

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fortevir 0.5 mg
Fortevir 1 mg
film tableta
entekavir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 0,5mg ili 1mg entekavira (u obliku monohidrata).
Pomoćne supstance sa poznatim učinkom: laktoza monohidrat.
Za punu listu pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta
Fortevir 0.5mg film tableta: Bijela, trouglasta, bikonveksna film tableta.
Fortevir 1mg film tableta: Svijetlo roza, trouglasta, bikonveksna film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fortevir je indiciran za liječenje hronične infekcije virusom hepatitisa B (HBV) (vidjeti dio 5.1) u odraslih sa:

- kompenziranom bolešću jetre i dokazanom aktivnom replikacijom virusa, konstantno povišenim razinama alanin aminotransferaze (ALT) u serumu i histološki dokazanom aktivnom upalom i/ili fibrozom.
- dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.4)

Ova se indikacija temelji, kako za kompenziranu, tako i za dekompenziranu bolest jetre, na podacima iz kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa HBeAg pozitivnom i HBeAg negativnom HBV infekcijom koji prethodno nisu bili liječeni analozima nukleozida. Za pacijente s hepatitisom B refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1.

Fortevir je indiciran i za liječenje kronične HBV infekcije u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 2 do < 18 godina s kompenziranom bolešću jetre, koji prethodno nisu bili liječeni analozima nukleozida i koji imaju dokazanu aktivnu replikaciju virusa i konstantno povišene vrijednosti ALT-a u serumu ili histološki dokazanu umjerenu do tešku upalu ili fibrozu. Kod odluke o započinjanju liječenja pedijatrijskih pacijenata, vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti ljekar s iskustvom u liječenju kronične infekcije hepatitisom B.

Doziranje

Kompenzirana bolest jetre Pacijenti prethodno neliječeni analozima nukleozida: preporučena doza za odrasle je 0,5 mg jednom dnevno s hranom ili bez nje.

Pacijenti sa bolešću refrakternom na liječenje lamivudinom (tj. s dokazanom viremijom za vrijeme liječenja lamivudinom ili prisutnim mutacijama za rezistenciju na lamivudin [LVDr]) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1): preporučena doza za odrasle je 1 mg jednom dnevno, a mora se uzeti na prazan želudac (više od 2 sata prije i više od 2 sata poslije obroka) (vidjeti dio 5.2). Ako su prisutne LVDr mutacije, treba razmotriti i dati prednost kombiniranoj uporabi entekavira s drugim antivirusnim lijekom (koji ne dijeli unakrsnu rezistenciju bilo s lamivudinom bilo s entekavirom) naspram monoterapije entekavirom (vidjeti dio 4.4.).

Dekompenzirana bolest jetre

Preporučena doza za odrasle pacijente s dekompenziranom bolešću jetre je 1 mg jednom dnevno, a mora se uzeti na prazan želudac (više od 2 sata prije i više od 2 sata poslije obroka) (vidjeti dio 5.2). Za pacijente s hepatitisom B refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Trajanje terapije

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. Prekid liječenja mora se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih odraslih pacijenata, liječenje se mora primjenjivati barem do 12 mjeseci nakon postizanja HBe serokonverzije (nestanak HBeAg i nestanak HBV DNK s prisutnim anti-HBe na dva uzastopna mjerenja u uzorcima seruma u razmaku od najmanje 3-6 mjeseci) ili do HBs serokonverzije ili ukoliko postoji gubitak djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).
- Kod HBeAg negativnih odraslih pacijenata, liječenje se mora primjenjivati barem do HBs serokonverzije ili dokazanog gubitka djelotvornosti. Kod produženog liječenja koje traje više od 2 godine, preporučuju se redoviti pregledi kako bi se potvrdilo da je nastavak odabrane terapije i dalje odgovarajući za pacijenta.

Ne preporučuje se prekid liječenja kod pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre ili cirozom.

Pedijatrijska populacija

Odluku o liječenju pedijatrijskih pacijenata treba donijeti nakon što se pažljivo razmotre individualne potrebe pacijenata i uzimajući u obzir važeće smjernice za liječenje pedijatrijskih pacijenata, uključujući vrijednosti početnih histoloških parametara. Koristi dugoročne virološke supresije u toku kontinuirane terapije moraju se odvagati u odnosu na rizik dugotrajnog liječenja, uključujući pojavu rezistentnog virusa hepatitisa B.

Vrijednosti ALT-a u serumu moraju biti konstantno povišene najmanje 6 mjeseci prije liječenja pedijatrijskih pacijenata s kompenziranom bolešću jetre zbog HBeAg pozitivnog kroničnog hepatitisa B; a najmanje 12 mjeseci kod pacijenata s HBeAg negativnom bolešću.

Pedijatrijskim pacijentima tjelesne težine od najmanje 32,6 kg treba primijeniti dnevnu dozu od jedne tablete od 0,5 mg, s hranom ili bez nje.

Trajanje liječenja kod pedijatrijskih pacijenata

Optimalno trajanje liječenja nije poznato. U skladu s važećim smjernicama pedijatrijske prakse, prekid liječenja može se razmotriti u sljedećim slučajevima:

- Kod HBeAg pozitivnih pedijatrijskih pacijenata liječenje treba primjenjivati najmanje 12 mjeseci nakon postizanja nemjerljivih razina HBV DNK i HBeAg serokonverzije (nestanak HBeAg i detekcija anti-HBe protutijela u dva uzastopna uzorka seruma u razmaku od najmanje 3 do 6 mjeseci) ili do HBs serokonverzije ili do gubitka djelotvornosti. Razine ALT-a i HBV DNK u serumu treba redovito pratiti nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.)
- Kod HBeAg negativnih pedijatrijskih pacijenata liječenje treba primjenjivati do HBs serokonverzije ili do znakova gubitka djelotvornosti.

Farmakokinetika kod pedijatrijskih pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitivana.

