

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entecavir/Sandoz 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Entecavir/Sandoz 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Entecavir/ Sandoz 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,5 mg εντεκαβίρης (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 0,5 mg περιέχει 114,4 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Entecavir/Sandoz 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg εντεκαβίρης (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο του 1 mg περιέχει 228,9 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Entecavir/ Sandoz 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Άσπρο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διακριτικά ανάγλυφα και στις δύο πλευρές, “SZ” στη μια και “108” στην άλλη, και με διάμετρο περίπου 8,0 mm.

Entecavir/Sandoz 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διακριτικά ανάγλυφα και στις δύο πλευρές, “SZ” στη μια και “109” στην άλλη, και με διάμετρο περίπου 10,0 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η εντεκαβίρη ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) (βλ. παράγραφο 5.1) σε ενήλικες με:

- αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και ένδειξη ενεργού ιικού αναδιπλασιασμού, εμμένοντα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης του ορού (ALT) και ιστολογική ένδειξη ενεργούς φλεγμονής και/ή ίνωσης.
- μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλ. παράγραφο 4.4).

Τόσο για την αντιρροπούμενη όσο και για τη μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, η ένδειξη αυτή βασίζεται σε δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς HBeAg θετικούς και HBeAg αρνητικούς με λοίμωξη HBV, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια. Σχετικά με ασθενείς με ηπατίτιδα Β ανθεκτικούς στη λαμβιβουδίνη, βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εντεκαβίρη ενδείκνυται, επίσης, για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό HBV σε

παιδιατρικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια ηλικίας από 2 έως < 18 ετών με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι οποίοι έχουν ένδειξη ενεργού ιικού αναδιπλασιασμού και εμμένοντα αυξημένα επίπεδα ALT ορού, ή ιστολογική ένδειξη μέτριας έως σοβαρής φλεγμονής και/ή ίνωσης. Αναφορικά με την απόφαση έναρξης θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς, βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει από ένα γιατρό με εμπειρία στο χειρισμό της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα Β.

Δοσολογία

Αντιρροπούμενη ηπατική νόσος

Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια: η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες είναι 0,5 mg μια φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή.

Οι ασθενείς ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη (δηλ. με ένδειξη ιαιμίας ενώ ελάμβαναν λαμβουδίνη, ή μεταλλάξεις με παρουσία αντοχής στη λαμβουδίνη [LVD_r]) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1): η συνιστώμενη δόση στους ενήλικες είναι 1 mg μια φορά την ημέρα, που πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι (περισσότερες από 2 ώρες πριν και περισσότερες από 2 ώρες μετά από γεύμα) (βλ. παράγραφο 5.2). Στην παρουσία των μεταλλάξεων LVD_r, η χρήση συνδυασμού της εντεκαβίρης μαζί με ένα δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με εντεκαβίρη) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία εντεκαβίρης. (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο είναι 1 mg μια φορά την ημέρα, και πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι (περισσότερες από 2 ώρες πριν και περισσότερες από 2 ώρες μετά από γεύμα) (βλ. παράγραφο 5.2). Σχετικά με ασθενείς με ηπατίτιδα Β ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη, βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

Διάρκεια της θεραπείας

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Διακοπή της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί ως ακολούθως:

- Σε ενήλικες ασθενείς HBeAg θετικούς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι 12 μήνες μετά την επίτευξη της οροαναστροφής HBe (απώλεια HBeAg και απώλεια HBV DNA με ανίχνευση αντι-HBe σε δύο συνεχόμενα δείγματα ορού με απόσταση τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την οροαναστροφή HBs ή μέχρι να υπάρχει απώλεια αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σε ενήλικες ασθενείς HBeAg αρνητικούς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι την οροαναστροφή HBs ή μέχρι να υπάρχει απώλεια αποτελεσματικότητας. Όταν υπάρχει παρατεταμένη θεραπεία για περισσότερο από 2 έτη, συνιστάται τακτική επαναξιολόγηση για να επιβεβαιώνεται ότι η επιλεγείσα θεραπεία παραμένει κατάλληλη για τον ασθενή.

Σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή κίρρωση, δε συνιστάται η διακοπή της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για την κατάλληλη δοσολογία στον παιδιατρικό πληθυσμό διατίθεται το Entecavir/Sandoz 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και για δόσεις χαμηλότερες της 0,5 mg πόσιμο διάλυμα μπορεί να είναι διαθέσιμο.

Η απόφαση για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση την προσεκτική αξιολόγηση των ατομικών αναγκών κάθε ασθενούς και με αναφορά στις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες παιδιατρικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της αξίας των ιστολογικών στοιχείων κατά την έναρξη. Τα οφέλη της μακροχρόνιας ιολογικής καταστολής με συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να

σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της παρατεταμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης και της εμφάνισης ανθεκτικού ιού ηπατίτιδας Β.

Πρέπει να υπάρχουν εμμένοντα αυξημένα επίπεδα ALT ορού για τουλάχιστον 6 μήνες πριν τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο λόγω ΗΒεΑg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες σε ασθενείς με ΗΒεΑg αρνητική νόσο.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 32,6 kg πρέπει να χορηγείται μια ημερήσια δόση του ενός δισκίου 0,5 mg με ή χωρίς τροφή. Το πόσιμο διάλυμα μπορεί να είναι διαθέσιμο για ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 32,6 kg.

Διάρκεια θεραπείας για παιδιατρικούς ασθενείς

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας είναι άγνωστη. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες παιδιατρικής πρακτικής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας ως εξής:

- Σε ΗΒεΑg θετικούς παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HBV DNA και ορομετατροπής ΗΒεΑg (απώλεια ΗΒεΑg και ανίχνευση αντι-ΗΒε σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού που λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την ορομετατροπή ΗΒs ή μέχρι να υπάρχει απώλεια αποτελεσματικότητας. Τα επίπεδα της ALT και του HBV DNA ορού πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σε ΗΒεΑg αρνητικούς παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μέχρι την ορομετατροπή ΗΒs ή μέχρι να υπάρχει ένδειξη απώλειας της αποτελεσματικότητας.

Η φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί.

Ηλικιωμένοι: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας λόγω ηλικίας. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς (βλ. συνιστώμενη δοσολογία σε νεφρική δυσλειτουργία και παράγραφο 5.2).

Φύλο και φυλή: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας με βάση το φύλο ή τη φυλή.

Νεφρική δυσλειτουργία: η κάθαρση της εντεκαβίρης μειώνεται με τη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min, περιλαμβανομένων και αυτών σε αιμοδιύλιση ή συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής διύλισης (CAPD). Συνιστάται μείωση της ημερήσιας δόσης με χρήση του πόσιμου διαλύματος εντεκαβίρης, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα. Εναλλακτικά, σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμο το πόσιμο διάλυμα, η δόση μπορεί να ρυθμιστεί μέσω αύξησης του μεσοδιαστήματος των δόσεων, όπως παρουσιάζεται επίσης στον πίνακα. Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης βασίζονται στην προέκταση περιορισμένων δεδομένων, και η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικό επίπεδο. Επομένως, πρέπει να παρακολουθείται στενά η ιολογική ανταπόκριση.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δόση εντεκαβίρης*	
	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια	Ασθενείς ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη ή με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο
≥ 50	0,5 mg μια φορά την ημέρα	1 mg μια φορά την ημέρα
30 - 49	0,25 mg μια φορά την ημέρα* Ή 0,5 mg κάθε 48 ώρες	0,5 mg μια φορά την ημέρα
10 - 29	0,15 mg μια φορά την ημέρα* Ή 0,5 mg κάθε 72 ώρες	0,3 mg μια φορά την ημέρα* Ή 0,5 mg κάθε 48 ώρες
< 10 Αιμοδιύλιση ή CAPD**	0,05 mg μια φορά την ημέρα* Ή 0,5 mg κάθε 5-7 ημέρες	0,1 mg μια φορά την ημέρα* Ή 0,5 mg κάθε 72 ώρες

* Για δόσεις < 0,5 mg συνιστάται το πόσιμο διάλυμα Entecavir/Sandoz.

** τις ημέρες της αιμοδιύλισης, χορηγήστε την εντεκαβίρη μετά την αιμοδιύλιση.

Ηπατική ανεπάρκεια: δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Τρόπος χορήγησης

Το Entecavir/Sandoz πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία: συνιστάται η προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις της δόσης βασίζονται στην προέκταση περιορισμένων δεδομένων, και η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικό επίπεδο. Επομένως, πρέπει να παρακολουθείται στενά η ιολογική ανταπόκριση.

Παροξύνσεις της ηπατίτιδας: αυθόρμητες παροξύνσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι σχετικά συχνές και χαρακτηρίζονται από παροδικές αυξήσεις της ALT ορού. Μετά την έναρξη αντιικής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς καθώς τα επίπεδα ορού του HBV DNA μειώνονται (βλ. παράγραφο 4.8). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρης εξάρσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν ένα διάμεσο χρόνο έναρξης 4-5 εβδομάδων. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι αυξήσεις αυτές της ALT ορού, σε γενικές γραμμές δε συνοδεύονται από αύξηση της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης ορού ή ηπατική απορρύθμιση. Οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ηπατική αντιστάθμιση μετά από ηπατική παρόξυνση, και γι' αυτό πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχει επίσης αναφερθεί οξεία παρόξυνση της ηπατίτιδας σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β (βλ. παράγραφο 4.2). Οι εξάρσεις μετά τη θεραπεία σχετίζονται συνήθως με αύξηση του HBV DNA, και η πλειονότητα φαίνεται να είναι αυτο-περιοριζόμενη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρές παροξύνσεις, περιλαμβανομένων και θανάτων.

