

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg entecavir (ως μονοϋδρικό άλας).

Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg entecavir (ως μονοϋδρικό άλας).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο των 0,5 mg περιέχει 120,5 mg λακτόζης.

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο του 1 mg περιέχει 241 mg λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο)

Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Δισκίο λευκό έως υπόλευκο και τριγωνικού σχήματος με ανάγλυφο το "BMS" στη μια πλευρά και το "1611" στην άλλη.

Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Δισκίο ροζ και τριγωνικού σχήματος με ανάγλυφο το "BMS" στη μια πλευρά και το "1612" στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Baraclude ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) (βλέπε 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 (βλέπε 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 ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

Το Baraclude 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 νόσο*

*Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδία:* 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 ιαμίας ενώ ελάμβαναν λαμβουδίνη, ή μεταλλάξεις με παρουσία αντοχής στη λαμβουδίνη [LVD<sub>r</sub>]) (βλέπε 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) (βλέπε παράγραφο 5.2). Στην παρουσία των μεταλλάξεων LVD<sub>r</sub>, η χρήση συνδυασμού της entecavir μαζί με ένα δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με entecavir) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία entecavir. (βλέπε 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) (βλέπε παράγραφο 5.2). Σχετικά με ασθενείς με ηπατίτιδα Β ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη, βλέπε 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 (βλέπε 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 Baraclude από του στόματος χορηγούμενο διάλυμα ή το Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

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 HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες σε ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 32,6 kg πρέπει να χορηγείται μια ημερήσια δόση του ενός δισκίου 0,5 mg ή των 10 ml (0,5 mg) του πόσιμου διαλύματος, με ή χωρίς τροφή. Το πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται 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 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HBV DNA και ορομετατροπής HBeAg (απώλεια HBeAg και ανίχνευση αντι-HBe σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού που λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την ορομετατροπή HBs 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 HBeAg αρνητικούς παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μέχρι την ορομετατροπή HBs 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 (βλέπε 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 entecavir μειώνεται με τη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλέπε 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 Baraclude, 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 Baraclude*	
	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 Baraclude.

\*\* τις ημέρες της αιμοδιύλισης, χορηγήστε την entecavir μετά την αιμοδιύλιση.

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

### Τρόπος χορήγησης

Το Baraclude 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 (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.8). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν entecavir 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 (βλέπε 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 entecavir, οι παροξύνσεις μετά τη θεραπεία είχαν διάμεσο χρόνο έναρξης τις 23 - 24 εβδομάδες, και οι περισσότερες αναφέρθηκαν σε ασθενείς HBeAg αρνητικούς (βλέπε 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 (βλέπε 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 entecavir 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. Καλοήγη 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 Β.

*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 entecavir (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 entecavir σε σχέση με ασθενείς χωρίς αντοχή στη λαμβουδίνη. Η αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης γονοτυπικής αντοχής στην entecavir 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 entecavir, πρέπει να αξιολογείται η περίπτωση τροποποίησης της αγωγής (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Όταν ξεκινά θεραπεία σε ασθενείς με τεκμηριωμένο ιστορικό αντοχής στη λαμβουδίνη HBV, η χρήση συνδυασμού της entecavir μαζί με δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με entecavir) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία entecavir.

Προϋπάρχουσα αντοχή στη λαμβουδίνη HBV συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μεταγενέστερη αντοχή στην entecavir, 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 ανοχή στη λαμβουδίνη HBV, η χρήση συνδυασμού της entecavir μαζί με δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη ανοχή είτε με λαμβουδίνη ή με entecavir) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία entecavir.

*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 entecavir 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 Β, θα πρέπει να εξετάζεται η επίδραση της entecavir στις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

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

*Συνοδός λοίμωξη με ηπατίτιδα C ή D:* δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της entecavir 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 entecavir 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 entecavir για τη θεραπεία λοίμωξης χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART) (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά συνέπεια, η θεραπεία με entecavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV, που δε λαμβάνουν HAART. Η entecavir 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 entecavir έχει μελετηθεί σε 68 ενήλικες με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV, που έλαβαν σχήμα HAART περιλαμβανομένης λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της entecavir 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/mm<sup>3</sup>).

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

*Λακτόζη:* το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει 120,5 mg λακτόζης σε κάθε 0,5 mg ημερήσιας δόσης ή 241 mg λακτόζης σε κάθε 1 mg ημερήσιας δόσης.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. Για τα άτομα αυτά διατίθεται ένα πόσιμο διάλυμα Baraclude ελεύθερο λακτόζης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επειδή η entecavir αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά (βλέπε 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 adefovir dipiroxil και της tenofovir disoproxil fumarate, τα αποτελέσματα της συγχορήγησης της entecavir 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 entecavir συγχορηγείται με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της entecavir και της λαμβουδίνης, της adefovir ή της tenofovir.

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

#### *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 entecavir σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της entecavir 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 entecavir εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της entecavir στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Baraclude.

*Γονιμότητα:* τοξικολογικές μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε entecavir δεν έδειξαν επίδραση στην γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### *α. Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας*

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με αντιροπούμενη ηπατική νόσο, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιασδήποτε βαρύτητας με τουλάχιστον μια πιθανή σχέση με την entecavir ήταν κεφαλαλγία (9%), κόπωση (6%), ζάλη (4%) και ναυτία (3%). Παροξύνσεις της ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας με entecavir έχουν επίσης αναφερθεί (βλέπε 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 αντιροπούμενη ηπατική νόσο έλαβαν διπλά-τυφλή θεραπεία με entecavir (n=862) ή λαμβουδίνη (n = 858) για περίοδο μέχρι 107 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε αυτές τις μελέτες, τα προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων και μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών, ήταν συγκρίσιμα με entecavir 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), entecavir 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 entecavir 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θεραπεία πέραν των 48 εβδομάδων: συνεχιζόμενη θεραπεία με την entecavir 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 αμυλάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 2%, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 11% και αιμοπετάλια < 50.000/mm<sup>3</sup> 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 αμυλάσης > 3 φορές από την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2% των ασθενών, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 18% και αιμοπετάλια < 50.000/mm<sup>3</sup> 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 entecavir 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 entecavir έναντι 11% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν entecavir, 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 entecavir (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, το 6% των ασθενών που έλαβαν entecavir 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 entecavir, 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 HBeAg αρνητικούς. Σε μελέτες σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, με μόνο περιορισμένο αριθμό ασθενών που παρακολούθηθηκαν, το 11% των ασθενών που έλαβαν entecavir 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 entecavir 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 entecavir σε παιδιατρικούς ασθενείς από 2 έως < 18 ετών βασίζεται σε δύο υπό εξέλιξη 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 173 HBeAg θετικούς συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια που έλαβαν θεραπεία με entecavir διάρκειας 60 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με entecavir ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές της entecavir σε ενήλικες. (βλ. α. Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας και παράγραφο 5.1)

#### *ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί*

Εμπειρία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: το προφίλ ασφαλείας της entecavir σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε τυχαίοποιημένη ανοιχτή μελέτη σύγκρισης όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία με entecavir 1 mg/ημέρα (n=102) ή adefovir dipiroxil 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 entecavir 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 (βλέπε παράγραφο 4.4)

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές: κατά τη διάρκεια της εβδομάδας 48 ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με entecavir 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/mm<sup>3</sup> στο 20%.

Εμπειρία σε ασθενείς με συνοδό λοίμωξη HIV: το προφίλ ασφαλείας της entecavir σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με λοίμωξη HIV/HBV σε θεραπευτικά σχήματα HAART (αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας - highly active antiretroviral therapy) που

περιελάμβαναν λαμβουδίνη ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας των ασθενών με μόνη λοίμωξη HBV (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Φύλο/ηλικία:** δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στο προφίλ ασφαλείας της entecavir σε σχέση με το φύλο ( $\approx 25\%$  γυναίκες στις κλινικές δοκιμές) ή την ηλικία ( $\approx 5\%$  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 στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία αναφερθείσας υπερδοσολογίας entecavir 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: αντι-ικά συστηματικής χορήγησης, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Κωδικός ATC: J05AF10

**Μηχανισμός δράσης:** η entecavir, 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 entecavir-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 προγενετικό αγγελιαφόρο RNA, και (3) σύνθεση του θετικού κλώνου του DNA του HBV. Η  $K_i$  της entecavir-TP για την πολυμεράση του DNA του HBV είναι 0,0012  $\mu\text{M}$ . Η entecavir-TP είναι ένας ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών  $\alpha$ ,  $\beta$  και  $\delta$  του DNA με τιμές  $K_i$  από 18 έως 40  $\mu\text{M}$ . Επιπροσθέτως, υψηλές εκθέσεις της entecavir δεν παρουσίασαν καμία σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στην πολυμεράση  $\gamma$  ή τη σύνθεση μιτοχονδριακού DNA στα κύτταρα HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Αντική δράση:** η entecavir ανέστειλε τη σύνθεση του DNA του HBV (50% μείωση,  $EC_{50}$ ) σε μια συγκέντρωση 0,004  $\mu\text{M}$  σε ανθρώπινα κύτταρα HepG2 που έχουν μολυνθεί με επιθετικό τύπο του HBV. Η διάμεση τιμή  $EC_{50}$  για την entecavir έναντι του LVDr HBV (rtL180M και rtM204V) ήταν 0,026  $\mu\text{M}$  (εύρος 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Κωδικοποίηση υποκαταστάσεων ανασυνδυασμένων ιών με αντίσταση στην adefovir είτε στο rtN236T ή στο rtA181V παρέμειναν ολοκληρωτικά ευαίσθητοι στην entecavir.

Ανάλυση της ανασταλτικής δράσης της entecavir έναντι ομάδας εργαστηριακά και κλινικά απομονωθέντων προϊόντων, χρησιμοποιώντας ποικιλία κυττάρων και συνθηκών ανάλυσης, απέδωσε τιμές  $EC_{50}$  που κυμαίνονταν από 0,026 έως  $> 10 \mu\text{M}$ : οι χαμηλότερες τιμές  $EC_{50}$  παρατηρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν μειωμένα επίπεδα του ιού στον προσδιορισμό. Σε κυτταροκαλλιέργεια, η entecavir 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 entecavir (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

**Αντίσταση στην κυτταροκαλλιέργεια:** σχετικοί με τον επιθετικό τύπο HBV, LVDr ιοί που περιέχουν τις υποκαταστάσεις rtM204V και rtL180M εντός της ανάστροφης μεταγραφάσης καταδεικνύουν 8-πλάσια μειωμένη ευαισθησία στην entecavir. Εισαγωγή επιπλέον μεταβολών των ETV αμινοξέων rtT184, rtS202 ή rtM250, μειώνει την ευαισθησία έναντι της entecavir 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 entecavir 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 entecavir, και δεν έχουν παρατηρηθεί απουσία υποκαταστάσεων LVD, σε περισσότερα από 1000 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 B, ένδειξη ιικής αντιγραφής και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της entecavir 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  $\geq 2$ -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  $\geq 2$  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 entecavir (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 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Ιστολογική βελτίωση <sup>b</sup>	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 <sub>10</sub> αντίγραφα/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Μη-ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 300 αντίγραφα/ml κατά PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Ομαλοποίηση ALT (≤ 1 φορές ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg Ορομετατροπή	21%	18%		

\*τιμή p έναντι λαμβουδίνης < 0,05

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

<sup>b</sup> ένα πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

<sup>c</sup> 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 ένταξη στη μελέτη είτε άλλαξαν σε entecavir 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 <sup>a</sup>
Ιστολογική βελτίωση <sup>b</sup>	55%*	28%
Βελτίωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	34%*	16%
Επιδείνωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	11%	26%
n	141	145
Μείωση ιικού φορτίου (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
Μη-ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 300 αντίγραφα/ml κατά PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Ομαλοποίηση ALT (≤ 1 φορές ULN)	61%*	15%
HBeAg Ορομετατροπή	8%	3%

\*τιμή p έναντι λαμβουδίνης < 0,05

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

<sup>b</sup> ένα πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

<sup>c</sup> 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 παρακολουθήθηκαν 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 entecavir 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 entecavir και το 39% των 164 ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη είχαν HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR ενώ η ομαλοποίηση της ALT ( $\leq 1$  φορές ULN) παρατηρήθηκε στο 79% αυτών που έλαβαν entecavir και στο 68% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη.