Starji: nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi. Dozu treba prilagoditi sukladno funkciji bubrega pacijenata (vidjeti preporuke za doziranje kod oštećenja funkcije bubrega i dio 5.2).

Spol i rasa: nije potrebna prilagodba doze na temelju spola i rase.

Oštećenje funkcije bubrega: klirens entekavira smanjuje se sa smanjenjem klirensa kreatinina (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se prilagoditi dozu pacijentima s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući pacijente na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi (KAPD). Doza se može prilagoditi povećavanjem vremenskog razmaka između doza, što je također prikazano u tablici. Predložene modifikacije doze temelje se na ekstrapolaciji ograničenih podataka i njihova sigurnost i učinkovitost nije klinički ispitana. Stoga se virološki odgovor mora pažljivo pratiti.

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza entekavira*	
	Pacijenti prethodno neliječeni analogima nukleozida	Refrakterni na lamivudin ili dekompenzirana bolest jetre
≥ 50	0,5 mg jednom dnevno	1 mg jednom dnevno
30-49	0,5 mg svakih 48 sati	0,5 mg jednom dnevno
10-29	0,5 mg svaka 72 sata	0,5 mg svakih 48 sati
< 10 Hemodijaliza ili KAPD*	0,5 mg svakih 5-7 dana	0,5 mg svaka 72 sata
*Na dane hemodijalize, entekavir primijeniti nakon hemodijalize.		

Oštećenje funkcije jetre: nije potrebna prilagodba doze kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Fortevir je namijenjen za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije bubrega: preporučuje se prilagoditi dozu kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2). Predložene prilagodbe doze temelje se na ekstrapolaciji ograničenih podataka, a sigurnost i učinkovitost njihove primjene još nisu klinički ispitane. Stoga je potrebno pomno pratiti virološki odgovor.

Egzacerbacije hepatitisa: spontane egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte i obilježene prolaznim povišenjima ALT-a u serumu. Nakon početne antivirusne terapije, u nekih se pacijenata serumska ALT može povisiti kako se serumske razine HBV DNK snizuju (vidjeti dio 4.8). Među pacijentima koji se liječe entekavirom, egzacerbacije su nastupile s medijanom od 4-5 tjedana. Kod pacijenata sa kompenziranom bolešću jetre, ova povišenja ALT-a u serumu općenito nisu praćena povišenjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Pacijenti s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom mogu imati povećani rizik od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa pa se stoga moraju pomno pratiti tijekom terapije.

Akutna egzacerbacija hepatitisa prijavljena je i u pacijenata koji su prekinuli terapiju hepatitisa B (vidjeti dio 4.2). Egzacerbacije nakon prestanka liječenja obično su povezane s porastom HBV DNK, a većina se čini samoograničavajućima. Međutim, prijavljene su i teške egzacerbacije, uključujući smrtnu slučajevu. Kod pacijenata liječenih entekavirom prethodno neliječenih analogima nukleozida, egzacerbacije nakon prestanka liječenja nastupile su nakon medijana od 23-24 tjedna, a većina je bila prijavljena u HbeAg negativnih pacijenata (vidjeti dio 4.8). Funkciju jetre treba pratiti u redovitim razmacima, uz praćenje kliničke slike i laboratorijskih nalaza, tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prekida terapije hepatitisa B. Ukoliko je prikladno, možda bude potrebno ponovno nastaviti s terapijom hepatitisa B.

Pacijenti s dekompenziranom bolešću jetre: kod pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre, osobito u onih s bolešću kategoriziranom po Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikaciji kao bolest klase C, opažena je viša stopa ozbiljnih jetrenih nuspojava (bez obzira na uzrok) u usporedbi sa stopama kod pacijenata s kompenziranom funkcijom jetre. Također, pacijenti s dekompenziranom bolešću jetre mogu imati viši rizik od laktacidoze i specifičnih bubrežnih štetnih događaja, kao što je hepatorenalni sindrom. Stoga se klinički i laboratorijski parametri kod ove populacije pacijenata moraju pomno pratiti (vidjeti također dijelove 4.8 i 5.1).

Laktacidoza i teška hepatomegalija sa steatozom: s primjenom analoga nukleozida prijavljene su pojave laktacidoze (u odsutnosti hipoksemije), ponekad sa smrtnim ishodom i obično povezane s teškom hepatomegalijom i jetrenom steatozom. Kako je entekavir analog nukleozida, ovaj se rizik ne može

isključiti. Liječenje analozima nukleozida treba prekinuti kad nastupi brzo povišenje razina aminotransferaza, progresivna hepatomegalija ili metabolička acidoza/laktacidoza nepoznatog uzroka. Dobročudni digestivni simptomi, poput mučnine, povraćanja i boli u trbuhu, mogu ukazivati na razvoj laktacidoze. Teški slučajevi, ponekad sa smrtnim ishodom, bili su povezani s pankreatitisom, zatajenjem jetre/jetrenom steatozom, zatajenjem bubrega i višim razinama laktata u serumu. Nužan je oprez kad se analozi nukleozida propisuju pacijentima (osobito pretilim ženama) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim poznatim faktorom rizika za bolest jetre. Ove pacijente treba pomno pratiti.

Da bi se povišenja aminotransferaza koja su odgovor na liječenje razlikovala od povišenja koja bi mogla biti povezana s laktacidozom, liječnici moraju potvrditi da su promjene ALT-a povezane s poboljšanjem drugih laboratorijskih pokazatelja kroničnog hepatitisa B.