Μεταξύ των ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδία, που έλαβαν εντεκαβίρης, οι παροξύνσεις μετά τη θεραπεία είχαν διάμεσο χρόνο έναρξης τις 23 - 24 εβδομάδες, και οι περισσότερες αναφέρθηκαν σε ασθενείς ΗΒεΑg αρνητικούς (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα με κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας της ηπατίτιδας Β. Εάν πρέπει, η επανέναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα Β μπορεί να αιτιολογηθεί.

Ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: μια μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ασχέτως αιτίας) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, συγκεκριμένα σε αυτούς με την ασθένεια Child-Turcotte-Pugh (CTP) κλάσης C, σε σύγκριση με τη συχνότητα σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική λειτουργία. Επίσης, ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για γαλακτική οξέωση και συγκεκριμένα για ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεφρά όπως το ηπατονεφρικό σύνδρομο. Συνεπώς, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών (βλ. επίσης παραγράφους 4.8 και 5.1).

Γαλακτική οξέωση και σοβαρή ηπατομεγαλία με στεάτωση: εμφανίσεις γαλακτικής οξέωσης (απουσία υποξαιμίας), μερικές φορές θανατηφόρου, συνήθως σχετιζόμενης με σοβαρή ηπατομεγαλία και ηπατική στεάτωση, έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων. Καθώς η εντεκαβίρης είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο, ο κίνδυνος αυτός δε μπορεί να αποκλεισθεί. Η θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα πρέπει να διακόπτεται όταν συμβαίνει ταχεία αύξηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης, προοδευτική ηπατομεγαλία ή μεταβολική/γαλακτική οξέωση αγνώστου αιτιολογίας. Καλοήθη

γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος, μπορεί να είναι ενδεικτικά ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης. Σοβαρές περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, συσχετίστηκαν με παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια/ηπατική στεάτωση, νεφρική ανεπάρκεια και υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού στον ορό.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφούνται νουκλεοσιδικά ανάλογα σε οποιοδήποτε ασθενή (ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες) με ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα ή άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ηπατική νόσο. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Για τη διάκριση μεταξύ των αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών που οφείλονται σε ανταπόκριση στη θεραπεία και αυξήσεων πιθανά σχετιζόμενων με γαλακτική οξέωση, οι γιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι αλλαγές στην ALT σχετίζονται με βελτιώσεις σε άλλους εργαστηριακούς δείκτες της χρόνιας ηπατίτιδας B.

Αντοχή και ειδική προφύλαξη για ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη: μεταλλάξεις στην πολυμεράση του HBV που κωδικοποιούν τις υποκαταστάσεις αντοχής στη λαμβουδίνη είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε επακόλουθη εμφάνιση δευτερογενών υποκαταστάσεων, περιλαμβανομένων και εκείνων που σχετίζονται με αντοχή σχετιζόμενη με την εντεκαβίρη (ETVr). Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών ανθεκτικών στη λαμβουδίνη, οι υποκαταστάσεις ETVr στις θέσεις rtT184, rtS202 ή rtM250 ήταν παρούσες κατά την έναρξη. Ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη HBV βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης επακόλουθης αντοχής στην εντεκαβίρη σε σχέση με ασθενείς χωρίς αντοχή στη λαμβουδίνη. Η αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης γονοτυπικής αντοχής στην εντεκαβίρη μετά από 1, 2, 3, 4 και 5 χρόνια θεραπείας στις μελέτες με ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη ήταν 6%, 15%, 36%, 47% και 51% αντίστοιχα. Η ιολογική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται συχνά στον ανθεκτικό στη λαμβουδίνη πληθυσμό και να διενεργείται κατάλληλος έλεγχος αντοχής. Σε ασθενείς με ιολογική ανταπόκριση κατώτερη της βέλτιστης, μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με εντεκαβίρη, πρέπει να αξιολογείται η περίπτωση τροποποίησης της αγωγής (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Όταν ξεκινά θεραπεία σε ασθενείς με τεκμηριωμένο ιστορικό αντοχής στη λαμβουδίνη HBV, η χρήση συνδυασμού της εντεκαβίρης μαζί με δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με εντεκαβίρη) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία εντεκαβίρης.

Προϋπάρχουσα αντοχή στη λαμβουδίνη HBV συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μεταγενέστερη αντοχή στην εντεκαβίρη, ανεξάρτητα από το βαθμό της ηπατικής νόσου. Σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, η ιολογική διαφυγή μπορεί να σχετίζεται με σοβαρές κλινικές επιπλοκές της υποκείμενης ήπατος νόσου. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και αντοχή στη λαμβουδίνη HBV, η χρήση συνδυασμού της εντεκαβίρης μαζί με δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με εντεκαβίρη) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία εντεκαβίρης.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης (HBV DNA < 50 IU/ml) σε παιδιατρικούς ασθενείς με HBV DNA στην έναρξη $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (βλ. παράγραφο 5.1). Η εντεκαβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το παιδί (π.χ. αντίσταση). Καθώς ορισμένοι παιδιατρικοί ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία ή ακόμα και εφ' όρου ζωής αντιμετώπιση της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας B, θα πρέπει να εξετάζεται η επίδραση της εντεκαβίρης στις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

Λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος: η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την εντεκαβίρη σε λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνοδός λοίμωξη με ηπατίτιδα C ή D: δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της εντεκαβίρης σε ασθενείς με συνοδό λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C ή D.

Ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)/HBV που δε λαμβάνουν παράλληλα αντιρετροϊκή θεραπεία: η εντεκαβίρη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις

HIV/HBV, οι οποίοι δε λαμβάνουν ταυτόχρονα αποτελεσματική αγωγή HIV. Έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντίστασης του HIV, μετά από χρήση της εντεκαβίρης για τη θεραπεία λοίμωξης χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART) (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά συνέπεια, η θεραπεία με εντεκαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV, που δε λαμβάνουν HAART. Η εντεκαβίρη δεν έχει μελετηθεί ως θεραπεία της λοίμωξης HIV και δε συστήνεται για τη χρήση αυτή.

Ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις από τους ιούς HIV/HBV που λαμβάνουν παράλληλα αντιρετροϊκή θεραπεία: η εντεκαβίρη έχει μελετηθεί σε 68 ενήλικες με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV, που έλαβαν σχήμα HAART περιλαμβανομένης λαμβουδίνης (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της εντεκαβίρης σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με συνοδό λοίμωξη HIV. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με συνοδό λοίμωξη με HIV που έχουν μικρό αριθμό κυττάρων CD4 (< 200 κύτταρα/mm³).

Γενικά: οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με την εντεκαβίρη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HBV και γι' αυτό πρέπει ακόμη να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις.

Το Entecavir/Sandoz περιέχει λακτόζη: Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επειδή η εντεκαβίρης αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά (βλ. παράγραφο 5.2), η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την νεφρική λειτουργία ή συναγωνίζονται για την ενεργό σωληναριακή απέκκριση μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ορού αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Εκτός της λαμβουδίνης, της αδεφοβίρης διπιβοξίλης και της φουμαρικής τενοφοβίρης, τα αποτελέσματα της συγχορήγησης της εντεκαβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τα νεφρά ή επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες όταν η εντεκαβίρης συγχορηγείται με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της εντεκαβίρης και της λαμβουδίνης, της αδεφοβίρης ή της τενοφοβίρης.

Η εντεκαβίρη δεν είναι υπόστρωμα, επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450) (βλ. παράγραφο 5.2). Γι' αυτό οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που επιτυγχάνονται μέσω του CYP450 είναι απίθανο να συμβούν με την εντεκαβίρη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: δεδομένου ότι οι πιθανοί κίνδυνοι για το αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι άγνωστοι, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Εγκυμοσύνη: δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της εντεκαβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Entecavir/Sandoz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της εντεκαβίρης στη μετάδοση του HBV από τη μητέρα στο νεογέννητο βρέφος. Γι' αυτό, πρέπει να γίνονται οι κατάλληλες παρεμβάσεις για να αποτρέψουν την μετάδοση του HBV στο νεογέννητο.

Θηλασμός: είναι άγνωστο εάν η εντεκαβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της εντεκαβίρης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ο

κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Entecavir/Sandoz.

Γονιμότητα: τοξικολογικές μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε εντεκαβίρη δεν έδειξαν επίδραση στην γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ζάλη, η κόπωση και η υπνηλία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρεμποδίσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

a. Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε βαρύτητας με τουλάχιστον μια πιθανή σχέση με την εντεκαβίρη ήταν κεφαλαλγία (9%), κόπωση (6%), ζάλη (4%) και ναυτία (3%). Παροξύνσεις της ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας με εντεκαβίρη έχουν επίσης αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.4 και γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

β. Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και από τέσσερις κλινικές μελέτες στις οποίες 1.720 ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β και με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν διπλά-τυφλή θεραπεία με εντεκαβίρη (n=862) ή λαμβουδίνη (n = 858) για περίοδο μέχρι 107 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτές τις μελέτες, τα προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων και μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών, ήταν συγκρίσιμα με εντεκαβίρη 0,5 mg ημερησίως (679 ΗΒεΑg θετικοί ή αρνητικοί ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο που έλαβαν θεραπεία για το διάμεσο χρόνο των 53 εβδομάδων), εντεκαβίρη 1 mg ημερησίως (183 ασθενείς ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη έλαβαν θεραπεία για το διάμεσο χρόνο των 69 εβδομάδων), και λαμβουδίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον ως πιθανά σχετιζόμενες με την εντεκαβίρη κατατάσσονται σε κατηγορία οργάνου συστήματος σώματος. Η συχνότητα καθορίζεται ως πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

σπάνιες: αναφυλακτοειδής αντίδραση

Ψυχιατρικές διαταραχές:

συχνές: αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

συχνές: έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

συχνές: αυξημένες τρανσαμινάσες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

όχι συχνές: εξάνθημα, αλωπεκία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

συχνές: κόπωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, που συνδέονται συχνά με ηπατική αντιρρόπηση, άλλες σοβαρές ιατρικές καταστάσεις ή σε εκθέσεις σε φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία πέραν των 48 εβδομάδων: συνεχιζόμενη θεραπεία με την εντεκαβίρη για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα διάρκειας 96 εβδομάδων δεν έδειξε καμία νέα ένδειξη για την ασφάλεια.

γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές: Σε κλινικές μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, το 5% είχαν αυξήσεις της ALT > 3 φορές από την έναρξη και το < 1% είχαν αυξήσεις ALT > 2 φορές από την έναρξη μαζί με ολική χολερυθρίνη > 2 φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και > 2 φορές από την έναρξη. Επίπεδα αλβουμίνης < 2,5 g/dl εμφανίστηκαν στο < 1% των ασθενών, επίπεδα αμιλάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 2%, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 11% και αιμοπετάλια < 50.000/mm³ στο < 1%.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη, το 4% είχαν αυξήσεις ALT > 3 φορές από την έναρξη, και το < 1% είχαν αυξήσεις ALT > 2 φορές από την έναρξη μαζί με ολική χολερυθρίνη > 2 φορές ULN και > 2 φορές από την έναρξη. Επίπεδα αμιλάσης > 3 φορές από την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2% των ασθενών, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 18% και αιμοπετάλια < 50.000/mm³ στο < 1%.

Παροξύνσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας: σε μελέτες με ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, αυξήσεις της ALT στη θεραπεία > 10 φορές ULN και > 2 φορές από την έναρξη παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρη έναντι 4% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη. Σε μελέτες με ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, αυξήσεις της ALT στη θεραπεία > 10 φορές ULN και > 2 φορές από την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρη έναντι 11% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρη, οι αυξήσεις της ALT, που κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν διάμεσο χρόνο για την έναρξη 4-5 εβδομάδες, διορθώθηκαν σε γενικές γραμμές στη συνέχεια της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις, σχετίστηκαν με μια μείωση $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ του ιικού φορτίου που προηγήθηκε ή συνέπεσε με την αύξηση της ALT. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παροξύνσεις μετά τη διακοπή της θεραπείας: οξείες παροξύνσεις ηπατίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για την ηπατίτιδα Β, περιλαμβανομένης και της θεραπείας με την εντεκαβίρη (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, το 6% των ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρη και το 10% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη παρουσίασαν αυξήσεις της ALT (> 10 φορές ULN και > 2 φορές την τιμή αναφοράς [ελάχιστο της τιμής έναρξης ή την τελευταία τιμή μέτρησης στο τέλος της δοσολογίας]) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών σε θεραπεία με εντεκαβίρη, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, οι αυξήσεις της ALT είχαν διάμεσο χρόνο εμφάνισης 23-24 εβδομάδες και το 86% (24/28) των αυξήσεων της ALT εμφανίστηκε σε ασθενείς ΗΒεΑg αρνητικούς. Σε μελέτες σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, με μόνο περιορισμένο αριθμό ασθενών που παρακολούθηθηκαν, το 11% των ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρη και κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη δεν ανέπτυξε αυξήσεις της ALT κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά τη θεραπεία.

Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία με την εντεκαβίρη διακόπηκε εάν οι ασθενείς πετύχαιναν μια προδιαγεγραμμένη απόκριση. Εάν η θεραπεία διακοπεί χωρίς να συσχετισθεί με την απόκριση στη θεραπεία, η συχνότητα αναζωπύρωσης της ALT μετά τη θεραπεία μπορεί να είναι μεγαλύτερη.

δ. Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της εντεκαβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς από 2 έως < 18 ετών βασίζεται σε δύο κλινικές μελέτες σε άτομα με χρόνια λοίμωξη από HBV: μια φαρμακοκινητική δοκιμή Φάσης 2 (μελέτη 028) και μια δοκιμή Φάσης 3 (μελέτη 189). Αυτές οι δοκιμές παρέχουν στοιχεία από 195 ΗΒεΑg θετικούς συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια που έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρης διάρκειας 99 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρη ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές της εντεκαβίρης σε ενήλικες. (βλ. α. Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας και παράγραφο 5.1) με την ακόλουθη εξαίρεση στους παιδιατρικούς ασθενείς:

- πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: ουδετεροπενία

ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Εμπειρία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: το προφίλ ασφαλείας της εντεκαβίρης σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε τυχαίοποιημένη ανοιχτή μελέτη σύγκρισης όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρη 1 mg/ημέρα (n=102) ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg/ημέρα (n=89) (μελέτη 048). Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο β. Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα, μια επιπλέον ανεπιθύμητη ενέργεια [μείωση σε διττανθρακικό του αίματος (2%)] παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρη στην εβδομάδα 48. Το αθροιστικό ποσοστό θανάτου κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 23% (23/102) και οι αιτίες θανάτου είχαν γενικά σχέση με το ήπαρ, όπως αναμένεται σε αυτόν τον πληθυσμό. Το αθροιστικό ποσοστό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 12% (12/102). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν γενικά σχέση με το ήπαρ, με αθροιστική συχνότητα 69% κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ασθενείς με υψηλότερο δείκτη CTP κατά την έναρξη είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4)

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές: κατά τη διάρκεια της εβδομάδας 48 ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εντεκαβίρη με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, κανένας δεν είχε αυξήσεις της ALT > 10 φορές ULN και > 2 φορές από την έναρξη, και 1% των ασθενών είχαν αυξήσεις της ALT > 2 φορές από την έναρξη μαζί με ολική χολερυθρίνη >2 φορές ULN και > 2 φορές από την έναρξη. Επίπεδα αλβουμίνης < 2,5 g/dl εμφανίστηκαν στο 30% των ασθενών, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 10% και αιμοπετάλια < 50.000/mm³ στο 20%.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνοδό λοίμωξη HIV: το προφίλ ασφαλείας της εντεκαβίρης σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με λοίμωξη HIV/HBV σε θεραπευτικά σχήματα HAART (αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας - highly active antiretroviral therapy) που περιελάμβαναν λαμιβουδίνη ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας των ασθενών με μόνη λοίμωξη HBV (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο/ηλικία: δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στο προφίλ ασφαλείας της εντεκαβίρης σε σχέση με το φύλο (» 25% γυναίκες στις κλινικές δοκιμές) ή την ηλικία (» 5% των ασθενών > 65 ετών).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία αναφερθείσας υπερδοσολογίας εντεκαβίρης σε ασθενείς. Υγιείς εθελοντές που έλαβαν μέχρι και 20 mg/ημέρα μέχρι και για 14 ημέρες και εφάπαξ δόσεις μέχρι και 40 mg δεν είχαν καμία μη αναμενόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Εάν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ένδειξη τοξικότητας και να του παρέχεται η κατάλληλη καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιικά συστηματικής χορήγησης, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κωδικός ATC: J05AF10

Μηχανισμός δράσης: η εντεκαβίρη, ένα ανάλογο του νουκλεοσιδίου της γουανοσίνης με δράση έναντι της πολυμεράσης του HBV, φωσφορυλιώνεται αποτελεσματικά και σχηματίζει τη δραστική τριφωσφορική (TP) μορφή, η οποία έχει χρόνο ενδοκυτταρικής ημι-ζωής 15 ώρες. Συναγωνιζόμενη με το φυσικό υπόστρωμα δεοξυγουανοσίνη TP, η εντεκαβίρης-TP αναστέλλει λειτουργικά τις 3 δράσεις της ιικής πολυμεράσης: (1) πλήρωση της πολυμεράσης του HBV, (2) αναστροφή της μεταγραφής του αρνητικού κλώνου του DNA από το προγενομικό αγγελιαφόρο RNA, και (3) σύνθεση του θετικού κλώνου του DNA του HBV. Η K_i της εντεκαβίρης-TP για την πολυμεράση του DNA του HBV είναι 0,0012 μM . Η εντεκαβίρης-TP είναι ένας ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α , β και δ του DNA με τιμές K_i από 18 έως 40 μM . Επιπροσθέτως, υψηλές εκθέσεις της εντεκαβίρης δεν παρουσίασαν καμία σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στην πολυμεράση γ ή τη σύνθεση μιτοχονδριακού DNA στα κύτταρα HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Αντική δράση: η εντεκαβίρη ανέστειλε τη σύνθεση του DNA του HBV (50% μείωση, EC50) σε μια συγκέντρωση 0,004 μM σε ανθρώπινα κύτταρα HepG2 που έχουν μολυνθεί με επιθετικό τύπο του HBV. Η διάμεση τιμή EC50 για την εντεκαβίρη έναντι του LVD_r HBV (rtL180M και rtM204V) ήταν 0,026 μM (εύρος 0,010 - 0,059 μM). Κωδικοποίηση υποκαταστάσεων ανασυνδυασμένων ιών με αντίσταση στην αδεφοβίρη είτε στο rtN236T ή στο rtA181V παρέμειναν ολοκληρωτικά ευαίσθητοι στην εντεκαβίρη. Ανάλυση της ανασταλτικής δράσης της εντεκαβίρης έναντι ομάδας εργαστηριακά και κλινικά απομονωθέντων προϊόντων, χρησιμοποιώντας ποικιλία κυττάρων και συνθηκών ανάλυσης, απέδωσε τιμές EC50 που κυμαίνονταν από 0,026 έως > 10 μM . Οι χαμηλότερες τιμές EC50 παρατηρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν μειωμένα επίπεδα του ιού στον προσδιορισμό. Σε κυτταροκαλλιέργεια, η εντεκαβίρη επέλεξε υποκατάσταση M184I σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις, επιβεβαιώνοντας ανασταλτική πίεση σε υψηλές συγκεντρώσεις. Οι παραλλαγές του HIV που περιείχαν την υποκατάσταση M184V έδειξαν μείωση ευαισθησίας στην εντεκαβίρη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε προσδιορισμούς συνδυασμού HBV σε κυτταροκαλλιέργεια, η αμπακαβίρη, η διδανοσίνη, η λαμβουδίνη, η σταβουδίνη, η τενοφοβίρη ή η ζιδοβουδίνη δεν ήταν ανταγωνιστικές της αντι-HBV δράσης της εντεκαβίρης για μια ευρεία περιοχή συγκεντρώσεων. Σε αντιικούς προσδιορισμούς HIV, η εντεκαβίρης σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις δεν ήταν ανταγωνιστική στην αντι-HIV δράση αυτών των έξι NRTIs ή της εμτρισιταβίνης σε κυτταροκαλλιέργεια.

