozdiel v účinnosti entekaviru v závislosti na pohlaví ($\approx$ 25 % žien v klinických štúdiách) alebo veku ($\approx$ 5 % pacientov starších ako 65 rokov).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene: v štúdiu 048, 191 pacientov s HBeAg pozitívnou alebo negatívnou chronickou infekciou HBV a 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-dizoproxilfumarátom). Na začiatku liečby mali pacienti priemerné CTP skóre 8,59 a 26 % pacientov malo CTP stupňa C. Priemerná bazálna hodnota skóre modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (Model for End Stage Liver Disease, MELD) bola 16,23. Priemerná hodnota HBV DNA v sére bola 7,83 log₁₀ kópií/ml metódou PCR a priemerná sérová ALT bola 100 U/l, 54 % pacientov bolo HBeAg pozitívnych a 35 % pacientov malo na začiatku liečby LVDr substitúcie. Entekavir bol významne účinnejší ako adefovir-dipivoxil v primárnom koncovom ukazovateli priemernej zmeny od bazálnej hodnoty sérovej HBV DNA metódou PCR v 24. týždni. Výsledky koncových ukazovateľov jednotlivých štúdií 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 bazálnej 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 bazálnej 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 (nedokončil = 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 kópií/ml).

^c NC = M (nedokončili = chýba).

^d Definovaný ako zníženie alebo bez zmeny bazálnej hodnoty CTP skóre.

^e Priemerná bazálna 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 liečených skupinách; kumulatívne miery úmrtí v štúdií boli 23 % (23/102) u pacientov liečených entekavirom a 33 % (29/89) u pacientov liečených adefovir-dipivoxilom a kumulatívne miery HCC v štúdií 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 obsahujúcim lamivudín. HAART režimy nezahŕňajú emtricitabín a tenofovir-dizoproxilfumarát. Na začiatku liečby mali pacienti liečení entekavirom strednú dĺžku trvania

predošlej liečby lamivudínom 4,8 rokov a stredný počet CD4 494 buniek/mm³ (iba s 5 jedincami majúcimi počet CD4 < 200 buniek/mm³). Pacienti pokračovali vo svojich režimoch s lamivudínom a boli priradení buď k entekaviru 1 mg jedenkrát denne (n = 51), alebo k placebo (n = 17) po dobu 24 týždňov, po ktorej nasledovalo ďalších 24 týždňov, počas ktorých všetci užívali entekavir. V 24. týždni bolo zníženie vírusovej záťaže HBV významne väčšie u entekaviru (-3,65 oproti vzostupu o 0,11 log₁₀ kópií/ml). U pacientov, ktorí boli pôvodne priradení k liečbe entekavirom, bolo zníženie HBV DNA v 48. týždni -4,20 log₁₀ kópií/ml, k normalizácii ALT došlo u 37 % pacientov s abnormálnymi bazálnymi 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 a súbežne neužívajúcich účinnú HIV terapiu. Redukcia HIV RNA bola zaznamenaná 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 potenciál rozvoja HIV rezistencie (pozri časť 4.4).

Príjemcovia transplantátu pečene: bezpečnosť a účinnosť 1 mg entekaviru jedenkrát denne sa hodnotila v štúdií 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). V študovanej skupine pacientov bolo 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 dostalo 49 liečbu HBIG dlhšie ako 6 mesiacov. V 72. týždni po transplantácii sa u žiadneho z 55 sledovaných prípadov nevyskytla rekurencia vírusu HBV [definovaná 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 i napriek zachovaniu nedetekovateľnej HBV DNA (< 6 IU/ml). Frekvencia a charakter nežiaducich účinkov 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 prebiehajúca 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 liečenými skupinami a naprieč vekovými kohortami porovnateľné. Pri vstupe do štúdie bola v študovanej populácii priemerná hodnota HBV DNA 8,1 log₁₀ 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*
	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň
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 %
ALT normalizácia ^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 (neukončili liečbu = liečba zlyhala).