Rezistencija i posebne mjere opreza kod pacijenata refrakternih na lamivudin: mutacije HBV polimeraze koje kodiraju supstitucije zaslužne za rezistenciju na lamivudin mogu dovesti do posljedičnog nastanka sekundarnih supstitucija, uključujući onih povezanih s rezistencijom na entekavir (ETVr). Kod malog postotka pacijenata refrakternih na lamivudin, ETVr supstitucije na ostacima rtT184, rtS202 ili rtM250 bile su prisutne od početka. Pacijenti s HBV-om rezistentnim na lamivudin imaju viši rizik od razvoja posljedične rezistencije na entekavir nego pacijenti bez rezistencije na lamivudin. Kumulativna vjerojatnost pojave genotipske rezistencije na entekavir u ispitivanjima rezistencije na lamivudin iznosila je 6% nakon 1 godine, 15% nakon 2 godine, 36% nakon 3 godine, 47% nakon 4 godine i 51% nakon 5 godina liječenja. Virološki odgovor mora se često pratiti u populacije refrakterne na lamivudin i potrebno je provesti odgovarajuće ispitivanje rezistencije. U pacijenata sa suboptimalnim virološkim odgovorom nakon 24 tjedna liječenja entekavirom potrebno je razmotriti modifikaciju liječenja (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Prilikom započinjanja terapije u pacijenata s dokumentiranom HBV-rezistencijom na lamivudin, treba razmotriti i dati prednost kombiniranoj uporabi entekavira s drugim antivirusnim lijekom (koji ne dijeli križnu rezistenciju bilo s lamivudinom bilo s entekavirom) naspram monoterapije entekavirom.

HBV koji je već otprije rezistentan na lamivudin povezan je s povećanim rizikom od posljedične rezistencije na entekavir bez obzira na stupanj bolesti jetre; u pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre, virološki proboj može biti povezan s ozbiljnim kliničkim komplikacijama osnovne bolesti jetre. Stoga u pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre i HBV-om rezistentnim na lamivudin treba razmotriti primjenu entekavira u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekom (kod kojeg ne postoji unakrsna rezistencija na lamivudin ili entekavir) kao bolji izbor od monoterapije entekavirom.

Pedijatrijska populacija: primijećena je niža stopa virološkog odgovora (HBV DNK < 50 IU/ml) kod pedijatrijskih pacijenata čija je početna vrijednost HBV DNK bila $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (vidjeti dio 5.1). Entekavir se u tih pacijenata smije primijeniti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za dijete (npr. od rezistencije). Budući da kod nekih pedijatrijskih pacijenata može biti potrebno dugotrajno ili čak doživotno liječenje kroničnog aktivnog hepatitisa B, treba razmotriti utjecaj entekavira na buduće mogućnosti liječenja.

Pacijenti kojima je urađena transplatacija jetre: kod pacijenata kojima je urađena transplantacija jetre koji primaju ciklosporin ili takrolimus treba pažljivo procijeniti funkciju bubrega prije i tijekom terapije entekavirom (vidjeti dio 5.2).

Istodobna infekcija hepatitisom C ili D: nema podataka o djelotvornosti entekavira kod pacijenata koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa C ili D.

Pacijenti istodobno inficirani virusom humane imunodeficijencije (HIV) i HBV-om koji istodobno ne primaju antiretrovirusnu terapiju: entekavir se nije ispitivao u pacijenata istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali učinkovito liječenje protiv HIV-a. Razvoj rezistencije HIVa opažen je kad se entekavir primjenjivao za liječenje kroničnog hepatitisa B u pacijenata s HIV infekcijom koji nisu primali visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (HAART) (vidjeti dio 5.1). Stoga se terapija entekavirom ne smije primjenjivati kod pacijenata istodobno inficiranih HIV-om i HBV-om koji ne primaju HAART. Entekavir se nije ispitivao za liječenje HIV-infekcije i ne preporučuje se za tu primjenu.

Pacijenti istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji istodobno primaju antiretrovirusnu terapiju: entekavir se ispitao u 68 odraslih osoba s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om koji su primali HAART koji sadrži lamivudin (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka o djelotvornosti entekavira kod HBeAg-negativnih pacijenata istodobno inficiranih HIV-om. Postoje samo ograničeni podaci o pacijentima istodobno inficiranim HIV-om koji imaju nizak broj CD4 stanica (< 200 stanica/mm³).

Općenito: pacijentima treba objasniti kako nije dokazano da terapija entekavirom smanjuje rizik od prijenosa HBV-a i da je stoga i dalje nužno primjenjivati odgovarajuće mjere opreza.

Važne informacije o pojedinim sastojcima lijeka:

Fortevir 0,5mg sadrži 120,467 mg laktoze (u obliku monohidrata) po jednoj dozi

Fortevir 1 mg sadrži 240,935mg laktoze (u obliku monohidrata) po jednoj dozi.

Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kako se entekavir najvećim dijelom eliminira bubrezima (vidjeti dio 5.2), istodobna primjena lijekova koji smanjuju funkciju bubrega ili se natječu za aktivnu tubularnu sekreciju može povećati koncentraciju jednog ili drugog lijeka u serumu. Nisu ispitani učinci istodobne primjene entekavira s lijekovima koji se izlučuju bubrezima ili utječu na funkciju bubrega, osim lamivudina, adefovir dipivoksila i tenofovir dizoproksil fumarata. Pacijente treba pomno pratiti zbog nuspojava kad se entekavir istodobno primjenjuje s takvim lijekovima.

Nisu opažene farmakokinetičke interakcije između entekavira i lamivudina, adefovira ili tenofovera. Entekavir nije supstrat, induktor niti inhibitor enzima citokroma P450 (CYP450) (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da će između entekavira i drugih lijekova nastupiti interakcije posredovane CYP450.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi: s obzirom na to da nisu poznati mogući rizici za razvoj fetusa, žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća: nema odgovarajućih podataka o primjeni entekavira kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost entekavira pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Fortevir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to stvarno nije neophodno. Nema podataka o učinku entekavira na prijenos HBV-a s majke na novorođeno dijete. Stoga je potrebno poduzeti odgovarajuće postupke kako bi se spriječio neonatalni prijenos HBV-a.

Dojenje: nije poznato izlučuje li se entekavir u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se entekavir izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Rizik za dojenčad ne može se isključiti. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Fortevir.