HBeAg αρνητικοί (μελέτη 027): η θεραπεία με entecavir 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 entecavir και 28 που έλαβαν λαμβουδίνη, που συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεσο διάστημα 96 εβδομάδες), το 96% αυτών που έλαβαν entecavir και το 64% αυτών που έλαβαν λαμβουδίνη είχαν HBV DNA < 300 αντίγραφα/ml κατά PCR στο τέλος της δοσολογίας. Η ομαλοποίηση της ALT ( $\leq 1$  φορές ULN) παρατηρήθηκε στο 27% αυτών που έλαβαν entecavir 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 entecavir έναντι 73% (68/93) όσων ανταποκρίθηκαν στη λαμβουδίνη στη μελέτη 022 και 46% (131/286) όσων ανταποκρίθηκαν στην entecavir 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 entecavir 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 (βλέπε ανωτέρω) και 50/57 (88%) είχαν μείωση  $\geq 1$  μονάδας στη βαθμολογία ίνωσης Ishak. Για ασθενείς με αρχική βαθμολογία ίνωσης Ishak  $\geq 2$ , οι 25/43 (58%) είχαν μείωση  $\geq 2$  μονάδων. Όλοι οι ασθενείς (10/10) με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση κατά την έναρξη (βαθμολογία ίνωσης Ishak 4, 5 ή 6) είχαν μείωση  $\geq 1$  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  $\leq 1$  φορές ULN. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν θετικοί για HBsAg.

*Ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη:*

HBeAg θετικοί (μελέτη 026): η θεραπεία με entecavir 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 entecavir 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 ( $\leq 1$  φορές ULN) στο τέλος της δοσολογίας.

*Ηλικία/φύλο:*

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

*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 entecavir 1 mg μια φορά την ημέρα ή adefovir dipiroxil 10 mg μια φορά την ημέρα. Οι ασθενείς ήταν είτε χωρίς προηγούμενη θεραπεία HBV ή πριν τη θεραπεία (αποκλείοντας την προ-θεραπεία με entecavir, adefovir dipiroxil, ή tenofovir disoproxil fumarate). 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  $\log_{10}$  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 entecavir ήταν ανώτερη του adefovir dipiroxil 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 <sup>α</sup>				
Ποσοστό μη ανιχνεύσιμα (<300 αντίγραφα/ml) <sup>β</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Μέση αλλαγή από την έναρξη (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml) <sup>γ</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Σταθερό ή βελτιωμένο δείκτη CTP <sup>β,δ</sup>	66%	71%	61%	67%
Δείκτης MELD Μέση αλλαγή από την έναρξη <sup>γ,ε</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Απώλεια HBsAg <sup>β</sup>	1%	0	5%	0
Ομαλοποίηση του: <sup>ζ</sup>				
ALT (≤1 X ULN) <sup>β</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Αλβουμίνη (≥1 X LLN) <sup>β</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Χολερυθρίνη (≤1 X ULN) <sup>β</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Χρόνος Προθρομβίνης (≤1 X ULN) <sup>β</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>α</sup> προσδιορισμός Roche COBAS AmpliCor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> NC = F (noncompleter = αποτυχία), που σημαίνει διακοπή θεραπείας πριν από την εβδομάδα 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)

<sup>γ</sup> NC=M (noncompleters=απών)

<sup>δ</sup> Ορίζεται ως μείωση ή μη αλλαγή από την έναρξη σε δείκτη CTP.

<sup>ε</sup> Μέσος δείκτης MELD κατά την έναρξη ήταν 17,1 για ETV και 15,3 για adefovir dipivoxil.

<sup>ζ</sup> Παρανομαστίες είναι ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη

\*p<0.05

ULN=ανώτερο 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 entecavir και το adefovir dipivoxil, αντίστοιχα, και τα αθροιστικά ποσοστά των ΗΚΚ ήταν 12% (12/102) και 20% (18/89) για την entecavir και adefovir dipivoxil, αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς με υποκαταστάσεις LVDr κατά την έναρξη, το ποσοστό των ασθενών με HBV DNA <300 αντίγραφα/ml ήταν 44% για την entecavir και 20% για το adefovir κατά την εβδομάδα 24 και 50% για entecavir και 17% για το adefovir 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 αιμία HBV σε θεραπευτικό σχήμα HAART που περιελάμβανε λαμβουδίνη. Τα σχήματα HAART δεν περιελάμβαναν emtricitabine ή tenofovir disoproxil fumarate. Κατά την έναρξη οι ασθενείς που έλαβαν entecavir παρουσίασαν μια διάμεση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με λαμβουδίνη 4,8 ετών και διάμεση τιμή CD4, 494 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (με μόνο 5 ασθενείς με αριθμό CD4 < 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>). Οι ασθενείς συνέχισαν το θεραπευτικό σχήμα με λαμβουδίνη και κατατάχθηκαν να προσθέσουν είτε entecavir 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 entecavir. Στις 24 εβδομάδες η μείωση του ιικού φορτίου του HBV ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την entecavir (-3,65 έναντι αύξησης κατά 0,11 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Για τους ασθενείς που αρχικά κατετάγησαν στη θεραπεία με entecavir, η μείωση του HBV DNA στις 48 εβδομάδες ήταν -4,20 log<sub>10</sub> 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 entecavir 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 entecavir 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 entecavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτές τις συνθήκες λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης αντίστασης του HIV (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος:* η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της entecavir 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 entecavir 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 παρά 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 entecavir.

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η μελέτη 189 είναι μια υπό εξέλιξη μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της entecavir σε 180 παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, ηλικίας από 2 έως < 18 ετών, με HBeAg θετική χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β, αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και αυξημένη ALT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε λήψη τυφλοποιημένης θεραπείας με entecavir 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 log<sub>10</sub> IU/ml και η μέση ALT ήταν 103 U/l για όλο τον πληθυσμό της μελέτης. Τα αποτελέσματα για τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφαλείας την Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

	Entecavir		Εικονικό φάρμακο*
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL και ορομετατροπή <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>	49.2%	64.2%	3.3.%
Ορομετατροπή <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	36.7%	10.0%
Ομαλοποίηση <sup>a</sup> ALT	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>			
Αρχικό HBV	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)

DNA < 8 log <sub>10</sub> IU/ml			
Αρχικό HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (μη ολοκληρωμένο=αποτυχία)

\* Ασθενείς τυχαίοι που δεν είχαν ορομετατροπή ΗΒε- έως την εβδομάδα 48 γύρισαν σε ανοιχτή μελέτη με entecavir για τον δεύτερο χρόνο της μελέτης. Για το λόγο αυτό συγκριτικά δεδομένα τυχαίοι 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 ΗΒεΑg χρόνια λοίμωξη με HBV σε δύο εν εξελίξει κλινικές μελέτες (028 και 189). Οι δύο μελέτες παρέχουν δεδομένα ανθεκτικότητας από 183 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και παρακολούθηθηκαν το Έτος 1 και 180 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και παρακολούθηθηκαν 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 entecavir 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 entecavir, 2 από τους οποίους εμφάνισαν ιολογική διαφυγή (βλέπε πίνακα). Αυτές οι υποκαταστάσεις παρατηρήθηκαν μόνον παρουσία υποκαταστάσεων LVDr (rtM204V και rtL180M).

Εμφανιζόμενη Γονοτυπική Αντοχή στην Entecavir Έως το 5ο Έτος, Μελέτες Χωρίς Προηγούμενη Θεραπεία με Νουκλεοσίδια					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3 <sup>a</sup>	Έτος 4 <sup>a</sup>	Έτος 5 <sup>a</sup>
Ασθενείς υπό θεραπεία και παρακολούθηση για αντοχή <sup>β</sup>	663	278	149	121	108
<b>Ασθενείς το συγκεκριμένο έτος με:</b>					
- εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup>	1	1	1	0	0
- γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup> με ιολογική διαφυγή <sup>δ</sup>	1	0	1	0	0
<b>Αθροιστική πιθανότητα για:</b>					
- εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup> με ιολογική διαφυγή <sup>δ</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Τα αποτελέσματα αντανakλούν χρήση 1 mg entecavir για 147 από 149 ασθενείς στο 3ο Έτος και για όλους τους ασθενείς στο 4ο και το 5ο Έτος, καθώς και συνδυασμένης θεραπείας entecavir-λαμβουδίνης (ακολουθούμενης από μακροχρόνια θεραπεία με entecavir) 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.

<sup>β</sup> 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).

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς έχουν επίσης υποκαταστάσεις LVDr.

<sup>δ</sup> ≥ 1 log<sub>10</sub> 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 ± rtL180M) παρατηρήθηκαν κατά την έναρξη σε προϊόντα απομόνωσης από 10/187 (5%) ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, που έλαβαν entecavir 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 entecavir. Έως την Εβδομάδα 240, 3 από τους 10 ασθενείς εμφάνισε ιολογική διαφυγή (αύξηση  $\geq 1 \log_{10}$  πάνω από το ναδίρ). Η εμφανιζόμενη αντοχή στην entecavir σε μελέτες με ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη έως την Εβδομάδα 240 παρουσιάζεται περιληπτικά στον πίνακα.

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

<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα αντανακλούν χρήση συνδυασμένης θεραπείας entecavir-λαμβουδίνης (ακολουθούμενης από μακροχρόνια θεραπεία με entecavir) 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.

<sup>β</sup> 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).

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς έχουν επίσης υποκαταστάσεις LVDr.

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

<sup>ε</sup> ETVr που εμφανίζεται σε οποιοδήποτε έτος, ιολογική διαφυγή στο έτος που αναφέρεται.