Αντίσταση στην κυτταροκαλλιέργεια: σχετικοί με τον επιθετικό τύπο HBV, LVD_r ιοί που περιέχουν τις υποκαταστάσεις rtM204V και rtL180M εντός της ανάστροφης μεταγραφάσης καταδεικνύουν 8-πλάσια μειωμένη ευαισθησία στην εντεκαβίρη. Εισαγωγή επιπλέον μεταβολών των ETV αμινοξέων rtT184, rtS202 ή rtM250, μειώνει την ευαισθησία έναντι της εντεκαβίρης σε κυτταροκαλλιέργεια. Οι υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν σε κλινικά απομονωμένα προϊόντα (rtT184A, C, F, G, I, L, M ή S' rtS202 C, G ή I' ή/και rtM250I, L ή V) μείωσαν περαιτέρω την ευαισθησία έναντι της εντεκαβίρης κατά 16 έως 741 φορές, σε σχέση με τον επιθετικό τύπο ιού. Τα ανθεκτικά στη λαμβουδίνη στελέχη που φέρουν υποκατάσταση rtL180M και rtM204V σε συνδυασμό με υποκατάσταση αμινοξέος rtA181C οδήγησαν σε μείωση της φαινοτυπικής ευαισθησίας στην εντεκαβίρη κατά 16 έως 122 φορές. Οι υποκαταστάσεις ETV μόνο στα υπολείμματα rtT184, rtS202 και rtM250 έχουν μέτρια επίδραση στην ευαισθησία έναντι της εντεκαβίρης, και δεν έχουν παρατηρηθεί απουσία υποκαταστάσεων LVD, σε περισσότερα από 1.000 δείγματα ασθενών, των οποίων προσδιορίστηκε η αλληλουχία. Η αντοχή επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση μειωμένης σύνδεσης του αναστολέα στην αλλοιωμένη αντίστροφη μεταγραφάση του HBV, και ο ανθεκτικός HBV εμφανίζει μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού σε κυτταροκαλλιέργεια.

Κλινική εμπειρία: η απόδειξη της ωφέλειας βασίζεται σε ιστολογικές, ιολογικές, βιοχημικές και

ορολογικές ανταποκρίσεις μετά από θεραπεία 48 εβδομάδων σε ενεργά ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε 1.633 ενήλικες με χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β, ένδειξη ιικής αντιγραφής και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εντεκαβίρης αξιολογήθηκαν επίσης σε μια ενεργά ελεγχόμενη μελέτη με 191 ασθενείς με HBV με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και σε 68 ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV και HBV.

Σε μελέτες σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, ως ιστολογική βελτίωση ορίστηκε η μείωση κατά ≥ 2 -βαθμούς στη βαθμολογία νέκρωσης φλεγμονής κατά Knodell από την έναρξη χωρίς μείωση της βαθμολογίας της ίνωσης κατά Knodell. Οι ανταποκρίσεις των ασθενών με Βαθμολογία Ίνωσης κατά Knodell στην έναρξη 4 (κίρρωση) ήταν συγκρίσιμες με τις συνολικές ανταποκρίσεις σε όλα τα μέτρα αποτελεσματικότητας (όλοι οι ασθενείς είχαν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο). Οι υψηλοί βαθμοί νέκρωσης φλεγμονής κατά την έναρξη (> 10) κατά Knodell σχετίστηκαν με μεγαλύτερη ιστολογική βελτίωση στους ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια. Επίπεδα ALT ≥ 2 φορές ULN κατά την έναρξη και HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ αντίγραφα/ml κατά την έναρξη, σχετίστηκαν και τα δύο με υψηλότερα ποσοστά ιολογικής ανταπόκρισης (Εβδομάδα 48 HBV DNA < 400 αντίγραφα/ml) σε HBeAg-θετικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια. Ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, η πλειονότητα των ασθενών έδειξαν ιστολογική και ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Εμπειρία σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: Αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες, διπλά τυφλών μελετών που συγκρίνουν την εντεκαβίρη (ETV) με τη λαμβουδίνη (LVD) σε θετικούς HBeAg (022) και αρνητικούς HBeAg (027) ασθενείς παρουσιάζονται στον πίνακα.

	Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο			
	HBeAg Θετικός (μελέτη 022)		HBeAg Αρνητικός (μελέτη 027)	
	ETV 0,5 mg μια φορά την ημέρα	LVD 100 mg μια φορά την ημέρα	ETV 0,5 mg μια φορά την ημέρα	LVD 100 mg μια φορά την ημέρα
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Ιστολογική βελτίωση ^b	72%*	62%	70%*	61%
Βελτίωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	39%	35%	36%	38%
Επιδείνωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Μείωση ιικού φορτίου (\log_{10} αντίγραφα/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Μη-ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 300 αντίγραφα/ml κατά PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Ομαλοποίηση ALT (≤ 1 φορές ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg Ορομετατροπή	21%	18%		

* τιμή p έναντι λαμβουδίνης $< 0,05$

a ασθενείς με αξιολογήσιμη ιστολογία κατά την έναρξη (Βαθμός Νέκρωσης φλεγμονής κατά Knodell ≥ 2)

b ένα πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

c προσδιορισμός Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)

Εμπειρία σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο:

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σε θετικούς HBeAg ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη

(026), που το 85% των ασθενών παρουσίαζαν μεταλλάξεις LVDr κατά την έναρξη, οι ασθενείς που ελάμβαναν λαμβουδίνη κατά την έναρξη στη μελέτη είτε άλλαξαν σε εντεκαβίρη 1 mg μια φορά την ημέρα, χωρίς ούτε περίοδο κάθαρσης ούτε περίοδο επικάλυψης (n = 141), ή συνέχισαν με λαμβουδίνη 100 mg μια φορά την ημέρα (n = 145). Τα αποτελέσματα των 48 εβδομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα.

	Ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη	
	HBeAg θετικοί (μελέτη 026)	
	ETV 1,0 mg μια φορά την ημέρα	LVD 100 mg μια φορά την ημέρα
n	124 ^a	116 ^a
Ιστολογική βελτίωση ^b	55%*	28%
Βελτίωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	34%*	16%
Επιδείνωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	11%	26%
n	141	145
Μείωση ικού φορτίου (log ₁₀ αντίγραφα/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Μη-ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 300 αντίγραφα/ml κατά PCR) ^c	19%*	1%
Ομαλοποίηση ALT (≤ 1 φορές ULN)	61%*	15%
HBeAg Ορομετατροπή	8%	3%

* τιμή p έναντι λαμβουδίνης < 0,05

a ασθενείς με αξιολογήσιμη ιστολογία κατά την έναρξη (Βαθμός Νέκρωσης φλεγμονής κατά Knodell ≥ 2)

b ένα πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

c προσδιορισμός Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)

Αποτελέσματα πέραν των 48 εβδομάδων θεραπείας:

Η θεραπεία διεκόπη όταν ικανοποιήθηκαν προκαθορισμένα κριτήρια απόκρισης στις 48 εβδομάδες ή κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας. Κριτήρια απόκρισης ήταν ιολογική καταστολή του HBV (HBV DNA < 0,7 MEq/ml από το bDNA) και απώλεια HBeAg (σε HBeAg θετικούς ασθενείς) ή ALT < 1,25 φορές την ULN (σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς). Ασθενείς που ανταποκρίνονται παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 24 εβδομάδες εκτός θεραπείας. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αλλά όχι ορολογικής απόκρισης, συνέχισαν την τυφλή θεραπεία. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν ιολογική απόκριση δόθηκε εναλλακτική θεραπεία.

Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο:

HBeAg θετικοί (μελέτη 022): η θεραπεία με εντεκαβίρη έως και για 96 εβδομάδες (n = 354) είχε ως αποτέλεσμα 80% αθροιστική συχνότητα απόκρισης για HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR, 87% για την ομαλοποίηση της ALT, 31% για HBeAg ορομετατροπή και 2% για ορομετατροπή HBsAg (5% για απώλεια HBsAg). Για τη λαμβουδίνη (n = 355), οι αθροιστικές συχνότητες απόκρισης ήταν 39% για τον HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR, 79% για την ομαλοποίηση της ALT, 26% για HBeAg ορομετατροπή, και 2% για ορομετατροπή HBsAg (3% για απώλεια HBsAg). Στο τέλος της δοσολογίας μεταξύ των ασθενών που συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεσο διάστημα 96 εβδομάδων), το 81% των 243 ασθενών που έλαβαν εντεκαβίρη και το 39% των 164 ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη είχαν HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR ενώ η ομαλοποίηση της ALT (≤ 1 φορές ULN) παρατηρήθηκε στο 79% αυτών που έλαβαν εντεκαβίρη και στο 68% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη.