Plodnost: Toksikološka ispitivanja na životinjama na kojima se primjenjivao entekavir nisu pokazala da dolazi do oštećenja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Omaglica, umor i somnolencija česte su nuspojave koje mogu narušiti sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

a) Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s kompenziranom bolešću jetre, najčešće nuspojave bilo koje težine kod kojih je postojala barem mogućnost da su povezane s entekavirom bile su glavobolja (9%), umor (6%), omaglica (4%) i mučnina (3%). Također su prijavljene egzacerbacije hepatitisa tijekom i nakon prekida terapije entekavirom (vidjeti dio 4.4 i c. *Opis odabranih nuspojava*).

b) Tablični prikaz nuspojava

Procjena nuspojava temelji se na iskustvu iz razdoblja praćenja lijeka nakon stavljanja u promet i četiri klinička ispitivanja u kojima je 1720 pacijenata s kroničnom infekcijom hepatitisom B i kompenziranom bolešću jetre primalo dvostruko slijepo liječenje entekavirom ($n = 862$) ili lamivudinom ($n = 858$) u trajanju do 107 tjedana (vidjeti dio 5.1). U tim su ispitivanjima entekavir u dozi od 0,5 mg dnevno (679 HbeAg pozitivnih ili negativnih pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida primalo je entekavir u medijanu od 53 tjedna), entekavir u dozi od 1 mg dnevno (183 pacijenata refrakternih na lamivudin primalo je entekavir u medijanu od 69 tjedana) i lamivudin imali usporedive profile sigurnosti primjene, uključujući i abnormalnosti laboratorijskih nalaza.

Nuspojave za koje se smatralo da postoji barem mogućnost da su povezane s liječenjem entekavirom navedene su prema klasifikaciji organskih sistema. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene padajućim slijedom prema ozbiljnosti.

<i>Poremećaji imunološkog sistema:</i>	rijetko: anafilaktoidna reakcija
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	često: nesanica
<i>Poremećaji živčanog sistema:</i>	često: glavobolja, omaglica, somnolencija
<i>Poremećaji probavnog sistema:</i>	često: povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija
<i>Poremećaji žuči i jetre:</i>	često: povišene transaminaze
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	manje često: osip, alopecija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	često: umor

Prijavljeni su slučajevi laktacidoze, često povezani s dekompenzacijom jetre, drugim ozbiljnim zdravstvenim stanjima ili izlaganjem nekom lijeku (vidjeti dio 4.4).

Liječenje u trajanju duljem od 48 tjedana: tijekom nastavka liječenja entekavirom u medijanu trajanja od 96 tjedana nisu se pokazali nikakvi novi sigurnosni signali.

c) Opis odabranih nuspojava

Abnormalnosti laboratorijskih nalaza: U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida, 5% je imalo povišen ALT > 3 puta iznad početne vrijednosti, a $< 1\%$ imalo je povišenja ALT-a > 2 dva puta iznad početne vrijednosti zajedno s ukupnim bilirubinom povišenim > 2 puta iznad gornje granice normale (GGN) i > 2 puta iznad početne vrijednosti. Razine albumina $< 2,5$ g/dl bile su prisutne u $< 1\%$ pacijenata, razine amilaze > 3 puta iznad početne vrijednosti bile su prisutne u 2%, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti pronašle su se u 11%, a trombociti $< 50\,000/\text{mm}^3$ u $< 1\%$ pacijenata.

U kliničkim ispitivanjima u pacijenata refrakternih na lamivudin, 4% pacijenata imalo je povišenja ALT-a > 3 puta iznad početne vrijednosti, a $< 1\%$ je imalo povišen ALT > 2 puta iznad početne vrijednosti zajedno s ukupnim bilirubinom > 2 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti. Razine amilaze > 3 puta iznad početne vrijednosti javile su se u 2% pacijenata, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti u 18% i trombociti $< 50\,000/\text{mm}^3$ u $< 1\%$ pacijenata

Egzacerbacije u toku liječenja: u ispitivanjima kod pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida, ALT koji se tijekom liječenja povisio > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početnih vrijednosti javio se u 2% pacijenata liječenih entekavirom naspram 4% pacijenata liječenih lamivudinom. U ispitivanjima pacijenata refrakternih na lamivudin, ALT koji se za vrijeme liječenja povisio > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početnih vrijednosti javio se u 2% pacijenata liječenih entekavirom i 11% pacijenata liječenih lamivudinom. Među pacijentima liječenima entekavirom, povišenja ALT-a tijekom liječenja nastupila su nakon medijana od 4-5 tjedana i općenito se povukla s nastavkom liječenja, a u većini su slučajeva bila povezana sa smanjenjem virusnog opterećenja od $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$, koje je prethodilo ili koincidiralo s povišenjem ALT-a. Preporučuje se povremeno pratiti funkciju jetre tijekom liječenja.

Egzacerbacije nakon prekida liječenja: akutne egzacerbacije hepatitisa prijavljene su u pacijenata koji su prekinuli terapiju protiv virusa hepatitisa B, uključujući terapiju entekavirom (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima

pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida, 6% pacijenata liječenih entekavirom i 10% pacijenata liječenih lamivudinom imalo je povišenja ALT-a (> 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad referentne vrijednosti [minimalno od početne vrijednosti ili posljednjeg mjerenja na kraju doziranja]) tijekom praćenja nakon prestanka liječenja. Među pacijentima liječenim entekavirom prethodno neliječenim analozima nukleozida, povišenja ALT-a nastupila su nakon medijana od 23-24 tjedna, a u 86% (24/28) slučajeva povišenje ALT-a nastupilo je u HBeAg negativnih pacijenata. U ispitivanjima u pacijenata s hepatitisom refrakternim na lamivudin, kad se pratio samo ograničen broj pacijenata, povišenja ALT-a tijekom praćenja nakon liječenja nastupila su u 11% pacijenata liječenih entekavirom i niti u jednog pacijenta liječenog lamivudinom.