* Pacienti randomizovaní na placebo, 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 od pediatrických pacientov s HBeAg-pozitívnu chronickou infekciou HBV predtým neliečených nukleozidmi z dvoch prebiehajúcich klinických skúšaní (028 a 189). 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 pre 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 skúšaní 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 zistili iba za 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 s:					
- vznikajúcou genotypovou ETVr ^c	1	1	1	0	0
- 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 20 týždňov u 130 zo 149 pacientov v 3. roku a 1 týždeň pre 1 zo 121 pacientov v 4. roku v nadväzujúcej štúdii (rollover study).

^b Zahŕňa pacientov s najmenej jedným meraním HBV DNA počas liečby, meraným prostredníctvom

PCR v alebo po 24 týždňoch do týždňa 58 (1. rok), po 58 týždňoch do týždňa 102 (2. rok) po 102 týždňoch do týždňa 156 (3. rok) po 156 týždňoch do týždňa 204 (4. rok) alebo po 204 týždňoch do týždňa 252 (5. rok).

^c Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

^d $\geq 1 \log_{10}$ zvýšenie nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA merané PCR, potvrdené postupnými meraniami alebo na konci časového rozpätia.

ETVr substitúcie (okrem LVDr substitúcií rtM204V/I $\pm$ rtL180M) sa zistili na začiatku liečby v izolátoch u 10/187 (5 %) pacientov refraktérnych na lamivudín liečených entekavirom a monitorovaných na rezistenciu naznačujúc tak, že predošlá 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 ($\geq 1 \log_{10}$ zvýšenie nad najnižšiu hodnotu). Vznikajúca rezistencia na entekavir v lamivudín refraktérnych štúdiách do 240. týždňa je zhrnutá v tabuľke.

Genotypová rezistencia na entekavir do 5. roka, lamivudín refraktérne štúdie					
	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 s:					
- vznikajúcou genotypovou ETVr ^c	11	12	16	6	2
- 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 pre 10 z 52 pacientov v 4. roku a 16 týždňov pre 1 z 33 pacientov v 5. roku v nadväzujúcej štúdii (rollover study).

^b Zahŕňa pacientov s najmenej jedným meraním HBV DNA počas liečby, meraným prostredníctvom PCR v alebo po 24 týždňoch do týždňa 58 (1. rok), po 58 týždňoch do týždňa 102 (2. rok) alebo po 102 týždňoch do týždňa 156 (3. rok), po 156 týždňoch do týždňa 204 (4. rok) alebo po 204 týždňoch do týždňa 252 (5. rok).

^c Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

^d $\geq 1 \log_{10}$ zvýšenie nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA merané PCR, potvrdené postupnými 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 prostredníctvom 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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: entekavir sa rýchlo vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 0,5 až 1,5 hodine. 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 vzostupu hodnôt $C_{\max}$ a AUC úmerných podanej dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 10 dňoch po dávke podávanej jedenkrát denne s $\approx$ 2-násobnou kumuláciou. V rovnovážnom stave je hodnota $C_{\max}$ 4,2 ng/ml a $C_{\min}$ 0,3 ng/ml pre dávku 0,5 mg a hodnota $C_{\max}$ 8,2 ng/ml a $C_{\min}$ 0,5 ng/ml pre dávku 1 mg. U zdravých jedincov 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 poklesu $C_{\max}$ o 44 – 46 % a poklesu AUC o 18 – 20 %. Nižšie hodnoty $C_{\max}$ a AUC po užití s jedlom sa nepovažujú za klinicky významné u pacientov bez predošlej 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 $\approx$ 13 %.