HBeAg αρνητικοί (μελέτη 027): η θεραπεία με εντεκαβίρη έως και για 96 εβδομάδες (n = 325) είχε ως

αποτέλεσμα 94% συχνότητες αθροιστικής απόκρισης για τον HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR και 89% για την ομαλοποίηση της ALT έναντι 77% για τον HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml από το PCR και 84% για την ομαλοποίηση της ALT για τους ασθενείς που έλαβαν λαμβουδίνη (n = 313). Για 26 ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη και 28 που έλαβαν λαμβουδίνη, που συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεσο διάστημα 96 εβδομάδες), το 96% αυτών που έλαβαν εντεκαβίρη και το 64% αυτών που έλαβαν λαμβουδίνη είχαν HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR στο τέλος της δοσολογίας. Η ομαλοποίηση της ALT (≤ 1 φορές ULN) παρατηρήθηκε στο 27% αυτών που έλαβαν εντεκαβίρη και στο 21% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη στο τέλος της δοσολογίας.

Για τους ασθενείς που εκπλήρωσαν τα καθορισμένα από το πρωτόκολλο κριτήρια, η απόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο παρακολούθησης των 24 εβδομάδων μετά τη θεραπεία στο 75% (83/111) αυτών που ανταποκρίθηκαν στην εντεκαβίρη έναντι 73% (68/93) όσων ανταποκρίθηκαν στη λαμβουδίνη στη μελέτη 022 και 46% (131/286) όσων ανταποκρίθηκαν στην εντεκαβίρη έναντι 31% (79/253) όσων ανταποκρίθηκαν στη λαμβουδίνη στη μελέτη 027. Στην παρακολούθηση μετά τη θεραπεία, στις 48 εβδομάδες, ένας σημαντικός αριθμός HBeAg αρνητικών ασθενών σταμάτησε να ανταποκρίνεται.

Αποτελέσματα βιοψιών ήπατος: 57 ασθενείς από τις κύριες μελέτες 022 (HBeAg θετικοί) και 027 (HBeAg αρνητικοί) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, που περιελήφθησαν σε μακροχρόνια μελέτη συνέχισης της θεραπείας, αξιολογήθηκαν για μακροχρόνιες επιπτώσεις στην ιστολογία του ήπατος. Η δόση της εντεκαβίρης ήταν 0,5 mg ημερησίως στις κύριες μελέτες (μέση έκθεση 85 εβδομάδων) και 1 mg ημερησίως στη μελέτη συνέχισης της θεραπείας (μέση έκθεση 177 εβδομάδων), ενώ 51 ασθενείς στη μελέτη συνέχισης της θεραπείας έλαβαν αρχικά επίσης λαμβουδίνη (διάμεση διάρκεια 29 εβδομάδων). Από αυτούς τους ασθενείς, 55/57 (96%) είχαν ιστολογική βελτίωση όπως ορίστηκε προηγουμένως (βλ. ανωτέρω) και 50/57 (88%) είχαν μείωση ≥ 1 μονάδας στη βαθμολογία ίνωσης Ishak. Για ασθενείς με αρχική βαθμολογία ίνωσης Ishak ≥ 2 , οι 25/43 (58%) είχαν μείωση ≥ 2 μονάδων. Όλοι οι ασθενείς (10/10) με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση κατά την έναρξη (βαθμολογία ίνωσης Ishak 4, 5 ή 6) είχαν μείωση ≥ 1 μονάδας (η διάμεση μείωση από την αρχική τιμή ήταν 1,5 μονάδες). Όταν διενεργήθηκε η μακροχρόνια βιοψία, και οι 57 ασθενείς είχαν HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml και 49/57 (86%) είχαν ALT ορού ≤ 1 φορές ULN. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν θετικοί για HBsAg.

Ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη:

HBeAg θετικοί (μελέτη 026): η θεραπεία με εντεκαβίρη έως και για 96 εβδομάδες (n = 141) είχε ως αποτέλεσμα 30% συχνότητες αθροιστικής απόκρισης για τον HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR, 85% για την ομαλοποίηση της ALT και 17% για HBeAg ορομετατροπή. Για τους 77 ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με εντεκαβίρη πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεσο διάστημα 96 εβδομάδων), το 40% των ασθενών είχαν HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR και το 81% είχαν ομαλοποίηση της ALT (≤ 1 φορές ULN) στο τέλος της δοσολογίας.

Ηλικία/φύλο:

Δεν υπήρξε φανερά διαφορά στην αποτελεσματικότητα της εντεκαβίρης με βάση το φύλο ($\approx 25\%$ γυναίκες στις κλινικές δοκιμές) ή την ηλικία ($\approx 5\%$ των ασθενών > 65 χρονών).

Μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης

Η Μελέτη 080 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, Φάσης 4 μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση των μακροχρόνιων κινδύνων της θεραπείας με εντεκαβίρη (ETV, n=6.216) ή άλλης καθιερωμένης θεραπείας με νουκλεοσίδιο (οξύ) κατά του HBV (εκτός της ETV) (n=6.162) για έως 10 έτη σε συμμετέχοντες με χρόνια λοίμωξη από HBV (CHB). Τα κύρια συμβάντα κλινικής έκβασης που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν τα συνολικά κακοήθη νεοπλάσματα (σύνθετο συμβάν HCC και κακοήθων νεοπλασμάτων εκτός HCC), η σχετιζόμενη με το ήπαρ εξέλιξη της νόσου του HBV, τα κακοήθη νεοπλάσματα εκτός HCC, το HCC και οι θάνατοι, συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων με το ήπαρ θανάτων. Σε αυτή τη μελέτη, η ETV δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κακοήθων νεοπλασμάτων σε σύγκριση με τη χρήση θεραπειών εκτός της ETV, όπως αξιολογήθηκε με το σύνθετο καταληκτικό σημείο των συνολικών κακοηθών νεοπλασμάτων (ETV n=331, μη-ETV n=337, HR=0,93 [0,8-1,1]) ή το επιμέρους καταληκτικό σημείο των κακοηθών νεοπλασμάτων εκτός HCC (ETV n=95, μη-ETV n=81, HR=1,1 [0,82-1,5]). Τα αναφερόμενα συμβάντα σχετιζόμενης με το ήπαρ εξέλιξης της νόσου του HBV και HCC ήταν

συγκρίσιμα στις ομάδες με ETV και χωρίς ETV. Η πιο συχνά αναφερόμενη κακοήθεια και σε αμφοτέρως τις ομάδες με ETV και χωρίς ETV ήταν το HCC, ακολουθούμενο από κακοήθειες του γαστρεντερικού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: στη μελέτη 048, 191 ασθενείς με HBeAg θετική ή αρνητική χρόνια λοίμωξη HBV και στοιχεία ηπατικής μη-αντιρρόπησης, που ορίζεται με δείκτη CTP 7 ή υψηλότερο, έλαβαν εντεκαβίρης 1 mg μια φορά την ημέρα ή αδεφοβίρη διπιβοξίλη 10 mg μια φορά την ημέρα. Οι ασθενείς ήταν είτε χωρίς προηγούμενη θεραπεία HBV ή πριν τη θεραπεία (αποκλείοντας την προ-θεραπεία με εντεκαβίρης, αδεφοβίρη διπιβοξίλη, ή φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη). Κατά την έναρξη, οι ασθενείς είχαν μέσο δείκτη CTP 8,59 και 26% των ασθενών ήταν CTP κλάσης C. Ο μέσος δείκτης κατά την έναρξη του Μοντέλου για το Τελικό Στάδιο Ηπατικής Νόσου (MELD) ήταν 16,23. Ο μέσος ορός του HBV DNA μέσω PCR ήταν 7,83 log₁₀ αντίγραφα/ml και η μέση ALT στον ορό ήταν 100 U/l. Το 54% των ασθενών ήταν HBeAg θετικοί, και το 35% των ασθενών είχαν υποκαταστάσεις LVDr κατά την έναρξη. Η εντεκαβίρης ήταν ανώτερη της αδεφοβίρης διπιβοξίλης για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στον ορό του HBV DNA μέσω PCR κατά την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα για επιλεγμένες παραμέτρους μελέτης τις εβδομάδες 24 και 48 φαίνονται στον πίνακα.

	Εβδομάδα 24		Εβδομάδα 48	
	ETV 1 mg μια φορά την ημέρα	Adefovir Dipivoxil 10 mg μια φορά την ημέρα	ETV 1 mg μια φορά την ημέρα	Adefovir Dipivoxil 10 mg μια φορά την ημέρα
n	100	91	100	91
HBV DNA ^α				
Ποσοστό μη ανιχνεύσιμα (<300 αντίγραφα/ml) ^β	49%*	16%	57%*	20%
Μέση αλλαγή από την έναρξη (log ₁₀ αντίγραφα/ml) ^γ	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Σταθερό ή βελτιωμένο δείκτη CTP ^{β,δ}	66%	71%	61%	67%
Δείκτης MELD Μέση αλλαγή από την έναρξη ^{γ,ε}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Απώλεια HBsAg ^β	1%	0	5%	0
Ομαλοποίηση του: ^ζ				
ALT (≤1 X ULN) ^β	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Αλβουμίνη (≥1 X LLN) ^β	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Χολερυθρίνη (≤1 X ULN) ^β	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Χρόνος Προθρομβίνης (≤1 X ULN) ^β	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^α προσδιορισμός Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)

NC = F (noncompleter = αποτυχία), που σημαίνει διακοπή θεραπείας πριν από την εβδομάδα

^β ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένων των λόγων όπως ο θάνατος, η έλλειψη αποτελεσματικότητας, ανεπιθύμητο συμβάν, μη συμμόρφωση/απώλεια σε παρακολούθηση, υπολογίζονται ως αποτυχίες (π.χ., HBV DNA ≥ 300 αντίγραφα/ml)

^γ NC=M (noncompleters=απών)

^δ Ορίζεται ως μείωση ή μη αλλαγή από την έναρξη σε δείκτη CTP.

^ε Μέσος δείκτης MELD κατά την έναρξη ήταν 17,1 για ETV και 15,3 για αδεφοβίρη διπιβοξίλη.

^ζ Παρονομαστής είναι ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη

* $p < 0.05$

ULN=άνωτερο φυσιολογικό όριο, LLN=κατώτερο φυσιολογικό όριο.