U kliničkim se ispitivanjima liječenje entekavirom prekidalo ukoliko su pacijenti postigli unaprijed određeni odgovor. Ako se liječenje prekine bez obzira na odgovor na liječenje, stopa povišenja ALT-a nakon liječenja može biti viša.

d) Pedijatrijska populacija

Sigurnost entekavira kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 2 do < 18 godina temelji se na dva klinička ispitivanja kod ispitanika sa hroničnom HBV infekcijom; jednom farmakokinetičkom ispitivanju faze 2 (ispitivanje 028) i jednom ispitivanju faze 3 (ispitivanje 189). Ova su ispitivanja pružila iskustvo liječenja entekavirom tijekom medijana od 99 tjedana u 195 HBeAg pozitivna ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni analozima nukleozida. Nuspojave primijećene u pedijatrijskih ispitanika koji su primili liječenje entekavirom bile su sukladne onima primijećenima u kliničkim ispitivanjima entekavira u odraslih (vidjeti Sažetak profila sigurnosti i dio 5.1), sa sljedećom razlikom u pedijatrijskoj populaciji:

- Vrlo česte nuspojave: neutropenija

e) Druge posebne populacije

Iskustvo kod pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre: profil sigurnosti entekavira kod pacijenata sa dekompenziranom bolešću jetre procijenio se u randomiziranom usporednom ispitivanju otvorenog tipa u kojem su pacijenti liječeni entekavirom u dozi od 1 mg/dan ($n = 102$) ili adefovir dipivoksilom u dozi od 10 mg/dan ($n = 89$) (ispitivanje 048). U odnosu na nuspojave navedene u dijelu b. Tablični prikaz nuspojava, opažena je jedna dodatna nuspojava [sniženje bikarbonata u krvi (2%)] u pacijenata liječenih entekavirom do 48. tjedna. Kumulativna stopa smrtnosti tijekom ispitivanja bila je 23% (23/102), a uzroci smrti općenito su bili povezani s jetrom, kao što se i očekivalo u ovoj populaciji. Kumulativna stopa hepatocelularnog karcinoma (HCC) tijekom ispitivanja bila je 12% (12/102). Ozbiljni štetni događaji općenito su bili povezani s jetrom, uz kumulativnu učestalost za vrijeme ispitivanja od 69%. Pacijenti s velikim brojem bodova prema CTP indeksu na početku ispitivanja imali su veći rizik od razvoja ozbiljnih štetnih događaja (vidjeti dio 4.4).

Abnormalnosti laboratorijskih nalaza: do 48. tjedna niti jedan od pacijenata liječenih entekavirom s dekompenziranom bolešću jetre nije imao povišenja ALT > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti, a 1% pacijenata imao je povišenja ALT > 2 puta iznad početne vrijednosti s ukupnim bilirubinom > 2 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti. Razine albumina $< 2,5$ g/dl izmjerene su u 30% pacijenata, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti u 10% i trombociti $< 50\ 000/\text{mm}^3$ u 20% pacijenata.

Iskustvo kod pacijenata istodobno inficiranih HIV-om: profil sigurnosti entekavira u ograničenog broja pacijenata s istodobnom infekcijom HIV-om i HBV-om koji su primali HAART režim koji sadrži lamivudin (visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju), bio je sličan profilu sigurnosti entekavira kod pacijenata inficiranih samo HBV-om (vidjeti dio 4.4).

Spol/dob: Nije bilo vidljive razlike u profilu sigurnosti entekavira s obzirom na spol ($\approx 25\%$ žena u kliničkim ispitivanjima) ili dob ($\approx 5\%$ pacijenata u dobi od > 65 godina).

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/ rizik i adekvatnoj ocijeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu, Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e- mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno iskustvo s prijavljenim predoziranjem entekavirom kod pacijenata. Zdravi ispitanici koji su primali do 20 mg/dan do 14 dana i jednokratne doze do 40 mg nisu imali neočekivane nuspojave. U slučaju predoziranja, pacijenta treba pratiti zbog znakova toksičnosti i po potrebi primijeniti standardno potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze. ATC kod: J05AF10

Mehanizam djelovanja: entekavir, nukleozidni analog gvanozina koji je aktivan protiv HBV polimeraze, učinkovito se fosforilira do aktivnog trifosfatnog (TP) oblika s unutarstaničnim poluvijekom od 15 sati. Nadmetanjem s prirodnim supstratom deoksigvanozinom TP, entekavir-TP funkcionalno inhibira 3 aktivnosti virusne polimeraze: (1) pripremanje HBV polimeraze, (2) reverznu transkripciju negativnog lanca DNK iz pregenomske glasničke RNK i (3) sintezu pozitivnog lanca HBV DNK. K_i entekavira-TP za HBV DNK polimerazu je 0,0012 μM . Entekavir-TP slabiji je inhibitor staničnih DNK polimeraza α , β i δ s vrijednostima K_i od 18 do 40 μM . Uz to, visoke izloženosti entekaviru nisu imale štetne učinke na γ polimerazu ili sintezu mitohondrijske DNK u HepG2 stanicama ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antivirusna aktivnost: entekavir je inhibirao sintezu HBV DNK (50%-tno smanjenje, EC50) pri koncentraciji od 0,004 μM u ljudskim HepG2 stanicama transficiranim divljim tipom HBV-a. Medijan vrijednosti EC50 za entekavir protiv LVD_r HBV (rtL180M i rtM204V) bio je 0,026 μM (raspon 0,010-0,059 μM). Rekombinantni virusi sa supstitucijama koje kodiraju rezistenciju prema adefoviru na rtN236T ili na rtA181V ostali su potpuno osjetljivi na entekavir.