Μεταξύ των ανθεκτικών στη λαμβουδίνη ασθενών με τιμή βάσης HBV DNA  $<10^7 \log_{10}$  αντίγραφα/ml, 64% (9/14) πέτυχαν HBV DNA  $<300$  αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Αυτοί οι 14 ασθενείς είχαν χαμηλότερο ποσοστό γονοτυπικής αντοχής στην entecavir (αθροιστική πιθανότητα 18,8% μετά από 5 έτη παρακολούθησης) σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης (βλεπε πίνακα). Επίσης, οι ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη ασθενείς που πέτυχαν HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  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 entecavir 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 ημέρες μετά από ημερήσια δόση με  $\approx 2$  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 entecavir με το σύνθητες 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 λαμιβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

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

*Αποβολή:* η entecavir 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 entecavir υπόκειται τόσο σε πειραματική διήθηση όσο και σε καθαρή σωληναριακή απέκκριση. Αφού φθάσει τα μέγιστα επίπεδα, οι συγκεντρώσεις entecavir στο πλάσμα μειώνονται με δευτέρου βαθμού εκθετικό ρυθμό με έναν τελικό χρόνο ημι-ζωής αποβολής  $\approx$  128 - 149 ώρες. Ο βαθμός συσσώρευσης της ουσίας, που παρατηρήθηκε, είναι  $\approx$  2 πλάσιος με εφάπαξ ημερήσια δόση, υποδεικνύοντας έναν δραστικό χρόνο ημι-ζωής 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 entecavir 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 entecavir μετά από μια δόση 1 mg σε ασθενείς (χωρίς χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β) φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

	Κάθαρση Κρεατινίνης κατά την Έναρξη (ml/min)				Σοβαρή Διαχειριζόμενη με Αιμοδιύλιση (n = 6)	Σοβαρή Διαχειριζόμενη με CAPD (n = 4)
	Μη- παρεμποδιζόμενη > 80 (n = 6)	Ήπια > 50; ≤ 80 (n = 6)	Μέτρια 30-50 (n = 6)	Σοβαρή 20-< 30 (n = 6)		
C <sub>max</sub> (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 <sub>(0-T)</sub> (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)

*Μετά από μεταμόσχευση ήπατος:* η έκθεση στην entecavir ληπτών μεταμόσχευσης ήπατος με λοίμωξη HBV σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης A ή tacrolimus (n = 9) ήταν ≈ 2 πλάσια της έκθεσης υγιών εθελοντών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μεταβληθείσα νεφρική λειτουργία συνεισέφερε στην αύξηση της έκθεσης στην entecavir σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 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 entecavir 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 entecavir.

*Φυλή:* η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε ότι η φυλή επιδρά σημαντικά στη φαρμακοκινητική της entecavir. 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 entecavir αξιολογήθηκε (μελέτη 028) σε 24 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και σε 19 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς συμμετέχοντες με προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη, ηλικίας από 2 έως < 18 ετών με αντιροπούμενη ηπατική νόσο. Η έκθεση στην entecavir σε άτομα χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια που λάμβαναν άπαξ ημερήσιες δόσεις entecavir 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<sub>max</sub>, AUC(0-24) και η C<sub>min</sub> για αυτά τα άτομα ήταν 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml και 0,28 ng/ml, αντίστοιχα. Η έκθεση στην entecavir σε άτομα με προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη που λάμβαναν άπαξ ημερησίως δόσεις entecavir 0,030 mg/kg έως 1,0 mg το μέγιστο, ήταν παρόμοια με την έκθεση που επιτεύχθηκε σε ενήλικες που

λάμβαναν άπαξ ημερησίως δόσεις του 1,0 mg. Η  $C_{max}$ , AUC(0-24) και  $C_{min}$  για αυτά τα άτομα ήταν 14,48 ng/ml, 38,58 ng h/ml και 0,47 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 10 πλάσιες 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 entecavir κάθε ημέρα για 1 έτος σε εκθέσεις  $\geq 100$  πλάσιες από αυτές σε ανθρώπους.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας στις οποίες πειραματόζωα έλαβαν entecavir μέχρι και για 4 εβδομάδες, δεν διαπιστώθηκε καμία ένδειξη επηρεασμένης γονιμότητας σε άρρενες ή θήλειες αρουραίους σε υψηλές εκθέσεις. Μεταβολές όρχεων (εκφύλιση σπερματικών σωληναρίων) ήταν έκδηλες σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά και σκύλους σε εκθέσεις  $\geq 26$  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 entecavir σε εγκυμονούντες αρουραίους και κουνέλια, ήταν αντίστοιχα με εκθέσεις  $\geq 21$  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 περι-προγεννητική μελέτη σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά. Σε μια ξεχωριστή μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε entecavir 10 mg/kg, σε εγκύους και θηλάζοντες αρουραίους αποδείχθηκε τόσο η έκθεση του εμβρύου στην entecavir όσο και η απέκκριση της entecavir στο γάλα. Σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε entecavir 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  $\geq 92$  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 μεταλλαξικότητας κατά Ames, έναν προσδιορισμό μετάλλαξης γονιδίων κυττάρων θηλαστικών, και έναν προσδιορισμό μετασχηματισμού με εμβρυϊκά κύτταρα Συριακού hamster. Μια μικροπυρηνική μελέτη και μια μελέτη αποκατάστασης DNA σε αρουραίους ήταν επίσης αρνητικές. Η entecavir προκάλεσε ρήξη σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Διεισείς μελέτες καρκινογένεσης: σε άρρενες ποντικούς παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη συχνότητα όγκων του πνεύμονα σε εκθέσεις  $\geq 4$  και  $\geq 2$  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 ιδιάζον του είδους. Αυξημένες συχνότητες άλλων όγκων περιλαμβανομένων εγκεφαλικού γλοιώματος σε άρρενες και θήλειες αρουραίους, ηπατικού καρκινώματος σε άρρενες ποντικούς, καλοήθων 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.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Πυρήνας του δισκίου:

Κροσποβιδόνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Στεατικό μαγνήσιο

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Ποβιδόνη

Επικάλυψη δισκίου:

Διοξείδιο του τιτανίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Πολυσορβικό 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Πυρήνας του δισκίου:

Κροσποβιδόνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Στεατικό μαγνήσιο

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Ποβιδόνη

Επικάλυψη δισκίου:

Διοξείδιο του τιτανίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

*Κυψέλες:*

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

*Φιάλες:*

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κουτί περιέχει είτε:

- 30 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. 3 κάρτες κυψελών των 10 x 1 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο σε κυψέλες Alu/Alu διάτρητες της μιας δόσης, ή
- 90 x 1 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. 9 κάρτες κυψελών των 10 x 1 δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο σε κυψέλες Alu/Alu διάτρητες της μιας δόσης

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Κάθε κουτί περιέχει μια φιάλη.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες και όλοι οι τύποι περιεκτών.

## **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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Συσκευασίες κυψέλης: EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

Συσκευασίες φιάλης: EU/1/06/343/001

### Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Συσκευασίες κυψέλης: EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

Συσκευασίες κυψέλης: EU/1/06/343/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουνίου 2006

Ημερομηνία ανανέωσης: 26 Ιουνίου 2011

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Baraclude 0,05 mg/ml πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ποσίου διαλύματος περιέχει 0,05 mg entecavir (ως μονοϋδρικό άλας).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

380 mg μαλτιτόλης/ml

1,5 mg υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα/ml

0,18 mg υδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα/ml

0,3 mg νατρίου/ml

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Baraclude ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) (βλέπε 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 (βλέπε 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 ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.

Το Baraclude 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.

Συνιστάται να ξεπλένεται το δοσιμετρικό κουτάλι με νερό μετά από κάθε ημερήσια δόση.

Δοσολογία

### *Αντιρροπούμενη ηπατική νόσο*

*Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδία:* 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 ιαμίας ενώ ελάμβαναν λαμβουδίνη, ή μεταλλάξεις με παρουσία αντοχής στη λαμβουδίνη [LVD<sub>r</sub>]) (βλέπε 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) (βλέπε παράγραφο 5.2). Στην παρουσία των μεταλλάξεων LVD<sub>r</sub>, η χρήση συνδυασμού της entecavir μαζί με ένα δεύτερο αντιικό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με entecavir) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία entecavir (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *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) (βλέπε παράγραφο 5.2). Σχετικά με ασθενείς με ηπατίτιδα Β ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη, βλέπε 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 (βλέπε 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*

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 HBeAg θετικής χρόνιας ηπατίτιδας Β, και για τουλάχιστον 12 μήνες σε ασθενείς με HBeAg αρνητική νόσο.

Η συνιστώμενη δόση μία φορά την ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 10 kg, παρουσιάζεται στον πίνακα παρακάτω. Οι ασθενείς μπορεί να δοσολογούνται με ή χωρίς τροφή. Το πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 32,6 kg. Στους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 32,6 kg πρέπει να χορηγούνται 10 ml (0,5 mg) του πόσιμου διαλύματος ή ένα δισκίο 0,5 mg μία φορά την ημέρα.

<b>Δοσολογία για ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσιδία ηλικίας 2 έως &lt; 18 ετών</b>
---

Σωματικό βάρος <sup>α</sup>	Συνιστώμενη Απαξ Ημερησίως Δόση του Πόσιμου Διαλύματος <sup>β</sup>
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Τουλάχιστον 32,6 kg <sup>β</sup>	10,0 ml

<sup>α</sup> Το σωματικό βάρος πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο 0,1 kg.

<sup>β</sup> Τα παιδιά με σωματικό βάρος τουλάχιστον 32,6 kg πρέπει να λαμβάνουν 10,0 ml (0,5 mg) πόσιμου διαλύματος ή ένα δισκίο 0,5 mg μία φορά την ημέρα.

#### *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 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την επίτευξη μη ανιχνεύσιμου HBV DNA και ορομετατροπής HBeAg (απώλεια HBeAg και ανίχνευση αντι-HBe σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού που λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον 3-6 μηνών) ή μέχρι την ορομετατροπή HBs 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 HBeAg αρνητικούς παιδιατρικούς ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να χορηγείται μέχρι την ορομετατροπή HBs 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 (βλέπε 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 entecavir μειώνεται με τη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλέπε 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 Baraclude, 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 Baraclude	
	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

\*\* τις ημέρες της αιμοδιύλισης, χορηγήστε την entecavir μετά την αιμοδιύλιση.

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

#### Τρόπος χορήγησης

Το Baraclude 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 (βλέπε 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 αντικικής θεραπείας, η ALT ορού μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς καθώς τα επίπεδα ορού του HBV DNA μειώνονται (βλέπε παράγραφο 4.8). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν entecavir 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 (βλέπε 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 entecavir, οι παροξύνσεις μετά τη θεραπεία είχαν διάμεσο χρόνο έναρξης τις 23 - 24 εβδομάδες, και οι περισσότερες αναφέρθηκαν σε ασθενείς HBeAg αρνητικούς (βλέπε 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 (βλέπε 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 entecavir 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 Β.

*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 entecavir (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 entecavir σε σχέση με ασθενείς χωρίς αντοχή στη λαμβουδίνη. Η αθροιστική πιθανότητα εμφάνισης γονοτυπικής αντοχής στην entecavir 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

entecavir, πρέπει να αξιολογείται η περίπτωση τροποποίησης της αγωγής (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Όταν ξεκινά θεραπεία σε ασθενείς με τεκμηριωμένο ιστορικό αντοχής στη λαμβουδίνη HBV, η χρήση συνδυασμού της entecavir μαζί με δεύτερο αντιϊκό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με entecavir) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία entecavir.

Προϋπάρχουσα αντοχή στη λαμβουδίνη HBV συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μεταγενέστερη αντοχή στην entecavir, 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 entecavir μαζί με δεύτερο αντιϊκό παράγοντα (ο οποίος δε συμμερίζεται διασταυρούμενη αντοχή είτε με λαμβουδίνη ή με entecavir) θα πρέπει να εξετάζεται κατά προτίμηση σε σχέση με την μονοθεραπεία entecavir.

*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 entecavir 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 Β, θα πρέπει να εξετάζεται η επίδραση της entecavir στις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

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

*Συνοδός λοίμωξη με ηπατίτιδα C ή D:* δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της entecavir 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 entecavir 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 entecavir για τη θεραπεία λοίμωξης χρόνιας ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που δεν ελάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (HAART) (βλέπε παράγραφο 5.1). Κατά συνέπεια, η θεραπεία με entecavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ασθενείς με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV, που δε λαμβάνουν HAART. Η entecavir 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 entecavir έχει μελετηθεί σε 68 ενήλικες με συνοδούς λοιμώξεις HIV/HBV, που έλαβαν σχήμα HAART περιλαμβανομένης λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της entecavir 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/mm<sup>3</sup>).