Ο χρόνος μέχρι την έναρξη του ΗΚΚ ή του θανάτου (όποιο συμβεί πρώτο) ήταν συγκρίσιμος στις δύο ομάδες θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα ποσοστά θανάτου αθροιστικά ήταν 23% (23/102) και 33% (29/89) για τους ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη και την αδεφοβίρη διπιβοξίλη, αντίστοιχα, και τα αθροιστικά ποσοστά των ΗΚΚ ήταν 12% (12/102) και 20% (18/89) για την εντεκαβίρη και αδεφοβίρη διπιβοξίλη, αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς με υποκαταστάσεις LVDr κατά την έναρξη, το ποσοστό των ασθενών με HBV DNA <300 αντίγραφα/ml ήταν 44% για την εντεκαβίρη και 20% για την αδεφοβίρη κατά την εβδομάδα 24 και 50% για εντεκαβίρη και 17% για την αδεφοβίρη την εβδομάδα 48.

Ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV που λαμβάνουν παράλληλα HAART: η μελέτη 038 περιελάμβανε 67 HBeAg θετικούς και 1 HBeAg αρνητικό ασθενή με συνοδό λοίμωξη HIV. Οι ασθενείς είχαν σταθερή ελεγχόμενη λοίμωξη HIV (HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml) με υποτροπιάζουσα ιαμμία HBV σε θεραπευτικό σχήμα HAART που περιελάμβανε λαμβουδίνη. Τα σχήματα HAART δεν περιελάμβαναν εμτρισιταβίνη ή φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Κατά την έναρξη οι ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη παρουσίασαν μια διάμεση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με λαμβουδίνη 4,8 ετών και διάμεση τιμή CD4, 494 κύτταρα/mm³ (με μόνο 5 ασθενείς με αριθμό CD4 < 200 κύτταρα/mm³). Οι ασθενείς συνέχισαν το θεραπευτικό σχήμα με λαμβουδίνη και κατατάχθηκαν να προσθέσουν είτε εντεκαβίρη 1 mg μια φορά την ημέρα (n = 51) ή εικονικό φάρμακο (n = 17) για 24 εβδομάδες ακολουθούμενο από επιπλέον 24 εβδομάδες κατά την οποία όλοι έλαβαν εντεκαβίρη. Στις 24 εβδομάδες η μείωση του ιικού φορτίου του HBV ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την εντεκαβίρη (-3,65 έναντι αύξησης κατά 0,11 log₁₀ αντίγραφα/ml). Για τους ασθενείς που αρχικά κατετάγησαν στη θεραπεία με εντεκαβίρη, η μείωση του HBV DNA στις 48 εβδομάδες ήταν -4,20 log₁₀ αντίγραφα/ml, η ομαλοποίηση της ALT παρουσιάστηκε στο 37% των ασθενών με μη φυσιολογική ALT κατά την έναρξη και κανένας από τους ασθενείς δεν πέτυχε ορομετατροπή HBeAg.

Ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV που δε λαμβάνουν παράλληλα HAART: η εντεκαβίρη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV που δε λαμβάνουν παράλληλα αποτελεσματική αγωγή HIV. Μειώσεις HIV RNA έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV που λαμβάνουν μονοθεραπεία εντεκαβίρης χωρίς HAART. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί επιλογή της παραλλαγής M184V του HIV, που έχει επιπλοκές στην επιλογή των σχημάτων HAART τις οποίες μπορεί να λάβει μελλοντικά ο ασθενής. Κατά συνέπεια, η εντεκαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτές τις συνθήκες λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης αντίστασης του HIV (βλ. παράγραφο 4.4).

Λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος: η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εντεκαβίρης 1 mg μία φορά την ημέρα αξιολογήθηκαν σε μία μονού σκέλους μελέτη σε 65 ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα ήπατος για επιπλοκές της χρόνιας λοίμωξης HBV και είχαν HBV DNA <172 IU/ml (περίπου 1000 αντίγραφα/ml) κατά τη μεταμόσχευση. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 82% άνδρες, 39% Καυκάσιοι, και 37% Ασιάτες, με μέσο όρο ηλικίας τα 49 έτη: 89% των ασθενών είχαν HBeAg-αρνητική νόσο κατά την μεταμόσχευση. Από τους 61 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για αποτελεσματικότητα (έλαβαν εντεκαβίρη για τουλάχιστον 1 μήνα), 60 επίσης έλαβαν ανοσοσφαιρίνη ηπατίτιδας Β (HB1g) ως μέρος του θεραπευτικού σχήματος για την προφύλαξη μετά τη μεταμόσχευση. Από αυτούς τους 60 ασθενείς, οι 49 έλαβαν για περισσότερο από 6 μήνες την θεραπεία της HB1g. Την Εβδομάδα 72 μετά την μεταμόσχευση, καμία από τις 55 παρατηρούμενες περιπτώσεις δεν είχε ιολογική υποτροπή της HBV [οριζόμενη ως HBV DNA ≥50 IU/ml (περίπου 300 αντίγραφα/ml)], και δεν υπήρξε καμία αναφερθείσα ιολογική υποτροπή την στιγμή του ελέγχου για τους υπόλοιπους 6 ασθενείς. Όλοι οι 61 ασθενείς είχαν απώλεια HBsAg μετά την μεταμόσχευση, και 2 από αυτούς έγιναν αργότερα HBsAg θετικοί πάρα τη διατήρηση μη ανιχνεύσιμου HBV DNA (<6 IU/ml). Η συχνότητα και η φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτήν την μελέτη ήταν σύμφωνες με εκείνες που αναμένονται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και το γνωστό προφίλ ασφαλείας της εντεκαβίρης.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η μελέτη 189 είναι μια μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της

εντεκαβίρης σε 180 παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, ηλικίας από 2 έως < 18 ετών, με HBeAg θετική χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας B, αντιροπούμενη ηπατική νόσο και αυξημένη ALT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε λήψη τυφλοποιημένης θεραπείας με εντεκαβίρη 0,015 mg/kg έως 0,5 mg/ημέρα (N = 120) ή με εικονικό φάρμακο (N = 60). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ηλικιακή ομάδα (2 έως 6 έτη, > 6 έως 12 έτη και > 12 έως < 18 έτη). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου HBV κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των 2 θεραπευτικών σκελών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Κατά την ένταξη στη μελέτη, το μέσο HBV DNA ήταν 8,1 log₁₀ IU/ml και η μέση ALT ήταν 103 U/l για όλο τον πληθυσμό της μελέτης. Τα αποτελέσματα για τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφάλειας την Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

	Εντεκαβίρη		Εικονικό φάρμακο*
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL και ορομετατροπή ^a HBeAg	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a	49,2%	64,2%	3,3%
Ορομετατροπή ^a HBeAg	24,2%	36,7%	10,0%
Ομαλοποίηση ^a ALT	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a			
Αρχικό HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Αρχικό HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

a NC=F (μη ολοκληρωμένο=αποτυχία)

* Ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο εικονικό φάρμακο που δεν είχαν ορομετατροπή HBe- έως την εβδομάδα 48 γύρισαν σε ανοιχτή μελέτη με εντεκαβίρη για τον δεύτερο χρόνο της μελέτης. Για το λόγο αυτό συγκριτικά δεδομένα τυχαιοποίησης είναι διαθέσιμα μόνον έως την Εβδομάδα 48.

Η αξιολόγηση της παιδιατρικής αντίστασης βασίζεται σε δεδομένα από παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια με θετική HBeAg χρόνια λοίμωξη με HBV σε δύο κλινικές μελέτες (028 και 189). Οι δύο μελέτες παρέχουν δεδομένα ανθεκτικότητας από 183 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και παρακολούθησαν το Έτος 1 και 180 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και παρακολούθησαν το Έτος 2. Πραγματοποιήθηκαν γονοτυπικές αξιολογήσεις σε όλους τους ασθενείς με διαθέσιμα δείγματα που είχαν ιολογική διαφυγή ή HBV DNA ≥ 50 IU/ml την Εβδομάδα 48 ή την Εβδομάδα 96. Κατά τη διάρκεια του Έτους 2, ανιχνεύθηκε γονοτυπική αντίσταση στην ETV σε 2 ασθενείς (1,1% αθροιστική πιθανότητα αντίστασης στη διάρκεια του Έτους 2).

Κλινική αντίσταση σε Ενήλικες: οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες που έλαβαν εντεκαβίρη 0,5 mg (χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια) ή 1,0 mg (ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη) και με μια μέτρηση PCR HBV DNA την ή μετά την Εβδομάδα 24, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκαν για αντοχή. Στις μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, έως την Εβδομάδα 240 τα γονοτυπικά στοιχεία υποκαταστάσεων ETVr στα rtT184, rtS202, ή rtM250, προσδιορίστηκαν σε 3 ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη, 2 από τους οποίους εμφάνισαν ιολογική διαφυγή (βλ. πίνακα). Αυτές οι υποκαταστάσεις παρατηρήθηκαν μόνον παρουσία υποκαταστάσεων LVDr (rtM204V και rtL180M).

Εμφανιζόμενη Γονοτυπική Αντοχή στην Εντεκαβίρη Έως το 5ο Έτος, Μελέτες Χωρίς Προηγούμενη Θεραπεία με Νουκλεοσίδια					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3 ^a	Έτος 4 ^a	Έτος 5 ^a
Ασθενείς υπό θεραπεία και παρακολούθηση για αντοχή ^b	663	278	149	121	108
Ασθενείς το συγκεκριμένο έτος με:					
■ εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr ^γ	1	1	1	0	0
■ γονοτυπική ETVr ^γ με ιολογική	1	0	1	0	0

διαφυγή ^δ					
Αθροιστική πιθανότητα για:					
■ εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr ^γ	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
■ γονοτυπική ETVr ^γ με με ιολογική διαφυγή ^δ	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

α Τα αποτελέσματα αντανάκλουν χρήση 1 mg εντεκαβίρης για 147 από 149 ασθενείς στο 3ο Έτος και για όλους τους ασθενείς στο 4ο και το 5ο Έτος, καθώς και συνδυασμένης θεραπείας εντεκαβίρης-λαμβουδίνης (ακολουθούμενης από μακροχρόνια θεραπεία με εντεκαβίρη) για διάμεση διάρκεια 20 εβδομάδων, για 130 από 149 ασθενείς στο 3ο Έτος και για 1 εβδομάδα για 1 από 121 ασθενείς στο 4ο Έτος, σε μελέτη συνέχισης θεραπείας.