Analiza inhibicijske aktivnosti entekavira protiv panela laboratorijskih i kliničkih izolata HIV-1 u raznim vrstama stanica i raznim uvjetima testiranja pokazala je da se vrijednosti EC50 kreću od 0,026 do $> 10 \mu\text{M}$; niže vrijednosti EC50 bile su opažene kad su se u testu koristile manje razine virusa. U kulturi stanica, postojala je selekcija M184I supstitucije pri mikromolarnim koncentracijama entekavira, što se potvrdilo inhibicijskim pritiskom pri visokim koncentracijama entekavira. Pokazalo se da varijante HIV-a, koje sadrže M184V supstituciju, gube osjetljivost na entekavir (vidjeti dio 4.4).

U kombiniranim ispitivanjima HBV-a na kulturama stanica, abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir ili zidovudin nisu imali antagonističku aktivnost na anti-HBV aktivnost entekavira u širokom rasponu koncentracija. U antivirusnim testovima HIV-a, entekavir u mikromolarnim koncentracijama nije imao antagonističku aktivnost na anti-HIV aktivnost u kulturi stanica ovih šest NRTI ili emtricitabina.

Rezistencija u staničnim kulturama: u odnosu na divlji tip HBV-a, LVD_r virusi čija reverzna transkriptaza sadrži supstitucije rtM204V i rtL180M imaju 8 puta smanjenu osjetljivost na entekavir. Ugrađivanjem dodatnih promjena ETV_r aminokiselina rtT184, rtS202 ili rtM250 smanjuje se osjetljivost na entekavir u staničnoj kulturi. Supstitucije opažene u kliničkim izolatima (rtT184A, C, F, G, I, L, M ili S; rtS202 C, G ili I; i/ili rtM250I, L ili V) dodatno su smanjile njihovu osjetljivost na entekavir 16 do 741 puta u usporedbi s divljim tipom virusa. Sojevi otporni na lamivudin koji sadrže rtL 180M plus rtM204V u kombinaciji sa supstitucijom aminokiselina rtA 181C donijeli su 16 do 122 puta smanjenje fenotipske osjetljivosti na entekavir.

ETVr supstitucije na ostacima rtT184, rtS202 i rtM250 same imaju samo skroman učinak na osjetljivost na entekavir i nisu bile opažene u odsutnosti LVDr supstitucija u sekvencioniranim uzorcima iz više od 1000 pacijenata. Rezistencija je posredovana smanjenim vezanjem inhibitora za promijenjenu HBV reverznu transkriptazu, a rezistentni HBV pokazuje smanjeni kapacitet umnažanja u staničnoj kulturi.

Kliničko iskustvo: korist od liječenja pokazala se na temelju histoloških, viroloških, biokemijskih i seroloških odgovora nakon 48 tjedana liječenja u aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima 1633 odrasla pacijenta s infekcijom kroničnim hepatitisom B, dokazom umnažanja virusa i kompenziranom bolešću jetre. Sigurnost i djelotvornost entekavira provjerile su se i u aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 191 pacijentu inficiranom HBV-om s dekompenziranom bolešću jetre i u kliničkom ispitivanju sa 68 pacijenata istodobno inficiranih HBV-om i HIV-om.

U ispitivanjima pacijenata s kompenziranom bolešću jetre, histološko poboljšanje definiralo se kao smanjenje za ≥ 2 boda na Knodellovom indeksu nekroze i upale u odnosu na početnu vrijednost, bez pogoršanja Knodellovog indeksa fibroze. Odgovori pacijenata koji su na početku imali 4 boda prema Knodellovom indeksu fibroze (ciroza) mogli su se usporediti s ukupnim odgovorima u svim mjerama ishoda djelotvornosti (svi su pacijenti imali kompenziranu bolest jetre). Visoki početni Knodellov indeks nekroze i upale (> 10) bio je povezan s većim histološkim poboljšanjem kod pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida. Početne razine ALT ≥ 2 puta iznad GGN i početne vrijednosti HBV DNK $\leq 9,0 \log_{10}$ kopija/ml bile su povezane s višim stopama virološkog odgovora (48. tjedna HBV DNK < 400 kopija/ml) u HBeAg pozitivnih pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida. Bez obzira na početne značajke, većina pacijenata pokazala je histološke i virološke odgovore na liječenje.

Iskustvo kod pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida s kompenziranom bolešću jetre: Rezultati u 48. tjednu randomiziranih, dvostruko slijepih ispitivanja u kojima se uspoređivao entekavir (ETV) s lamivudinom (LVD) u HBeAg pozitivnih (022) i HBeAg negativnih (027) pacijenata prikazani su u sljedećoj tablici.

	Prethodno neliječeni analozima nukleozida			
	HBeAg pozitivni (ispitivanje 022)		HBeAg negativni (ispitivanje 027)	
	ETV 0,5 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno	ETV 0,5 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histološko poboljšanje ^b	72%*	62%	70%*	61%
Poboljšanje prema Ishakovom indeksu fibroze	39%	35%	36%	38%
Pogoršanje prema Ishakovom indeksu fibroze	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Smanjenje virusnog opterećenja ($\log_{10}$ kopija/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNK nemjerljiva (< 300 kopija/ml pomoću PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALT normalizacija (≤ 1 puta GGN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serokonverzija	21%	18%		
*p vrijednost naspram lamivudina $< 0,05$ ^apacijenti s ocjenjivim histološkim nalazom na početku ispitivanja (početni Knodellov indeks nekroze i upale ≥ 2) ^bprimarni ishod ^cRoche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopija/ml)				

Iskustvo kod pacijenata refrakternih na lamivudin s kompenziranom bolešću jetre

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u HBeAg pozitivnih pacijenata refrakternih na lamivudin (026), od kojih je 85% pacijenata na početku imalo LVDr mutacije, pacijenti koji su primali lamivudin pri ulasku u ispitivanje prebačeni su na entekavir u dozi od 1 mg jednom dnevno, bez razdoblja ispiranja i razdoblja preklapanja (n = 141), ili su nastavili uzimati lamivudin u dozi od 100 mg jednom dnevno (n = 145). Rezultati u 48. tjednu prikazani su u sljedećoj tablici.