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

*Μαλιτιόλη:* το πόσιμο διάλυμα Baraclude περιέχει μαλιτιόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. Τα δισκία Baraclude δεν περιέχουν μαλιτιόλη και μπορούν να λαμβάνονται από τους ασθενείς με δυσανεξία στη φρουκτόζη.

*Παραϋδροξυβενζοϊκοί εστέρες:* το πόσιμο διάλυμα Baraclude περιέχει συντηρητικά υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα, που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν καθυστερημένες).

*Νάτριο:* Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 0,015 mmol (ή 0,3 mg) νατρίου.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επειδή η entecavir αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά (βλέπε 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 adefovir dipivoxil και της tenofovir disoproxil fumarate, τα αποτελέσματα της συγχορήγησης της entecavir 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 entecavir συγχορηγείται με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της entecavir και της λαμβουδίνης, της adefovir ή της tenofovir.

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

#### *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 entecavir σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της entecavir 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 entecavir εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της entecavir στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Baraclude.

*Γονιμότητα:* τοξικολογικές μελέτες σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε entecavir δεν έδειξαν επίδραση στην γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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

#### **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 entecavir ήταν κεφαλαλγία (9%), κόπωση (6%), ζάλη (4%) και ναυτία (3%). Παροξύνσεις της ηπατίτιδας κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας με entecavir έχουν επίσης αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.4 και γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

#### *β. Περίληψη των 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 entecavir (n=862) ή λαμβουδίνη (n = 858) για περίοδο μέχρι 107 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε αυτές τις μελέτες, τα προφίλ ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων και μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών, ήταν συγκρίσιμα με entecavir 0,5 mg ημερησίως (679 HBeAg θετικοί ή αρνητικοί ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο που έλαβαν θεραπεία για το διάμεσο χρόνο των 53 εβδομάδων), entecavir 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 entecavir 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θεραπεία πέραν των 48 εβδομάδων: συνεχιζόμενη θεραπεία με την entecavir 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/mm<sup>3</sup> στο < 1%.



Σε κλινικές μελέτες ασθενών ανθεκτικούς 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 αμυλάσης > 3 φορές από την έναρξη εμφανίστηκαν στο 2% των ασθενών, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 18% και αιμοπετάλια < 50.000/mm<sup>3</sup> 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 entecavir 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 entecavir έναντι 11% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν entecavir, 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 entecavir (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδιο, το 6% των ασθενών που έλαβαν entecavir 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 entecavir, 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 HBeAg αρνητικούς. Σε μελέτες σε ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, με μόνο περιορισμένο αριθμό ασθενών που παρακολούθηθηκαν, το 11% των ασθενών που έλαβαν entecavir 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 entecavir 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 entecavir σε παιδιατρικούς ασθενείς από 2 έως < 18 ετών βασίζεται σε δύο υπό εξέλιξη 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 173 HBeAg θετικούς συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια που έλαβαν θεραπεία με entecavir διάρκειας 60 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με entecavir ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές της entecavir σε ενήλικες. (βλ. α. Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας και παράγραφο 5.1)

#### *ε. Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί*

Εμπειρία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο: το προφίλ ασφαλείας της entecavir σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο αξιολογήθηκε σε τυχαίοποιημένη ανοιχτή μελέτη σύγκρισης όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία με entecavir 1 mg/ημέρα (n=102) ή adefovir dipiroxil 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 entecavir 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 (βλέπε παράγραφο 4.4)

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές: κατά τη διάρκεια της εβδομάδας 48 ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με entecavir 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 εμφανίσθηκαν στο 30% των ασθενών, επίπεδα λιπάσης > 3 φορές από την έναρξη στο 10% και αιμοπετάλια < 50.000/mm<sup>3</sup> στο 20%.

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

Φύλο/ηλικία: δεν υπήρχε εμφανής διαφορά στο προφίλ ασφαλείας της entecavir 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 στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία αναφερθείσας υπερδοσολογίας entecavir 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: αντι-ιικά συστηματικής χορήγησης, νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.  
Κωδικός ATC: J05AF10

**Μηχανισμός δράσης:** η entecavir, 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 entecavir-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<sub>i</sub> της entecavir-TP για την πολυμεράση του DNA του HBV είναι 0,0012 μM. Η entecavir-TP είναι ένας ασθενής αναστολέας των κυτταρικών πολυμερασών α, β και δ του DNA με τιμές K<sub>i</sub> από 18 έως 40 μM. Επιπροσθέτως, υψηλές εκθέσεις της entecavir δεν παρουσίασαν καμία σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στην πολυμεράση γ ή τη σύνθεση μιτοχονδριακού DNA στα κύτταρα HepG2 (K<sub>i</sub> > 160 μM).

**Αντική δράση:** η entecavir ανέστειλε τη σύνθεση του DNA του HBV (50% μείωση, EC<sub>50</sub>) σε μια συγκέντρωση 0,004 μM σε ανθρώπινα κύτταρα HepG2 που έχουν μολυνθεί με επιθετικό τύπο του HBV. Η διάμεση τιμή EC<sub>50</sub> για την entecavir έναντι του LVDr HBV (rtL180M και rtM204V) ήταν 0,026 μM (εύρος 0,010 - 0,059 μM). Κωδικοποίηση υποκαταστάσεων ανασυνδυασμένων ιών με αντίσταση στην adefovir είτε στο rtN236T ή στο rtA181V παρέμειναν ολοκληρωτικά ευαίσθητοι στην entecavir.

Ανάλυση της ανασταλτικής δράσης της entecavir έναντι ομάδας εργαστηριακά και κλινικά απομονωθέντων προϊόντων, χρησιμοποιώντας ποικιλία κυττάρων και συνθηκών ανάλυσης, απέδωσε τιμές EC<sub>50</sub> που κυμαίνονταν από 0,026 έως > 10 μM· οι χαμηλότερες τιμές EC<sub>50</sub> παρατηρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν μειωμένα επίπεδα του ιού στον προσδιορισμό. Σε κυτταροκαλλιέργεια, η entecavir 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 entecavir (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

**Αντίσταση στην κυτταροκαλλιέργεια:** σχετικοί με τον επιθετικό τύπο HBV, LVDr ιοί που περιέχουν τις υποκαταστάσεις rtM204V και rtL180M εντός της ανάστροφης μεταγραφάσης καταδεικνύουν 8-πλάσια μειωμένη ευαισθησία στην entecavir. Εισαγωγή επιπλέον μεταβολών των ETV αμινοξέων rtT184, rtS202 ή rtM250, μειώνει την ευαισθησία έναντι της entecavir 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 entecavir 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 entecavir, και δεν έχουν παρατηρηθεί απουσία υποκαταστάσεων LVD, σε περισσότερα από 1000 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 B, ένδειξη ιικής αντιγραφής και αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της entecavir 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  $\geq 2$ -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  $\geq 2$  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 entecavir (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 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Ιστολογική βελτίωση <sup>b</sup>	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 <sub>10</sub> αντίγραφα/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Μη-ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 300 αντίγραφα/ml κατά PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Ομαλοποίηση ALT (≤ 1 φορές ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg Ορομετατροπή	21%	18%		

\*τιμή p έναντι λαμβουδίνης < 0,05

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

<sup>b</sup> ένα πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

<sup>c</sup> 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 ένταξη στη μελέτη είτε άλλαξαν σε entecavir 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 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Ιστολογική βελτίωση <sup>b</sup>	55%*	28%
Βελτίωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	34%*	16%
Επιδείνωση βαθμολογίας ίνωσης Ishak	11%	26%
n	141	145
Μείωση ιικού φορτίου (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
Μη-ανιχνεύσιμο HBV DNA (< 300 αντίγραφα/ml κατά PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Ομαλοποίηση ALT (≤ 1 φορές ULN)	61%*	15%
HBeAg Ορομετατροπή	8%	3%

\*τιμή p έναντι λαμβουδίνης < 0,05

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

<sup>b</sup> ένα πρωταρχικό καταληκτικό σημείο

<sup>c</sup> 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 entecavir 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 entecavir 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 entecavir και στο 68% των ασθενών που έλαβαν λαμβουδίνη.

HBeAg αρνητικοί (μελέτη 027): η θεραπεία με entecavir έως και 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 entecavir και 28 που έλαβαν λαμβουδίνη, που συνέχισαν τη θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων (διάμεσο διάστημα 96 εβδομάδες), το 96% αυτών που έλαβαν entecavir 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 entecavir 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 entecavir έναντι 73% (68/93) όσων ανταποκρίθηκαν στη λαμβουδίνη στη μελέτη 022 και 46% (131/286) όσων ανταποκρίθηκαν στην entecavir 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 entecavir 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 (βλέπε ανωτέρω) και 50/57 (88%) είχαν μείωση  $\geq 1$  μονάδας στη βαθμολογία ίνωσης Ishak. Για ασθενείς με αρχική βαθμολογία ίνωσης Ishak  $\geq 2$ , οι 25/43 (58%) είχαν μείωση  $\geq 2$  μονάδων. Όλοι οι ασθενείς (10/10) με προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση κατά την έναρξη (βαθμολογία ίνωσης Ishak 4, 5 ή 6) είχαν μείωση  $\geq 1$  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  $\leq 1$  φορές ULN. Όλοι οι ασθενείς παρέμειναν θετικοί για HBsAg.

#### *Ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη:*

HBeAg θετικοί (μελέτη 026): η θεραπεία με entecavir 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 entecavir 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 ( $\leq 1$  φορές ULN) στο τέλος της δοσολογίας.

#### *Ηλικία/φύλο:*

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

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο:* στη μελέτη 048, 191 ασθενείς με HBeAg θετική ή αρνητική χρόνια λοίμωξη HBV και στοιχεία ηπατικής αντιρρόπησης, που ορίζεται με δείκτη CTP 7 ή υψηλότερο, έλαβαν entecavir 1 mg μια φορά την ημέρα ή adefovir dipivoxil 10 mg μια φορά την ημέρα. Οι ασθενείς ήταν είτε χωρίς προηγούμενη θεραπεία HBV ή πριν τη θεραπεία (αποκλείοντας την προ-θεραπεία με entecavir, adefovir dipivoxil, ή tenofovir disoproxil fumarate). 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  $\log_{10}$  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 entecavir ήταν ανώτερη του adefovir dipivoxil 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 <sup>α</sup>				
Ποσοστό μη ανιχνεύσιμα (<300 αντίγραφα/ml) <sup>β</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Μέση αλλαγή από την έναρξη (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml) <sup>γ</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Σταθερό ή βελτιωμένο δείκτη CTP <sup>β,δ</sup>	66%	71%	61%	67%
Δείκτης MELD Μέση αλλαγή από την έναρξη <sup>γ,ε</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Απώλεια HBsAg <sup>β</sup>	1%	0	5%	0
Ομαλοποίηση του: <sup>ζ</sup>				
ALT (≤1 X ULN) <sup>β</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Αλβουμίνη (≥1 X LLN) <sup>β</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Χολερυθρίνη (≤1 X ULN) <sup>β</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Χρόνος Προθρομβίνης (≤1 X ULN) <sup>β</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>α</sup> προσδιορισμός Roche COBAS AmpliCor PCR (LLOQ = 300 αντίγραφα/ml)

<sup>β</sup> NC = F (noncompleter = αποτυχία), που σημαίνει διακοπή θεραπείας πριν από την εβδομάδα 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)

<sup>γ</sup> NC=M (noncompleters=απών)

<sup>δ</sup> Ορίζεται ως μείωση ή μη αλλαγή από την έναρξη σε δείκτη CTP.