β Συμπεριλαμβάνει ασθενείς με μια τουλάχιστον μέτρηση HBV DNA μέσω PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την ή μετά την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 58 (Έτος 1), μετά την εβδομάδα 58 έως την εβδομάδα 102 (Έτος 2), μετά την εβδομάδα 102 έως την εβδομάδα 156 (Έτος 3), μετά την εβδομάδα 156 έως την εβδομάδα 204 (Έτος 4), ή μετά την εβδομάδα 204 έως την εβδομάδα 252 (Έτος 5).

γ Οι ασθενείς έχουν επίσης υποκαταστάσεις LVDr.

δ $\geq 1 \log_{10}$ αύξηση από το ναδίρ στο HBV DNA μέσω PCR, επιβεβαιωμένο από αλληλοδιάδοχες μετρήσεις ή στο τέλος του χρονικού διαστήματος.

Οι υποκαταστάσεις ETVr (επιπλέον των υποκαταστάσεων LVDr rtM204V/I \pm rtL180M) παρατηρήθηκαν κατά την έναρξη σε προϊόντα απομόνωσης από 10/187 (5%) ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, που έλαβαν εντεκαβίρη και παρατηρήθηκαν για αντοχή, υποδεικνύοντας ότι προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη είναι δυνατό να επιλέξει αυτές τις ανθεκτικές υποκαταστάσεις και ότι υπάρχουν σε χαμηλή συχνότητα πριν τη θεραπεία με εντεκαβίρη. Έως την Εβδομάδα 240, 3 από τους 10 ασθενείς εμφάνισαν ιολογική διαφυγή (αύξηση $\geq 1 \log_{10}$ πάνω από το ναδίρ). Η εμφανιζόμενη αντοχή στην εντεκαβίρη σε μελέτες με ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη έως την Εβδομάδα 240 παρουσιάζεται περιληπτικά στον πίνακα.

Γονοτυπική Αντοχή στην Εντεκαβίρη Έως το 5ο Έτος, Μελέτες με ασθενείς Ανθεκτικούς στη Λαμβουδίνη					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3 ^α	Έτος 4 ^α	Έτος 5 ^α
Ασθενείς υπό θεραπεία και παρακολούθηση για αντοχή ^β	187	146	80	52	33
Ασθενείς το συγκεκριμένο έτος με:					
- εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr ^γ	11	12	16	6	2
- γονοτυπική ETVr ^γ με με ιολογική διαφυγή ^δ	2 ^ε	14 ^ε	13 ^ε	9 ^ε	1 ^ε
Αθροιστική πιθανότητα για:					
- εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr ^γ	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- γονοτυπική ETVr ^γ με με ιολογική διαφυγή ^δ	1,1% ^ε	10,7% ^ε	27% ^ε	41,3% ^ε	43,6% ^ε

α Τα αποτελέσματα αντανάκλουν χρήση συνδυασμένης θεραπείας εντεκαβίρης-λαμβουδίνης (ακολουθούμενης από μακροχρόνια θεραπεία με εντεκαβίρη) για διάμεση διάρκεια 13 εβδομάδων για 48 από 80 ασθενείς στο 3ο Έτος, διάμεση διάρκεια 38 εβδομάδων για 10 από 52 ασθενείς στο 4ο Έτος και για 16 εβδομάδες για 1 από 33 ασθενείς στο 5ο Έτος, σε μελέτη συνέχισης θεραπείας.

β Συμπεριλαμβάνει ασθενείς με μια τουλάχιστον μέτρηση HBV DNA μέσω PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας, την ή μετά την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 58 (Έτος 1), μετά την εβδομάδα 58 έως την εβδομάδα 102 (Έτος 2), μετά την εβδομάδα 102 έως την εβδομάδα 156 (Έτος 3), μετά την εβδομάδα 156 έως την εβδομάδα 204 (Έτος 4), ή μετά την εβδομάδα 204 έως την εβδομάδα 252 (Έτος 5).

γ Οι ασθενείς έχουν επίσης υποκαταστάσεις LVDr.

δ $\geq 1 \log_{10}$ αύξηση από το ναδίρ στο HBV DNA μέσω PCR, επιβεβαιωμένο από αλληλοδιάδοχες μετρήσεις ή στο τέλος του χρονικού διαστήματος.

ε ETVr που εμφανίζεται σε οποιοδήποτε έτος, ιολογική διαφυγή στο έτος που αναφέρεται.

Μεταξύ των ανθεκτικών στη λαμβουδίνη ασθενών με τιμή βάσης HBV DNA $<10^7$ log₁₀ αντίγραφα/ml, 64% (9/14) πέτυχαν HBV DNA <300 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Αυτοί οι 14 ασθενείς είχαν χαμηλότερο ποσοστό γονοτυπικής αντοχής στην εντεκαβίρη (αθροιστική πιθανότητα 18,8% μετά από 5 έτη παρακολούθησης) σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης (βλ. πίνακα). Επίσης, οι ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη ασθενείς που πέτυχαν HBV DNA $<10^4$ log₁₀ αντίγραφα/ml μέσω PCR την Εβδομάδα 24, είχαν χαμηλότερο ποσοστό αντοχής σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν (5ετής αθροιστική πιθανότητα 17,6% [n=50] έναντι 60,5% [n=135], αντίστοιχα).

Ενιαία ανάλυση των κλινικών μελετών Φάσης 2 και 3: Σε μια μετεγκριτική ενιαία ανάλυση των δεδομένων αντοχής στην εντεκαβίρη από 17 κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εντεκαβίρη ανιχνεύτηκε μία σχετιζόμενη με αντοχή στην εντεκαβίρη υποκατάσταση rtA181C σε 5 από τους 1.461 συμμετέχοντες. Αυτή η υποκατάσταση ανιχνεύτηκε μόνο παρουσία υποκαταστάσεων rtL180M και rtM204V που σχετίζονται με την αντοχή στη λαμβουδίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: η εντεκαβίρη απορροφάται γρήγορα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να παρατηρούνται μεταξύ 0,5-1,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν έχει προσδιορισθεί. Με βάση την απέκκριση μέσω των ούρων της αναλλοίωτης ουσίας, η βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι ανέρχεται σε τουλάχιστον 70%. Υπάρχει μια αύξηση αναλογική με τη δόση των τιμών της C_{max} και της AUC μετά από πολλαπλές δόσεις που κυμαίνονται από 0,1-1 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μεταξύ 6-10 ημερών μετά από ημερήσια δόση με ≈ 2 πλάσια συσσώρευση. Οι C_{max} και C_{min} στη σταθερή κατάσταση είναι 4,2 και 0,3 ng/ml, αντίστοιχα, για δόση 0,5 mg, και 8,2 και 0,5 ng/ml, αντίστοιχα, για 1 mg. Τα δισκία και το πόσιμο διάλυμα ήταν βιοϊσοδύναμα σε υγιείς εθελοντές. Γι' αυτό, και οι δύο μορφές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά.

Χορήγηση 0,5 mg εντεκαβίρης με το σύνηθες γεύμα με υψηλά λιπαρά (945 kcal, 54,6 g λιπαρών) ή ένα ελαφρύ γεύμα (379 kcal, 8,2 g λιπαρών) είχε ως αποτέλεσμα ελάχιστη καθυστέρηση της απορρόφησης (1-1,5 ώρα μετά από γεύμα έναντι 0,75 ώρα μετά από νηστεία), μια μείωση της C_{max} κατά 44-46% και μια μείωση της AUC κατά 18-20%. Όταν λαμβάνεται με τροφή, οι μειωμένες C_{max} και AUC, δεν θεωρούνται ως κλινικά σχετιζόμενες σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο αλλά μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή: ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής της εντεκαβίρης είναι περισσότερος από τον ολικό όγκο σώματος. Η πρωτεϊνική σύνδεση στην πρωτεΐνη του ανθρώπινου ορού *in vitro* είναι $\approx 13\%$.

Βιομετατροπή: η εντεκαβίρης δεν αποτελεί υπόστρωμα, αναστολέα ή επαγωγέα του συστήματος του ενζύμου CYP450. Μετά από χορήγηση ¹⁴C-εντεκαβίρης, δεν παρατηρήθηκαν οξειδωμένοι ή ακετυλιωμένοι μεταβολίτες και μικρές ποσότητες μεταβολιτών της φάσης II, γλυκουρονίδια και θειικά συζεύγματα.

Αποβολή: η εντεκαβίρης αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα νεφρά με ανάκτηση της αναλλοίωτης ουσίας στα ούρα κατά τη σταθερή κατάσταση κατά περίπου 75% της δόσης. Η νεφρική κάθαρση είναι ανεξάρτητη της δόσης και κυμαίνεται μεταξύ 360-471 ml/min υποδεικνύοντας ότι η εντεκαβίρης υπόκειται τόσο σε πειραματική διήθηση όσο και σε καθαρή σωληναριακή απέκκριση. Αφού φθάσει τα μέγιστα επίπεδα, οι συγκεντρώσεις εντεκαβίρης στο πλάσμα μειώνονται με δευτέρου βαθμού εκθετικό ρυθμό με έναν τελικό χρόνο ημι-ζωής αποβολής ≈ 128 -149 ώρες. Ο βαθμός συσσώρευσης της ουσίας, που παρατηρήθηκε, είναι ≈ 2 πλάσιος με εφάπαξ ημερήσια δόση, υποδεικνύοντας έναν δραστικό χρόνο ημιζωής περίπου 24 ώρες.