	Refrakterni na lamivudin	
	HBeAg pozitivni (ispitivanje 026)	
	ETV 1,0 mg jednom dnevno	LVD 100 mg jednom dnevno
n	124 ^a	116 ^a
Histološko poboljšanje ^b	55%*	28%
Poboljšanje prema Ishakovom indeksu fibroze	34%*	16%
Pogoršanje prema Ishakovom indeksu fibroze	11%	26%
n	141	145
Smanjenje virusnog opterećenja (log ₁₀ kopija/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNK nemjerljiva (< 300 kopija/ml pomoću PCR) ^c	19%*	1%
ALT normalizacija (≤ 1 puta GGN)	61%*	15%
HBeAg serokonverzija	8%	3%
*p vrijednost naspram lamivudina < 0,05		
^a pacijenti s ocjenjivim histološkim nalazom na početku ispitivanja (početni Knodellov indeks nekroze i upale ≥ 2)		
^b primarni ishod.		
^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopija/ml)		

Rezultati nakon 48 tjedana liječenja:

Liječenje je bilo prekinuto kad se odgovor prema unaprijed određenim kriterijima postigao u 48. tjednu ili tijekom druge godine liječenja. Kriteriji za odgovor bili su virološka supresija HBV (HBV DNK < 0,7 MEq/ml prema bDNK) i nestanak HBeAg (u HBeAg pozitivnih pacijenata) ili ALT < 1,25 puta iznad GGN (u HBeAg negativnih pacijenata). Pacijenti s odgovorom praćeni su još dodatna 24 tjedna bez liječenja. Pacijenti čiji je terapijski odgovor zadovoljio virološke, ali ne i serološke ili biokemijske kriterije odgovora, nastavili su sa slijepim liječenjem. Pacijentima koji nisu imali virološki odgovor ponuđeno je alternativno liječenje.

Prethodno neliječeni analozima nukleozida:

HBeAg pozitivni (ispitivanje 022): kumulativne stope odgovora na liječenje entekavirom u trajanju do 96 tjedana (n = 354) bile su 80% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, 87% za normalizaciju ALT, 31% za HBeAg serokonverziju i 2% za HBsAg serokonverziju (5% za nestanak HBsAg). Kumulativne stope odgovora na liječenje lamivudinom (n = 355) bile su 39% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, 79% za normalizaciju ALT, 26% za HBeAg serokonverziju i 2% za HBsAg serokonverziju (3% za nestanak HBsAg).

Na kraju doziranja, među pacijentima koji su nastavili liječenje nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 81% od 243 pacijenta liječenih entekavirom i 39% od 164 pacijenta liječenih lamivudinom imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, dok je normalizacija ALT-a (≤ 1 puta iznad GGN) nastupila u 79% pacijenta liječenih entekavirom i 68% liječenih lamivudinom.

HBeAg negativni (ispitivanje 027): liječenje entekavirom u trajanju do 96 tjedana (n = 325) rezultiralo je kumulativnim stopama odgovora od 94% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om i 89% za normalizaciju ALT-a, naspram kumulativne stope odgovora na liječenje lamivudinom (n = 313) od 77% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om i 84% za normalizaciju ALT-a.

Za 26 pacijenata liječenih entekavirom i 28 pacijenata liječenih lamivudinom koji su nastavili liječenje nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 96% pacijenata liječenih entekavirom i 64% pacijenata liječenih lamivudinom imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om na kraju doziranja. Normalizacija ALT-a (≤ 1 puta iznad GGN) nastupila je u 27% pacijenata liječenih entekavirom i 21% pacijenata liječenih lamivudinom na kraju doziranja.

Za pacijente koji su zadovoljili kriterije odgovora definirane protokolom ispitivanja, odgovor se održao tijekom cijelog razdoblja praćenja od 24 tjedna nakon završetka liječenja u 75% (83/111) pacijenata s odgovorom na entekavir naspram 73% (68/93) pacijenata s odgovorom na lamivudin u ispitivanju 022 te 46% (131/286) pacijenata s odgovorom na entekavir naspram 31% (79/253) pacijenta s odgovorom na lamivudin u ispitivanju 027. Odgovor je do kraja 48. tjedna praćenja nakon liječenja izgubio znatan broj HBeAg negativnih pacijenata.

Rezultati biopsije jetre: 57 pacijenata iz ključnih ispitivanja 022 (HBeAg pozitivni) i 027 (HBeAg negativni), koja su se provela u pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida, bilo je uključeno u dugotrajno rotacijsko ispitivanje da bi se procijenio dugotrajni ishod na temelju histoloških nalaza jetre. Doza entekavira u ključnim ispitivanjima bila je 0,5 mg dnevno (srednja vrijednost izloženosti: 85 tjedana), a u rotacijskom ispitivanju 1 mg dnevno (srednja vrijednost izloženosti: 177 tjedana); 51 pacijent u rotacijskom ispitivanju na početku je primao i lamivudin (medijan trajanja 29 tjedana). Od ovih 57 pacijenata, 55 (96%) je imalo histološko poboljšanje kako je prethodno definirano (vidjeti gore), a 50 (88%) je imalo smanjenje fibroze za ≥ 1 boda prema Ishakovom indeksu fibroze. Među pacijentima s početnom vrijednošću fibroze ≥ 2 prema Ishakovom indeksu, 25/43 (58%) je imalo smanjenje ≥ 2 boda. Svi (10/10) pacijenti s uznapredovalom fibrozom ili cirozom na početku ispitivanja (stupanj fibroze 4, 5 ili 6 prema Ishakovom indeksu) imali su smanjenje za ≥ 1 boda (medijan smanjenja u odnosu na početnu vrijednost bio je 1,5 boda). U vrijeme biopsije jetre, svi su pacijenti imali HBV DNK < 300 kopija/ml, a 49/57 (86%) imalo je serumsku ALT ≤ 1 puta iznad GGN. Svih 57 pacijenata ostalo je pozitivno na HBsAg.