<sup>ε</sup> Μέσος δείκτης MELD κατά την έναρξη ήταν 17,1 για ETV και 15,3 για adefovir dipivoxil.

<sup>ζ</sup> Παρανομαστές είναι ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη

\*p<0.05

ULN=ανώτερο 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 entecavir και το adefovir dipivoxil, αντίστοιχα, και τα αθροιστικά ποσοστά των ΗΚΚ ήταν 12% (12/102) και 20% (18/89) για την entecavir και adefovir dipivoxil, αντίστοιχα.

Για τους ασθενείς με υποκαταστάσεις LVDr κατά την έναρξη, το ποσοστό των ασθενών με HBV DNA <300 αντίγραφα/ml ήταν 44% για την entecavir και 20% για το adefovir κατά την εβδομάδα 24 και 50% για entecavir και 17% για το adefovir 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 αιμία HBV σε θεραπευτικό σχήμα HAART που περιελάμβανε λαμβουδίνη. Τα σχήματα HAART δεν περιελάμβαναν emtricitabine ή tenofovir disoproxil fumarate. Κατά την έναρξη οι ασθενείς που έλαβαν entecavir παρουσίασαν μια διάμεση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με λαμβουδίνη 4,8 ετών και διάμεση τιμή CD4, 494 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (με μόνο 5 ασθενείς με αριθμό CD4 < 200 κύτταρα/mm<sup>3</sup>). Οι ασθενείς συνέχισαν το θεραπευτικό σχήμα με λαμβουδίνη και κατατάχθηκαν να προσθέσουν είτε entecavir 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 entecavir. Στις 24 εβδομάδες η μείωση του ιικού φορτίου του HBV ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την entecavir (-3,65 έναντι αύξησης κατά 0,11 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Για τους ασθενείς που αρχικά κατετάγησαν στη θεραπεία με entecavir, η μείωση του HBV DNA στις 48 εβδομάδες ήταν -4,20 log<sub>10</sub> 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 entecavir 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 entecavir χωρίς HAART, που έχει επιπλοκές στην επιλογή των σχημάτων HAART τις οποίες μπορεί να λάβει μελλοντικά ο ασθενής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί επιλογή της παραλλαγής M184V του HIV. Κατά συνέπεια, η entecavir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σ' αυτές τις συνθήκες λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης αντίστασης του HIV (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Λήπτες μεταμόσχευσης ήπατος:* η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της entecavir 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 entecavir 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 παρά 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 entecavir.

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Η μελέτη 189 είναι μια υπό εξέλιξη μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της entecavir σε 180 παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια, ηλικίας από 2 έως < 18 ετών, με HBeAg θετική χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β, αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και αυξημένη ALT. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) σε λήψη τυφλοποιημένης θεραπείας με entecavir 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 log<sub>10</sub> IU/ml και η μέση ALT ήταν 103U/l για όλο τον πληθυσμό της μελέτης. Τα αποτελέσματα για τα κύρια καταληκτικά σημεία ασφαλείας την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

	Entecavir		Εικονικό φάρμακο*
	Εβδομάδα 48	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL και ορομετατροπή <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>	49.2%	64.2%	3.3.%
ορομετατροπή <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	36.7%	10.0%
Ομαλοποίηση <sup>a</sup> ALT	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>			
Αρχικό HBV	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)



DNA < 8 log <sub>10</sub> IU/ml			
Αρχικό HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (μη ολοκληρωμένο=αποτυχία)

\* Ασθενείς τυχαίοποιημένοι στο εικονικό φάρμακο που δεν είχαν ορομετατροπή HBe- έως την Εβδομάδα 48 γύρισαν σε ανοιχτή μελέτη με entecavir για το δεύτερο έτος της μελέτης. Για το λόγο αυτό συγκριτικά δεδομένα τυχαίοποίησης είναι διαθέσιμα μόνον έως την Εβδομάδα Week 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 HBV σε δύο εν εξελίξει κλινικές μελέτες (028 and 189). Οι δύο μελέτες παρέχουν δεδομένα ανθεκτικότητας από 183 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και παρακολούθηθηκαν το Έτος 1 και 180 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και παρακολούθηθηκαν 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 entecavir 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 entecavir, 2 από τους οποίους εμφάνισαν ιολογική διαφυγή (βλέπε πίνακα). Αυτές οι υποκαταστάσεις παρατηρήθηκαν μόνον παρουσία υποκαταστάσεων LVDr (rtM204V και rtL180M).

Εμφανιζόμενη Γονοτυπική Αντοχή στην Entecavir Έως το 5ο Έτος, Μελέτες Χωρίς Προηγούμενη Θεραπεία με Νουκλεοσίδια					
	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3 <sup>a</sup>	Έτος 4 <sup>a</sup>	Έτος 5 <sup>a</sup>
Ασθενείς υπό θεραπεία και παρακολούθηση για αντοχή <sup>β</sup>	663	278	149	121	108
<b>Ασθενείς το συγκεκριμένο έτος με:</b>					
- εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup>	1	1	1	0	0
- γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup> με ιολογική διαφυγή <sup>δ</sup>	1	0	1	0	0
<b>Αθροιστική πιθανότητα για:</b>					
- εμφανιζόμενη γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- γονοτυπική ETVr <sup>γ</sup> με ιολογική διαφυγή <sup>δ</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Τα αποτελέσματα αντανakλούν χρήση 1 mg entecavir για 147 από 149 ασθενείς στο 3ο Έτος και για όλους τους ασθενείς στο 4ο και το 5ο Έτος, καθώς και συνδυασμένης θεραπείας entecavir-λαμβουδίνης (ακολουθούμενης από μακροχρόνια θεραπεία με entecavir) 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.

<sup>β</sup> 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).

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς έχουν επίσης υποκαταστάσεις LVDr.

<sup>δ</sup> ≥ 1 log<sub>10</sub> 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 ± rtL180M) παρατηρήθηκαν κατά την έναρξη σε προϊόντα απομόνωσης από 10/187 (5%) ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη, που έλαβαν entecavir 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 entecavir. Έως την Εβδομάδα 240, 3 από τους 10 ασθενείς εμφάνισε ιολογική διαφυγή (αύξηση  $\geq 1 \log_{10}$  πάνω από το ναδίρ). Η εμφανιζόμενη αντοχή στην entecavir σε μελέτες με ασθενείς ανθεκτικούς στη λαμβουδίνη έως την Εβδομάδα 240 παρουσιάζεται περιληπτικά στον πίνακα.

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

<sup>α</sup> Τα αποτελέσματα αντανακλούν χρήση συνδυασμένης θεραπείας entecavir-λαμβουδίνης (ακολουθούμενης από μακροχρόνια θεραπεία με entecavir) 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.

<sup>β</sup> 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).

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς έχουν επίσης υποκαταστάσεις LVDr.

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

<sup>ε</sup> ETVr που εμφανίζεται σε οποιοδήποτε έτος, ιολογική διαφυγή στο έτος που αναφέρεται.

Μεταξύ των ανθεκτικών στη λαμβουδίνη ασθενών με τιμή βάσης HBV DNA  $<10^7 \log_{10}$  αντίγραφα/ml, 64% (9/14) πέτυχαν HBV DNA  $<300$  αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Αυτοί οι 14 ασθενείς είχαν χαμηλότερο ποσοστό γονοτυπικής αντοχής στην entecavir (αθροιστική πιθανότητα 18,8% μετά από 5 έτη παρακολούθησης) σε σχέση με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης (βλεπε πίνακα). Επίσης, οι ανθεκτικοί στη λαμβουδίνη ασθενείς που πέτυχαν HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  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 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 entecavir 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 ημέρες μετά από ημερήσια δόση με  $\approx 2$  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 entecavir με το σύννηθες 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 λαμιβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

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

*Αποβολή:* η entecavir 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 entecavir υπόκειται τόσο σε πειραματική διήθηση όσο και σε καθαρή σωληναριακή απέκκριση. Αφού φθάσει τα μέγιστα επίπεδα, οι συγκεντρώσεις entecavir στο πλάσμα μειώνονται με δευτέρου βαθμού εκθετικό ρυθμό με έναν τελικό χρόνο ημι-ζωής αποβολής  $\approx$  128 - 149 ώρες. Ο βαθμός συσσώρευσης της ουσίας, που παρατηρήθηκε, είναι  $\approx$  2 πλάσιος με εφάπαξ ημερήσια δόση, υποδεικνύοντας έναν δραστικό χρόνο ημι-ζωής 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 entecavir 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 entecavir μετά από μια δόση 1 mg σε ασθενείς (χωρίς χρόνια λοίμωξη ηπατίτιδας Β) φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

	Κάθαρση Κρεατινίνης κατά την Έναρξη (ml/min)				Σοβαρή Διαχειριζόμενη με Αιμοδιύλιση (n = 6)	Σοβαρή Διαχειριζόμενη με CAPD (n = 4)
	Μη- παρεμποδιζόμενη > 80 (n = 6)	Ήπια > 50; ≤ 80 (n = 6)	Μέτρια 30-50 (n = 6)	Σοβαρή 20-< 30 (n = 6)		
C <sub>max</sub> (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 <sub>(0-T)</sub> (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)

*Μετά από μεταμόσχευση ήπατος:* η έκθεση στην entecavir ληπτών μεταμόσχευσης ήπατος με λοίμωξη HBV σε σταθερή δόση κυκλοσπορίνης A ή tacrolimus (n = 9) ήταν ≈ 2 πλάσια της έκθεσης υγιών εθελοντών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μεταβληθείσα νεφρική λειτουργία συνεισέφερε στην αύξηση της έκθεσης στην entecavir σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 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 entecavir 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 entecavir.

*Φυλή:* η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε ότι η φυλή επιδρά σημαντικά στη φαρμακοκινητική της entecavir. 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 entecavir αξιολογήθηκε (μελέτη 028) σε 24 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια και σε 19 HBeAg θετικούς παιδιατρικούς συμμετέχοντες με προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη, ηλικίας από 2 έως < 18 ετών με αντιροπούμενη ηπατική νόσο. Η έκθεση στην entecavir σε άτομα χωρίς προηγούμενη θεραπεία με νουκλεοσίδια που λάμβαναν άπαξ ημερήσιες δόσεις entecavir 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<sub>max</sub>, AUC(0-24) και η C<sub>min</sub> για αυτά τα άτομα ήταν 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml και 0,28 ng/ml, αντίστοιχα. Η έκθεση στην entecavir σε άτομα με προηγούμενη θεραπεία με λαμβουδίνη που λάμβαναν άπαξ ημερησίως δόσεις entecavir 0,030 mg/kg έως 1,0 mg το μέγιστο, ήταν παρόμοια με την έκθεση που επιτεύχθηκε σε ενήλικες που

λάμβαναν άπαξ ημερησίως δόσεις του 1,0 mg. Η  $C_{max}$ , AUC(0-24) και  $C_{min}$  για αυτά τα άτομα ήταν 14,48 ng/ml, 38,58 ng h/ml και 0,47 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 10 πλάσιες 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 entecavir κάθε ημέρα για 1 έτος σε εκθέσεις  $\geq 100$  πλάσιες από αυτές σε ανθρώπους.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας στις οποίες ζώα έλαβαν entecavir μέχρι και για 4 εβδομάδες, δεν διαπιστώθηκε καμία ένδειξη επηρεασμένης γονιμότητας σε άρρενες ή θήλειες αρουραίους σε υψηλές εκθέσεις. Μεταβολές όρχεων (εκφύλιση σπερματικών σωληναρίων) ήταν έκδηλες σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε τρωκτικά και σκύλους σε εκθέσεις  $\geq 26$  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 entecavir σε εγκυμονούντες αρουραίους και κουνέλια, ήταν αντίστοιχα με εκθέσεις  $\geq 21$  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 περι-προγεννητική μελέτη σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά. Σε μια ξεχωριστή μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε entecavir 10 mg/kg, σε εγκύους και θηλάζοντες αρουραίους αποδείχθηκε τόσο η έκθεση του εμβρύου στην entecavir όσο και η απέκκριση της entecavir στο γάλα. Σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε entecavir 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  $\geq 92$  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 μεταλλαξικότητας κατά Ames, έναν προσδιορισμό μετάλλαξης γονιδίων κυττάρων θηλαστικών, και έναν προσδιορισμό μετασχηματισμού με εμβρυϊκά κύτταρα Συριακού hamster. Μια μικροπυρηνική μελέτη και μια μελέτη αποκατάστασης DNA σε αρουραίους ήταν επίσης αρνητικές. Η entecavir προκάλεσε ρήξη σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από αυτές που επιτυγχάνονται κλινικά.