Ηπατική δυσλειτουργία: οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιες με αυτές των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία: η κάθαρση της εντεκαβίρης μειώνεται με τη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης. Αιμοδιύλιση διάρκειας 4 ωρών απομάκρυνε $\approx 13\%$ της δόσης και 0,3% απομακρύνθηκε με CAPD. Η φαρμακοκινητική της εντεκαβίρης μετά από μια δόση 1 mg σε ασθενείς (χωρίς χρόνια λοίμωξη

ηπατίτιδας Β) φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Κάθαρση Κρεατινίνης κατά την Έναρξη (ml/min)

	Μη- παρεμποδιζό μενη > 80 (n = 6)	Ήπια > 50; ≤ 80 (n = 6)	Μέτρια 30-50 (n = 6)	Σοβαρή 20-< 30 (n = 6)	Σοβαρή Διαχειριζόμενη με Αιμοδιύλιση (n = 6)	Σοβαρή Διαχειριζόμε νη με CAPD (n = 4)
C _{max} (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(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)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

Μετά από μεταμόσχευση ήπατος: η έκθεση στην εντεκαβίρη ληπτών μεταμόσχευσης ήπατος με λοίμωξη HBV σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης Α ή τακρόλιμους (n = 9) ήταν ≈2πλάσια της έκθεσης υγιών εθελοντών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μεταβληθείσα νεφρική λειτουργία συνεισέφερε στην αύξηση της έκθεσης στην εντεκαβίρη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο: η AUC ήταν 14% υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, λόγω διαφορών στη νεφρική λειτουργία και το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές στην κάθαρση της κρεατινίνης και το σωματικό βάρος δεν υπήρχε καμία διαφορά στην έκθεση μεταξύ αρρένων και θηλέων ατόμων.

Ηλικιωμένοι: η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της εντεκαβίρης αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τα ηλικιωμένα άτομα με εύρος ηλικιών 65-83 ετών (μέση ηλικία γυναικών 69 έτη, ανδρών 74 έτη) με νεαρά άτομα με εύρος ηλικιών 20-40 ετών (μέση ηλικία γυναικών 29 έτη, ανδρών 25 έτη). Η AUC ήταν 29% υψηλότερη στους ηλικιωμένους σε σχέση με τα νεαρά άτομα, κυρίως λόγω διαφορών στη νεφρική λειτουργία και το σωματικό βάρος. Μετά από προσαρμογή για τις διαφορές στην κάθαρση της κρεατινίνης και το σωματικό βάρος, οι ηλικιωμένοι είχαν 12,5% υψηλότερη AUC από τα νεαρά άτομα. Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού που κάλυπτε ασθενείς με εύρος ηλικίας 16-75 έτη δεν έδειξε ότι η ηλικία επιδρά σημαντικά στη φαρμακοκινητική της εντεκαβίρης.

Φυλή: η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε ότι η φυλή επιδρά σημαντικά στη φαρμακοκινητική της εντεκαβίρης. Ωστόσο, μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα μόνο για τις ομάδες Καυκάσιων και Ασιατών καθώς ήταν πολύ λίγα τα άτομα των λοιπών κατηγοριών.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης της εντεκαβίρης αξιολογήθηκε (μελέτη 028) σε 24 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, ηλικίας από 2 έως < 18 ετών με αντιροπούμενη ηπατική νόσο. Η έκθεση στην εντεκαβίρη σε άτομα χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια που λάμβαναν άπαξ ημερήσιες δόσεις εντεκαβίρης 0,015 mg/kg έως 0,5 mg το μέγιστο, ήταν παρόμοια με την έκθεση που επιτεύχθηκε σε ενήλικες που λάμβαναν άπαξ ημερησίως δόσεις των 0,5 mg. Η C_{max}, AUC₍₀₋₂₄₎ και η C_{min} για αυτά τα άτομα ήταν 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml και 0,28 ng/ml, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε επαναλαμβανόμενες μελέτες τοξικότητας σε σκύλους, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη περιαγγειακή φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, για την οποία οι δόσεις χωρίς επίδραση αντιστοιχούσαν σε εκθέσεις 19 και 10πλάσιες των δόσεων για ανθρώπους (για 0,5 και 1 mg αντίστοιχα). Το εύρημα αυτό δεν

παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε άλλα είδη, περιλαμβανομένων των πιθήκων στους οποίους χορηγήθηκε εντεκαβίρη κάθε ημέρα για 1 έτος σε εκθέσεις ≥ 100 πλάσιες από αυτές σε ανθρώπους.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας στις οποίες πειραματόζωα έλαβαν εντεκαβίρη μέχρι και για 4 εβδομάδες, δεν διαπιστώθηκε καμία ένδειξη επηρεασμένης γονιμότητας σε αρρνες ή θήλειες αρουραίους σε υψηλές εκθέσεις. Μεταβολές όρχεων (εκφύλιση σπερματικών σωληναρίων) ήταν έκδηλες σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά και σκύλους σε εκθέσεις ≥ 26 πλάσιες από αυτές σε ανθρώπους. Καμία μεταβολή όρχεων δεν ήταν έκδηλη σε μια μελέτη 1-έτους σε πιθήκους.

Επίπεδα χωρίς επίδραση στην εμβρυοτοξικότητα ή τοξικότητα στη μητέρα από τη χορήγηση εντεκαβίρης σε εγκυμονούντες αρουραίους και κουνέλια, ήταν αντίστοιχα με εκθέσεις ≥ 21 φορές αυτής σε ανθρώπους. Στους αρουραίους σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκαν τοξικότητα για τη μητέρα, τοξικότητα για το έμβρυο (απορροφήσεις), μικρότερα σωματικά βάρη εμβρύου, παραμορφώσεις της ουράς και σπονδύλων, μειωμένη οστεοποίηση (σπονδύλου, στερνιδίων και φαλάγγων) και επιπρόσθετοι οσφυϊκοί σπόνδυλοι και πλευρά. Στα κουνέλια σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκαν τοξικότητα για το έμβρυο (απορροφήσεις), μειωμένη οστεοποίηση (υοειδής) και αυξημένη πρόσπτωση της 13ης πλευράς. Στην περιγεννητική μελέτη σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά. Σε μια ξεχωριστή μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε εντεκαβίρη 10 mg/kg, σε εγκύους και θηλάζοντες αρουραίους αποδείχθηκε τόσο η έκθεση του εμβρύου στην εντεκαβίρη όσο και η απέκκριση της εντεκαβίρης στο γάλα. Σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε εντεκαβίρη τις ημέρες 4 έως 80 μετά τη γέννηση, παρατηρήθηκε μετρίως μειωμένη αντίδραση σε αιφνίδια ακουστικά ερεθίσματα στη διάρκεια της περιόδου αποκατάστασης (ημέρες 110 έως 114 μετά τη γέννηση) αλλά όχι στη διάρκεια της περιόδου χορήγησης σε τιμές AUC ≥ 92 φορές υψηλότερες από αυτές στον άνθρωπο, στη δόση των 0,5 mg ή σε ισοδύναμη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς. Με δεδομένο το περιθώριο έκθεσης, αυτό το εύρημα θεωρείται πιθανό να μην έχει κλινική σημασία.

Καμία ένδειξη γονοτοξικότητας δεν παρατηρήθηκε σε έναν προσδιορισμό μικροβιακής μεταλλαξιμότητας κατά Ames, έναν προσδιορισμό μετάλλαξης γονιδίων κυττάρων θηλαστικών, και έναν προσδιορισμό μετασχηματισμού με εμβρυϊκά κύτταρα Συριακού χάμστερ. Μια μικροπυρηνική μελέτη και μια μελέτη αποκατάστασης DNA σε αρουραίους ήταν επίσης αρνητικές. Η εντεκαβίρη προκάλεσε ρήξη σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Διετείς μελέτες καρκινογένεσης: σε αρρνες ποντικούς παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη συχνότητα όγκων του πνεύμονα σε εκθέσεις ≥ 4 και ≥ 2 πλάσιες αυτών σε ανθρώπους για τα 0,5 mg και 1 mg, αντίστοιχα. Της ανάπτυξης του όγκου προηγήθηκε πολλαπλασιασμός πνευμονικών κυττάρων στον πνεύμονα που δεν παρατηρήθηκε στους αρουραίους, στους σκύλους ή στους πιθήκους, δείχνοντας ότι ένα σημείο κλειδί στην ανάπτυξη του όγκου στους πνεύμονες των ποντικών είναι ιδιόζον του είδους. Αυξημένες συχνότητες άλλων όγκων περιλαμβανομένων εγκεφαλικού γλοιώματος σε αρρνες και θήλειες αρουραίους, ηπατικού καρκινώματος σε αρρνες ποντικούς, καλοηθών αγγειακών όγκων σε θήλειες ποντικούς και ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε θήλειες αρουραίους έχουν παρατηρηθεί μόνο σε υψηλές δια βίου εκθέσεις. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατόν να προσδιορισθούν με ακρίβεια τα επίπεδα για μη επίδραση. Η προβλεψιμότητα των ευρημάτων όσον αφορά στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Για τα κλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.1.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κροσποβιδόνη (Τύπου Α)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου
Υπρομελλόζη 2910
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Τάλκης

Το Entecavir/Sandoz 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επιπλέον περιέχει:
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E 172)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη:
3 χρόνια

HDPE Φιάλη:
2 χρόνια
Μετά το πρώτο άνοιγμα: 6 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες από OPA/Aluminium/PVC-Aluminium ή σε HDPE φιάλη με βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και τοποθετούνται σε κουτί.

Μεγέθη συσκευασιών:
Κυψέλη: 10, 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Φιάλη: 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Entecavir/Sandoz 0,5 mg: 53713/16/14-09-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Σεπτεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