Biotransformácia: entekavir nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom enzýmového systému CYP450. Po podaní entekaviru značeného ^{14}C neboli pozorované žiadne oxidačné ani acetylované metabolity a boli pozorované malé množstvá metabolitov II. fázy - 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 je nezávislý od dávky a je v rozsahu 360 až 471 ml/min, čo svedčí o tom, že entekavir podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Po dosiahnutí maximálnych hladín dochádza k biexponenciálnemu poklesu plazmatických hladín s terminálnym eliminačným polčasom $\approx$ 128 – 149 hodín. Pozorovaný index kumulácie liečiva je $\approx$ 2-násobný pri dávke podávanej jedenkrát denne, čo svedčí o efektívnom kumulačnom polčase 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 $\approx$ 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:

	Bazálny klírens kreatinínu (ml/min)					
	Bez poruchy > 80 (n = 6)	Ľahká 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 príjemcov transplantátu pečene infikovaných HBV na stabilnej dávke cyklosporínu A alebo takrolimu ($n = 9$) bola ≈ 2 -násobkom expozície u zdravých jedincov 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 jedincov vo vekovom rozmedzí 65 – 83 rokov (priemerný vek žien 69 rokov, mužov 74 rokov) s mladými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 – 40 rokov (priemerný vek žien 29 rokov, mužov 25 rokov). Hodnota AUC bola o 29 % vyššia u starších jedincov ako u mladých jedincov, 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 jedincov o 12,5 % vyššia ako u mladých jedincov. 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 jedincov iných rás.

Pediatrická populácia: farmakokinetika rovnovážneho stavu entekaviru sa hodnotila (štúdia 028) u 24 HBeAg pozitívnych pediatrických jedincov vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene predtým neliečených nukleozidmi a u 19 predtým liečených lamivudínom. Expozícia entekaviru v skupine jedincov 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 jedincov bola 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml a 0,28 ng/ml, v uvedenom poradí. Expozícia entekaviru v skupine jedincov predtým liečených lamivudínom, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky entekaviru 0,030 mg/kg až maximálnu dávku 1,0 mg bola podobná expozícii, ktorá sa dosiahla u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky 1,0 mg. $C_{\max}$, AUC(0-24) a $C_{\min}$ u týchto jedincov bola 14,48 ng/ml, 38,58 ng h/ml a 0,47 ng/ml, v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním na psoch bol pozorovaný reverzibilný perivaskulárny zápal v centrálnom nervovom systéme, pre ktorý 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 s opakovaným podávaním na ďalších živočíšnych druhoch, vrátane opíc, ktorým bol entekavir podávaný denne po dobu 1 roka pri expozíciách ≥ 100 -násobne vyšších ako sú expozície u ľudí.

V reprodukčných toxikologických štúdiách, v ktorých bol zvieratám podávaný entekavir po dobu až 4 týždňov, neboli pozorované žiadne dôkazy o poruche fertility u samcov ani u samíc potkanov pri vysokých expozíciách. Zmeny semenníkov (degenerácia semenných kanálikov) boli zjavné v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním na hlodavcoch a psoch pri expozíciách ≥ 26 -násobne vyšších ako 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, embryonálny a fetálny vývoj (resorpcie), nižšia telesná hmotnosť plodu, malformácie chvostu 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 (jazyky) 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 juvenilných potkanov, ktorým sa podával entekavir od 4. do 80. dňa po narodení, sa zaznamenala mierne znížená reakcia na akustické vyplašenie 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 škrekčeka 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 myši 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 myši, benígne vaskulárne tumory u samíc myši 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
hydroxypropylcelulóza (E463)
krospovidón typ A (E1202)
stearan horečnatý (E470b)

Obal tablety:

hypromelóza (E464)
makrogol 400 (E1521)
oxid titaničitý (E171)

Iba 1 mg:

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení HDPE fľaše, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé blistrové balenie obsahuje buď:

- 30 x 1 filmom obalenú tabletu; 3 blistre, každý obsahuje 10 x 1 filmom obalenú tabletu v hliníkových OPA/Alu/PVC perforovaných jednodávkových blistroch, alebo
- 90 x 1 filmom obalenú tabletu; 9 blistrov, každý obsahuje 10 x 1 filmom obalenú tabletu v hliníkových OPA/Alu/PVC perforovaných jednodávkových blistroch.

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúca 30 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje jednu fľašku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Entecavir FMK 0,5 mg: 42/0025/19-S

Entecavir FMK 1 mg: 42/0026/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. január 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025