Διετείς μελέτες καρκινογένεσης: σε άρρενες ποντικούς παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη συχνότητα όγκων του πνεύμονα σε εκθέσεις  $\geq 4$  και  $\geq 2$  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 ιδιάζον του είδους. Αυξημένες συχνότητες άλλων όγκων περιλαμβανομένων εγκεφαλικού γλοιώματος σε άρρενες και θήλειες αρουραίους, ηπατικού καρκινώματος σε άρρενες ποντικούς, καλοήθων 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.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαλιτιτόλη (E965)

Κιτρικό νάτριο

Άνυδρο κιτρικό οξύ

Υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)

Υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)

Βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι (αραβικό κόμμι και φυσικά βελτιωτικά γεύσης)

Υδροξείδιο του νατρίου για τη ρύθμιση του pH σε περίπου 6

Υδροχλωρικό οξύ για τη ρύθμιση του pH σε περίπου 6

Ύδωρ κεκαθαρισμένο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με νερό, άλλους διαλύτες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα, το διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

210 ml πόσιμου διαλύματος σε μια φιάλη HDPE με πόματα ασφαλείας για παιδιά (πολυπροπυλενίου). Κάθε κουτί περιέχει ένα δοσιμετρικό κοχλιάριο (πολυπροπυλενίου) με ενδείξεις από 0,5 ml έως 10 ml.

### **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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/343/005

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουνίου 2006

Ημερομηνία ανανέωσης: 26 Ιουνίου 2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<MM/EEEE>

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΡΑΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Ιταλία

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΥΨΕΛΗΣ) ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο entecavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 0,5 mg entecavir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Συσκευασία κυψελών: 30 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

90 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

Συσκευασία φιάλης: 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία κυψελών:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

**Συσκευασία φιάλης:**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<b>Συσκευασία κυψελών:</b>	EU/1/06/343/003	30 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
	EU/1/06/343/006	90 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
<b>Συσκευασία φιάλης:</b>	EU/1/06/343/001	30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**Εξωτερικό κουτί:** Baraclude 0,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Baraclude 0,5 mg δισκία  
entecavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ (ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΥΨΕΛΗΣ) ΚΑΙ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
entecavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 1 mg entecavir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη μονοϋδρική.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Συσκευασία κυψελών: 30 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

90 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

Συσκευασία φιάλης: 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία κυψελών:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί.

**Συσκευασία φιάλης:**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

<b>Συσκευασία κυψελών:</b>	EU/1/06/343/004	30 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
	EU/1/06/343/007	90 x 1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
<b>Συσκευασία φιάλης:</b>	EU/1/06/343/002	30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**Εξωτερικό κουτί:** Baraclude 1 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:



NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Baraclude 1 mg δισκία  
entecavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Baraclude 0,05 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
entecavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει 0,05 mg entecavir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης: μαλτιτόλη, συντηρητικά E216, E218.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

210 ml πόσιμοι διαλύματος μαζί με ένα δοσιμετρικό κοχλιάριο.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/343/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Εξωτερικό κουτί: Baraclude 0,05 mg/ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Baraclude 0,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Entecavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Baraclude και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Baraclude
3. Πώς να πάρετε το Baraclude
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Baraclude
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το BARACLUDGE και ποια είναι η χρήση του

**Τα δισκία Baraclude είναι αντικά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης του ιού της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας Β (HBV) σε ενήλικες.** Το Baraclude μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί σωστά (αντιροπούμενη ηπατική νόσο), καθώς και σε άτομα των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη και δεν λειτουργεί σωστά (μη-αντιροπούμενη ηπατική νόσο).

**Τα δισκία Baraclude χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία της λοίμωξης του ιού της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας Β (HBV) σε παιδιά και εφήβους που έχουν ηλικία 2 ετών έως κάτω των 18 ετών.** Το Baraclude μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί σωστά (αντιροπούμενη ηπατική νόσο).

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ήπατος. Το Baraclude μειώνει την ποσότητα του ιικού φορτίου στον οργανισμό σας και βελτιώνει την κατάσταση του ήπατος.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το BARACLUDGE

##### Μην πάρετε το Baraclude

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην entecavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Baraclude

- **εάν είχατε ποτέ προβλήματα με τα νεφρά σας**, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό είναι σημαντικό διότι το Baraclude αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών και μπορεί να χρειάζεσθε τροποποιημένη δόση ή δοσολογικό σχήμα.
- **μην σταματάτε να παίρνετε το Baraclude χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας** γιατί η ηπατίτιδά σας μπορεί να επιδεινωθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Όταν η θεραπεία με το

Baraclude διακοπεί, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας παρακολουθεί και να κάνει αιματολογικούς ελέγχους για αρκετούς μήνες.

- **συζητήστε με το γιατρό σας εάν λειτουργεί σωστά το ήπαρ σας** και εάν όχι, ποιές μπορεί να είναι οι πιθανές συνέπειες στη θεραπεία σας με το Baraclude.
- **σε περίπτωση που έχετε επίσης λοίμωξη HIV** (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ενημερώστε οπωσδήποτε το γιατρό σας. Δεν πρέπει να λάβετε Baraclude για τη θεραπεία της λοίμωξης ηπατίτιδας Β εκτός εάν λαμβάνετε παράλληλα φάρμακα για τον HIV, γιατί η αποτελεσματικότητα μελλοντικής αγωγής για τον HIV πιθανόν να είναι μειωμένη. Το Baraclude δεν θα θέσει υπό έλεγχο τη λοίμωξή σας από τον HIV.
- **η λήψη του Baraclude δεν θα σας εμποδίσει να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε άλλους ανθρώπους** μέσω σεξουαλικής επαφής ή σωματικών υγρών (περιλαμβανομένης και της επιμόλυνσης με αίμα). Γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε κατάλληλες προφυλάξεις για να προστατεύσετε τους άλλους από τη μόλυνση με τον HBV. Για την προστασία όσων βρίσκονται σε κίνδυνο μόλυνσης με τον HBV, υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο.
- **το Baraclude ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση** (υπερβολική ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα σας) και διόγκωση του ήπατος. Συμπτώματα όπως η ναυτία, έμετος και πόνος στο στομάχι μπορεί να φανερώσουν ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Αυτή η σπάνια αλλά σοβαρή παρενέργεια ήταν ορισμένες φορές θανατηφόρος. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες, ιδιαίτερα εάν είναι πολύ υπέρβαρες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά όσο παίρνετε το Baraclude.
- **εάν έχετε λάβει προηγουμένως θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα Β**, παρακαλώ ενημερώστε το γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά που έχουν ηλικία κάτω των 2 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

### **Άλλα φάρμακα και Baraclude**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Το Baraclude με τροφές και ποτά**

Στις περισσότερες περιπτώσεις μπορείτε να πάρετε το Baraclude με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, εάν είχατε λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λαμβουδίνη πρέπει να εξετάσετε τα ακόλουθα. Εάν αλλάξατε θεραπεία με το Baraclude επειδή η θεραπεία με λαμβουδίνη δεν ήταν επιτυχής, πρέπει να παίρνετε το Baraclude με άδειο στομάχι μια φορά την ημέρα. Εάν η ηπατική σας νόσος είναι προχωρημένη, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει επίσης να πάρετε το Baraclude με άδειο στομάχι. Άδειο στομάχι σημαίνει τουλάχιστον 2 ώρες μετά από γεύμα και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από το επόμενο γεύμα.

Τα παιδιά και οι έφηβοι (ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών) μπορούν να πάρουν το Baraclude με ή χωρίς τροφή.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του Baraclude είναι ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν ειδικά υποδειχθεί από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Baraclude να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγουν να καταστούν έγκυες.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Baraclude. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν η entecavir, η δραστική ουσία του Baraclude, εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Η ζάλη, η κούραση (κόπωση) και η νύστα (υπνηλία) είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρεμποδίσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Το Baraclude περιέχει λακτόζη**

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πως να πάρετε το BARACLUDGE**

**Δεν χρειάζεται να παίρνουν όλοι οι ασθενείς την ίδια δόση του Baraclude.**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Για ενήλικες** η συνιστώμενη δόση είναι είτε 0,5 mg ή 1 mg μια φορά την ημέρα από του στόματος.

### **Η δόση σας θα εξαρτηθεί από:**

- εάν σας έχει χορηγηθεί θεραπεία για τον HBV στο παρελθόν, και ποιο φάρμακο πήρατε.
- εάν έχετε προβλήματα νεφρών. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη δόση για εσάς ή να σας δώσει οδηγίες για λήψη με συχνότητα μικρότερη από μια φορά την ημέρα.
- την κατάσταση του ήπατός σας.

**Για παιδιά και έφηβους** (ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών) , ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας. Το πόσιμο διάλυμα Baraclude συνιστάται για ασθενείς που ζυγίζουν από 10 kg έως 32.5 kg. Τα παιδιά που ζυγίζουν τουλάχιστον 32.6 kg μπορεί να πάρουν το πόσιμο διάλυμα ή το δισκίο 0.5 mg. Όλες οι δοσολογίες θα λαμβάνονται από του στόματος μια φορά ημερησίως. Δεν υπάρχουν συστάσεις για το Baraclude σε παιδιά που έχουν ηλικία κάτω των 2 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για τη δόση που είναι κατάλληλη για εσάς. Να παίρνετε πάντοτε τη δόση που συνέστησε ο γιατρός σας για να εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και προκειμένου να ελαττώσετε την ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία. Να παίρνετε το Baraclude για όσο χρόνο σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν και πότε πρέπει να διακόψτε τη θεραπεία.

Μερικοί ασθενείς πρέπει να παίρνουν το Baraclude με άδειο στομάχι (βλέπε **Το Baraclude με τροφές και ποτά** στην **Παράγραφο 2**). Εάν ο γιατρός σας σας υποδείξει να παίρνετε το Baraclude με άδειο στομάχι, αυτό σημαίνει τουλάχιστον 2 ώρες μετά από ένα γεύμα και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από το επόμενο γεύμα σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Baraclude από την κανονική**

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Baraclude**

Είναι σημαντικό να μην διαφεύγει καμιά δόση. Εάν σας διαφύγει μια δόση του Baraclude πάρτε την όσο το δυνατόν γρηγορότερα και κατόπιν πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στο τακτικό της χρόνο. Εάν έχει σχεδόν φθάσει ο χρόνος για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε αυτή που σας



διέφυγε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στον προκαθορισμένο χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Μην σταματάτε το Baraclude χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας**

Ορισμένοι παρουσιάζουν πολύ σοβαρά συμπτώματα ηπατίτιδας όταν σταματούν τη λήψη του Baraclude. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως για οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα που παρατηρείτε μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Baraclude έχουν αναφέρει τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

συχνές (τουλάχιστον 1 σε 100 ασθενείς): κεφαλαλγία, αϋπνία (αδυναμία να κοιμηθούν), κόπωση (υπερβολική κούραση), ζάλη, υπνηλία (νύστα), έμετος, διάρροια, ναυτία δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη), και αυξημένα επίπεδα ενζύμων του ήπατος στο αίμα.

όχι συχνές (τουλάχιστον 1 σε 1.000 ασθενείς): εξάνθημα, απώλεια μαλλιών.

σπάνιες (τουλάχιστον 1 σε 10.000 ασθενείς): σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πως να φυλάσσεται το BARACLUDGE**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στη φιάλη, στην κυψέλη ή στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Συσκευασίες κυψελών: μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Συσκευασίες φιαλών: μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Baraclude

- Η δραστική ουσία είναι η entecavir. Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 0,5 mg entecavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας του δισκίου: κροσποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και ποβιδόνη.  
Επικάλυψη του δισκίου: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), και πολυσορβικό 80 (E433).

### Εμφάνιση του Baraclude και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι λευκά έως υπόλευκα με τριγωνικό σχήμα. Στη μια πλευρά είναι επισημασμένα με το "BMS" και στην άλλη με το "1611". Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Baraclude 0,5 mg διατίθενται σε κουτιά 30 x 1 ή 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες της μιας δόσης) και σε φιάλες που περιέχουν 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

### България

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

### Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

### Danmark

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### Malta

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

### Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

### Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον .**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu/>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Baraclude 1 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Entecavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Baraclude και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Baraclude
3. Πώς να πάρετε το Baraclude
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Baraclude
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το BARACLUDE και ποια είναι η χρήση του

**Τα δισκία Baraclude είναι αντικά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης του ιού της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας B (HBV) σε ενήλικες.** Το Baraclude μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί σωστά (αντιροπούμενη ηπατική νόσο), καθώς και σε άτομα των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη και δεν λειτουργεί σωστά (μη-αντιροπούμενη ηπατική νόσο).

**Τα δισκία Baraclude χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία της λοίμωξης του ιού της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας B (HBV) σε παιδιά και εφήβους που έχουν ηλικία 2 ετών έως κάτω των 18 ετών.** Το Baraclude μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί σωστά (αντιροπούμενη ηπατική νόσο).

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ήπατος. Το Baraclude μειώνει την ποσότητα του ιικού φορτίου στον οργανισμό σας και βελτιώνει την κατάσταση του ήπατος.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το BARACLUDE

##### Μην πάρετε το Baraclude

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην entecavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Baraclude

- **εάν είχατε ποτέ προβλήματα με τα νεφρά σας**, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό είναι σημαντικό διότι το Baraclude αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών και μπορεί να χρειάζεσθε τροποποιημένη δόση ή δοσολογικό σχήμα.
- **μην σταματάτε να παίρνετε το Baraclude χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας** γιατί η ηπατίτιδά σας μπορεί να επιδεινωθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Όταν η θεραπεία με το

Baraclude διακοπεί, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας παρακολουθεί και να κάνει αιματολογικούς ελέγχους για αρκετούς μήνες.

- **συζητήστε με το γιατρό σας εάν λειτουργεί σωστά το ήπαρ σας** και εάν όχι, ποιές μπορεί να είναι οι πιθανές συνέπειες στη θεραπεία σας με το Baraclude.
- **σε περίπτωση που έχετε επίσης λοίμωξη HIV** (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ενημερώστε οπωσδήποτε το γιατρό σας. Δεν πρέπει να λάβετε Baraclude για τη θεραπεία της λοίμωξης ηπατίτιδας Β εκτός εάν λαμβάνετε παράλληλα φάρμακα για τον HIV, γιατί η αποτελεσματικότητα μελλοντικής αγωγής για τον HIV πιθανόν να είναι μειωμένη. Το Baraclude δεν θα θέσει υπό έλεγχο τη λοίμωξή σας από τον HIV.
- **η λήψη του Baraclude δεν θα σας εμποδίσει να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε άλλους ανθρώπους** μέσω σεξουαλικής επαφής ή σωματικών υγρών (περιλαμβανομένης και της επιμόλυνσης με αίμα). Γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε κατάλληλες προφυλάξεις για να προστατεύσετε τους άλλους από τη μόλυνση με τον HBV. Για την προστασία όσων βρίσκονται σε κίνδυνο μόλυνσης με τον HBV, υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο.
- **το Baraclude ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση** (υπερβολική ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα σας) και διόγκωση του ήπατος. Συμπτώματα όπως η ναυτία, έμετος και πόνος στο στομάχι μπορεί να φανερώσουν ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Αυτή η σπάνια αλλά σοβαρή παρενέργεια ήταν ορισμένες φορές θανατηφόρος. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες, ιδιαίτερα εάν είναι πολύ υπέρβαρες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά όσο παίρνετε το Baraclude.
- **εάν έχετε λάβει προηγουμένως θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα Β**, παρακαλώ ενημερώστε το γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά που έχουν ηλικία κάτω των 2 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

### **Άλλα φάρμακα και Baraclude**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Το Baraclude με τροφές και ποτά**

Στις περισσότερες περιπτώσεις μπορείτε να πάρετε το Baraclude με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, εάν είχατε λάβει προηγούμενη θεραπεία με ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λαμβουδίνη πρέπει να εξετάσετε τα ακόλουθα. Εάν αλλάξατε θεραπεία με το Baraclude επειδή η θεραπεία με λαμβουδίνη δεν ήταν επιτυχής, πρέπει να παίρνετε το Baraclude με άδειο στομάχι μια φορά την ημέρα. Εάν η ηπατική σας νόσος είναι προχωρημένη, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει επίσης να πάρετε το Baraclude με άδειο στομάχι. Άδειο στομάχι σημαίνει τουλάχιστον 2 ώρες μετά από γεύμα και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από το επόμενο γεύμα.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του Baraclude είναι ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν ειδικά υποδειχθεί από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Baraclude να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγουν να καταστούν έγκυες.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Baraclude. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν η entecavir, η δραστική ουσία του Baraclude, εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Η ζάλη, η κούραση (κόπωση) και η νύστα (υπνηλία) είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρεμποδίσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Το Baraclude περιέχει λακτόζη**

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πως να πάρετε το BARACLUDGE**

**Δεν χρειάζεται να παίρνουν όλοι οι ασθενείς την ίδια δόση του Baraclude.**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Για ενήλικες** η συνιστώμενη δόση είναι είτε 0,5 mg ή 1 mg μια φορά την ημέρα από του στόματος.

### **Η δόση σας θα εξαρτηθεί από:**

- εάν σας έχει χορηγηθεί θεραπεία για τον HBV στο παρελθόν, και ποιο φάρμακο πήρατε.
- εάν έχετε προβλήματα νεφρών. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη δόση για εσάς ή να σας δώσει οδηγίες για λήψη με συχνότητα μικρότερη από μια φορά την ημέρα.
- την κατάσταση του ήπατός σας.

**Για παιδιά και έφηβους** (ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών) , το πόσιμο διάλυμα Baraclude ή τα δισκία Baraclude 0.5 mg είναι διαθέσιμα

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για τη δόση που είναι κατάλληλη για εσάς. Να παίρνετε πάντοτε τη δόση που συνέστησε ο γιατρός σας για να εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και προκειμένου να ελαττώσετε την ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία. Να παίρνετε το Baraclude για όσο χρόνο σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν και πότε πρέπει να διακόψτε τη θεραπεία.

Μερικοί ασθενείς πρέπει να παίρνουν το Baraclude με άδειο στομάχι (βλέπε **Το Baraclude με τροφές και ποτά** στην **Παράγραφο 2**). Εάν ο γιατρός σας σας υποδείξει να παίρνετε το Baraclude με άδειο στομάχι, αυτό σημαίνει τουλάχιστον 2 ώρες μετά από ένα γεύμα και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από το επόμενο γεύμα σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Baraclude από την κανονική**

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Baraclude**

Είναι σημαντικό να μην διαφεύγει καμιά δόση. Εάν σας διαφύγει μια δόση του Baraclude πάρτε την όσο το δυνατόν γρηγορότερα και κατόπιν πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στο τακτικό της χρόνο. Εάν έχει σχεδόν φθάσει ο χρόνος για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε αυτή που σας διέφυγε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στον προκαθορισμένο χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Μην σταματάτε το Baraclude χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας**

Ορισμένοι παρουσιάζουν πολύ σοβαρά συμπτώματα ηπατίτιδας όταν σταματούν τη λήψη του Baraclude. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως για οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα που παρατηρείτε μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Baraclude έχουν αναφέρει τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

συχνές (τουλάχιστον 1 σε 100 ασθενείς): κεφαλαλγία, αϋπνία (αδυναμία να κοιμηθούν), κόπωση (υπερβολική κούραση), ζάλη, υπνηλία (νύστα), έμετος, διάρροια, ναυτία δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη), και αυξημένα επίπεδα ενζύμων του ήπατος στο αίμα.

όχι συχνές (τουλάχιστον 1 σε 1.000 ασθενείς): εξάνθημα, απώλεια μαλλιών.

σπάνιες (τουλάχιστον 1 σε 10.000 ασθενείς): σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πως να φυλάσσεται το BARACLUDGE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στη φιάλη, στην κυψέλη ή στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Συσκευασίες κυψελών: μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Συσκευασίες φιαλών: μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

##### Τι περιέχει το Baraclude

- Η δραστική ουσία είναι η entecavir. Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 1 mg entecavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας του δισκίου: κροσποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και ποβιδόνη.

Επικάλυψη του δισκίου: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, διοξείδιο του τιτανίου (E171), και σιδήρου οξείδιο ερυθρό.

### **Εμφάνιση του Baraclude και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι ροζ με τριγωνικό σχήμα. Στη μια πλευρά είναι επισημασμένα με το "BMS" και στην άλλη με το "1612". Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Baraclude 1 mg διατίθενται σε κουτιά 30 x 1 ή 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (σε κυψέλες της μιας δόσης) και σε φιάλες που περιέχουν 30 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### **Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

### **Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30



**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον .**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu/>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Baraclude 0,05 mg/ml πόσιμο διάλυμα Entecavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Baraclude και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Baraclude
3. Πώς να πάρετε το Baraclude
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Baraclude
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το BARACLUDGE και ποια είναι η χρήση του

Το πόσιμο διάλυμα Baraclude είναι ένα αντικό φάρμακο, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης του ιού της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας B (HBV) σε ενήλικες. Το Baraclude μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί σωστά (αντιρροπούμενη ηπατική νόσο), καθώς και σε άτομα των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη και δεν λειτουργεί σωστά (μη-αντιρροπούμενη ηπατική νόσο).

Το πόσιμο διάλυμα Baraclude χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της λοίμωξης του ιού της χρόνιας (μακροχρόνιας) ηπατίτιδας B (HBV) σε παιδιά και εφήβους που έχουν ηλικία 2 ετών έως κάτω των 18 ετών. Το Baraclude μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά των οποίων το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη, αλλά εξακολουθεί να λειτουργεί σωστά (αντιρροπούμενη ηπατική νόσο).

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του ήπατος. Το Baraclude μειώνει την ποσότητα του ιικού φορτίου στον οργανισμό σας και βελτιώνει την κατάσταση του ήπατος.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το BARACLUDGE

##### Μην πάρετε το Baraclude

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην entecavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Baraclude

- εάν είχατε ποτέ προβλήματα με τα νεφρά σας, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό είναι σημαντικό διότι το Baraclude αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των νεφρών και μπορεί να χρειάζεσθε τροποποιημένη δόση ή δοσολογικό σχήμα.
- μην σταματάτε να παίρνετε το Baraclude χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας γιατί η ηπατίτιδά σας μπορεί να επιδεινωθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Όταν η θεραπεία με το

Baraclude διακοπεί, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας παρακολουθεί και να κάνει αιματολογικούς ελέγχους για αρκετούς μήνες.

- **συζητήστε με το γιατρό σας εάν λειτουργεί σωστά το ήπαρ σας** και εάν όχι, ποιές μπορεί να είναι οι πιθανές συνέπειες στη θεραπεία σας με το Baraclude.
- **σε περίπτωση που έχετε επίσης λοίμωξη HIV** (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ενημερώστε οπωσδήποτε το γιατρό σας. Δεν πρέπει να λάβετε Baraclude για τη θεραπεία της λοίμωξης ηπατίτιδας Β εκτός εάν λαμβάνετε παράλληλα φάρμακα για τον HIV, γιατί η αποτελεσματικότητα μελλοντικής αγωγής για τον HIV πιθανόν να είναι μειωμένη. Το Baraclude δεν θα θέσει υπό έλεγχο τη λοίμωξή σας από τον HIV.
- **η λήψη του Baraclude δεν θα σας εμποδίσει να μεταδώσετε τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε άλλους ανθρώπους** μέσω σεξουαλικής επαφής ή σωματικών υγρών (περιλαμβανομένης και της επιμόλυνσης με αίμα). Γι' αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνετε κατάλληλες προφυλάξεις για να προστατεύσετε τους άλλους από τη μόλυνση με τον HBV. Για την προστασία όσων βρίσκονται σε κίνδυνο μόλυνσης με τον HBV, υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο.
- **το Baraclude ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση** (υπερβολική ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα σας) και διόγκωση του ήπατος. Συμπτώματα όπως η ναυτία, έμετος και πόνος στο στομάχι μπορεί να φανερώσουν ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Αυτή η σπάνια αλλά σοβαρή παρενέργεια ήταν ορισμένες φορές θανατηφόρος. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες, ιδιαίτερα εάν είναι πολύ υπέρβαρες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά όσο παίρνετε το Baraclude.
- **εάν έχετε λάβει προηγουμένως θεραπεία για χρόνια ηπατίτιδα Β**, παρακαλώ ενημερώστε το γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά που έχουν ηλικία κάτω των 2 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

### **Άλλα φάρμακα και Baraclude**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Το Baraclude με τροφές και ποτά**

Στις περισσότερες περιπτώσεις μπορείτε να πάρετε το Baraclude με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, εάν είχατε προηγούμενη θεραπεία με ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λαμβουδίνη πρέπει να εξετάσετε τα ακόλουθα. Εάν αλλάξατε θεραπεία με το Baraclude επειδή η θεραπεία με λαμβουδίνη δεν ήταν επιτυχής, πρέπει να παίρνετε το Baraclude με άδειο στομάχι μια φορά την ημέρα. Εάν η ηπατική σας νόσος είναι προχωρημένη, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει επίσης να πάρετε το Baraclude με άδειο στομάχι. Άδειο στομάχι σημαίνει τουλάχιστον 2 ώρες μετά από γεύμα και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από το επόμενο γεύμα.

Τα παιδιά και οι έφηβοι (ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών) μπορούν να πάρουν το Baraclude με ή χωρίς τροφή.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η χρήση του Baraclude είναι ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Baraclude δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν ειδικά υποδειχθεί από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Baraclude να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγουν να καταστούν έγκυες.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Baraclude. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν η entecavir, η δραστική ουσία του Baraclude, εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Η ζάλη, η κούραση (κόπωση) και η νύστα (υπνηλία) είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρεμποδίσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Το Baraclude περιέχει μαλτιτόλη, παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218), παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216) και νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μαλτιτόλη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το προϊόν αυτό περιέχει υδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218) και υδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216) που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν καθυστερημένες).

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πως να πάρετε το BARACLUDGE**

**Δεν χρειάζεται να παίρνουν όλοι οι ασθενείς την ίδια δόση του Baraclude.**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Η συνιστώμενη δόση είναι είτε 0,5 mg (10 ml) ή 1 mg (20 ml) μια φορά την ημέρα από του στόματος.

**Για ενήλικες** η συνιστώμενη δόση είναι είτε 0,5 mg (10 ml) ή 1 mg (20 ml) μια φορά την ημέρα από του στόματος.

### **Η δόση σας θα εξαρτηθεί από:**

- εάν σας έχει χορηγηθεί θεραπεία για τον HBV στο παρελθόν, και ποιο φάρμακο πήρατε.
- εάν έχετε προβλήματα νεφρών. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια χαμηλότερη δόση για εσάς ή να σας δώσει οδηγίες για λήψη με συχνότητα μικρότερη από μια φορά την ημέρα.
- την κατάσταση του ήπατός σας.

**Για παιδιά και εφήβους** (ηλικίας από 2 έως κάτω των 18 ετών), ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει την σωστή δόση με βάση το βάρος του παιδιού σας. Η σωστή δόση του πόσιμου διαλύματος Baraclude για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται από το σωματικό βάρος και λαμβάνεται μια φορά την ημέρα από του στόματος όπως φαίνεται παρακάτω:

<b>Σωματικό Βάρος</b>	<b>Συνιστώμενη Δόση του Πόσιμου Διαλύματος Απαξ Ημερησίως</b>
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml

At least 32,6 kg

10,0 ml

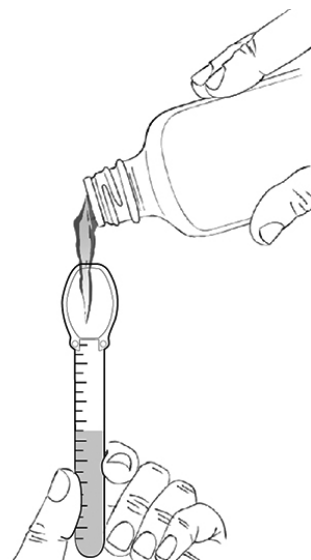
Δεν υπάρχουν συστάσεις δοσολογίας για το Baraclude σε παιδιά που είναι ηλικίας κάτω των 2 ετών ή ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για τη δόση που είναι κατάλληλη για εσάς. Να παίρνετε πάντοτε τη δόση που συνέστησε ο γιατρός σας για να εξασφαλίσετε ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και προκειμένου να ελαττώσετε την ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία. Να παίρνετε το Baraclude για όσο χρόνο σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν και πότε πρέπει να διακόψτε τη θεραπεία.

Το πόσιμο διάλυμα Baraclude είναι σχεδιασμένο ως ένα έτοιμο για χρήση προϊόν. Μην αραιώσετε ή αναμίξετε το διάλυμα αυτό με νερό ή στιδήποτε άλλο.

Το πόσιμο διάλυμα Baraclude διατίθεται μαζί με ένα δοσιμετρικό κουταλάκι με ενδείξεις από 0,5 ml έως 10 ml. Χρησιμοποιείτε το κουταλάκι ως εξής:

1. Κρατείστε το κουταλάκι σε κατακόρυφη θέση (με το στόμιο προς τα επάνω) και γεμίστε το σταδιακά μέχρι την ένδειξη που αντιστοιχεί στη χορηγηθείσα δόση. Κρατώντας το κουτάκι με τις ενδείξεις προς εσάς, ελέγξτε ότι έχει γεμισθεί μέχρι τη σωστή ένδειξη.
2. Καταπιείτε το φάρμακο απ' ευθείας από το δοσιμετρικό κουταλάκι.
3. Μετά από κάθε χρήση, ξεπλύνετε το κουταλάκι με νερό και αφήστε το να στεγνώσει στον αέρα.



Μερικοί ασθενείς πρέπει να παίρνουν το Baraclude με άδειο στομάχι (βλέπε **Το Baraclude με τροφές και ποτά** στην **Παράγραφο 2**). Εάν ο γιατρός σας σας υποδείξει να παίρνετε το Baraclude με άδειο στομάχι, αυτό σημαίνει τουλάχιστον 2 ώρες μετά από ένα γεύμα και τουλάχιστον 2 ώρες πριν από το επόμενο γεύμα σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Baraclude από την κανονική**

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Baraclude**

Είναι σημαντικό να μην διαφεύγει καμιά δόση. Εάν σας διαφύγει μια δόση του Baraclude πάρτε την όσο το δυνατόν γρηγορότερα και κατόπιν πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση στο τακτικό της χρόνο. Εάν έχει σχεδόν φθάσει ο χρόνος για την επόμενη δόση σας, μην πάρετε αυτή που σας διέφυγε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση στον προκαθορισμένο χρόνο. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Μην σταματάτε το Baraclude χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας**

Ορισμένοι παρουσιάζουν πολύ σοβαρά συμπτώματα ηπατίτιδας όταν σταματούν τη λήψη του Baraclude. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως για οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα που παρατηρείτε μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Baraclude έχουν αναφέρει τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

συχνές (τουλάχιστον 1 σε 100 ασθενείς): κεφαλαλγία, αϋπνία (αδυναμία να κοιμηθούν), κόπωση (υπερβολική κούραση), ζάλη, υπνηλία (νύστα), έμετος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία (δυσκολία στην πέψη), και αυξημένα επίπεδα ενζύμων του ήπατος στο αίμα.

όχι συχνές (τουλάχιστον 1 σε 1.000°ασθενείς): εξάνθημα, απώλεια μαλλιών.

σπάνιες (τουλάχιστον 1 σε 10.000°ασθενείς): σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πως να φυλάσσεται το BARACLUDGE

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται, στη φιάλη ή στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε τη φιάλη στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

#### 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

##### Τι περιέχει το Baraclude

- Η δραστική ουσία είναι η entecavir. Κάθε ml του πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,05 mg entecavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι: άνυδρο κιτρικό οξύ, μαλτιτόλη (E965), παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218), παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216), βελτιωτικό γεύσης πορτοκάλι (αραβικό κόμμα και φυσικά βελτιωτικά γεύσης), κιτρικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και κεκαθαρισμένο ύδωρ.

##### Εμφάνιση του Baraclude και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το πόσιμο διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα. Το πόσιμο διάλυμα Baraclude 0,05 mg/ml διατίθεται σε μια φιάλη που περιέχει 210 ml πόσιμου διαλύματος. Κάθε κουτί περιέχει ένα δοσιμετρικό κουταλάκι (πολυπροπυλενίου) με ενδείξεις από 0,5 ml έως 10 ml.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**  
Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**Belgique/België/Belgien**  
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +370 52 369140

**България**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: +36 1 9206 550

**Danmark**  
Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**  
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**  
Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**  
Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +372 640 1030

**Norge**  
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**  
Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**  
Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**  
Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**  
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**  
Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**  
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: +371 67708347

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Το δοσιμετρικό κουταλάκι κατασκευάζεται από την: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, ΗΠΑ.

Εξουσιοδοτημένος Αντιπρόσωπος στον ΕΟΧ για την Comar Plastics: MDSS, Burckhardstrasse 1, 30163 Αννόβερο, Γερμανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον .**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu/>.