Refrakternost na lamivudin:

HBeAg pozitivni (ispitivanje 026): liječenje entekavirom u trajanju do 96 tjedana ($n = 141$) rezultiralo je kumulativnim stopama odgovora od 30% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, 85% za normalizaciju ALT-a i 17% za HBeAg serokonverziju.

Od 77 pacijenata koji su nastavili liječenje entekavirom nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 40% imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, a 81% je imalo normalizaciju ALT-a (≤ 1 puta iznad GGN) na kraju doziranja.

Dob/spol:

Nije bilo vidljive razlike u djelotvornosti entekavira na temelju spola ($\approx 25\%$ žena u kliničkim ispitivanjima) ili dobi ($\approx 5\%$ pacijenata u dobi od > 65 godina).

Dugoročna naknadna studija

Studija 080 bila je randomizirana, opservaciona otvorena studija faze 4 za procjenu dugoročnog rizika liječenja entekavirom (ETV, $n = 6,216$) ili drugog HBV nukleozidnog (kiselog) tretmana (ne-ETV) ($n = 6,162$) do 10 godina kod ispitanika sa hroničnom HBV (CHB) infekcijom. Glavni događaji kliničkog ishoda koji su procijenjeni u studiji bile su sveukupne maligne neoplazme (složeni događaj HCC i ne-HCC malignih neoplazmi), progresija HBV bolesti povezane s jetrom, maligne neoplazme koje nisu HCC, HCC i smrtni slučajevi, uključujući smrtnu slučajevu povezanu s jetrom. U ovoj studiji, ETV nije povezan s povećanim rizikom od malignih neoplazmi u odnosu na upotrebu ne-ETV, kako je procijenjeno, bilo složenom krajnjom tačkom ukupnih malignih neoplazmi (ETV $n = 331$, ne-ETV $n = 337$; HR = 0,93 [0,8-1,1]), ili pojedinačnom krajnjom tačkom ne-HCC maligne neoplazmi (ETV $n = 95$, ne-ETV $n = 81$; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Prijavljeni događaji za progresiju HBV bolesti povezane s jetrom i HCC bili su uporedivi i u ETV i u ne-ETV grupama. Najčešće prijavljeni malignitet i u ETV i u ne-ETV grupama bio je HCC praćen gastrointestinalnim malignitetima.

Posebne populacije Pacijenti s dekompenziranom bolešću jetre: u ispitivanju 048, 191 pacijent s HBeAg pozitivnom ili negativnom kroničnom HBV infekcijom i dokazanom dekompenzacijom jetre, koja se

definirala kao CTP indeks 7 ili viši, primao je entekavir u dozi od 1 mg jednom dnevno ili adefovir dipivoksil u dozi od 10 mg jednom dnevno. Pacijenti prethodno ili nisu ili jesu bili liječeni zbog HBV-a (isključujući prethodno liječenje entekavirom, adefovir dipivoksilom ili tenofovir disoproksil fumaratom). Na početku ispitivanja pacijenti su imali srednju vrijednost CTP indeksa od 8,59 bodova i 26% pacijenata imalo je CTP klasu C. Srednja vrijednost broja bodova prema MELD ljestvici (engl. *Model for End Stage Liver Disease*-model završne faze bolesti jetre) na početku ispitivanja bila je 16,23 boda. Srednja vrijednost HBV DNK u serumu mjereno PCR-om bila je 7,83 log₁₀ kopija/ml, srednja vrijednost ALT-a u serumu bila je 100 U/l; 54% pacijenata bilo je HBeAg pozitivno, a 35% pacijenata imalo je LVDr supstitucije na početku ispitivanja. Entekavir se pokazao superiornim adefovir dipivoksilu na primarnoj mjeri ishoda djelotvornosti za srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost serumske HBV DNK mjerene PCR-om u 24. tjednu. Rezultati za odabrane mjere ishoda ispitivanja u 24. i 48. tjednu prikazane su u sljedećoj tablici.

	24. tjedan		48. tjedan	
	ETV 1 mg jednom dnevno	Adefovir dipivoksil 10 mg jednom dnevno	ETV 1 mg jednom dnevno	Adefovir dipivoksil 10 mg jednom dnevno
n	100	91	100	91
HBV DNK ^a				
Nemjerljivi udio (<300 kopija/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (log ₁₀ kopija/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilan ili poboljšan CTP indeks ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Srednja vrijednost promjene MELD bodova u odnosu na početne vrijednosti ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Nestanak HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizacija: ^f				
ALT (≤1 x GGN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 x DGN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 x GGN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinsko vrijeme (≤1 x GGN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)
^a Roche COBAS Amplicor PCR test (LLOQ = 300 kopija/ml). ^b Nd=Neu (nedovršeno=neuspjeh), liječenje prekinuto prije tjedna analize, uključujući razloge za prekid kao što su smrt, nedostatak djelotvornosti, štetni događaj, nepridržavanje terapije/nije praćen, smatralo se terapijskim neuspjehom (npr., HBV DNK ≥ 300 kopija/ml) ^c Nd=Ned (nedovršeno=nedostaje) ^d Definira se kao manji od ili jednak početnom CTP indeksu. ^e Srednja vrijednost broja MELD bodova na početku ispitivanja bila je 17,1 za ETV i 15,3 za adefovir dipivoksil. ^f U nazivniku su pacijenti s abnormalnim vrijednostima na početku ispitivanja. * $p < 0,05$ GGN=gornja granica normale, DGN=donja granica normale.				

Vrijeme do nastupa HCC ili smrti (kojegod da se dogodilo prije) bilo je usporedivo u ove dvije liječene skupine; kumulativne stope smrtnosti tijekom ispitivanja bile su 23% (23/102) u pacijenata liječenih entekavirom i 33% (29/89) u pacijenata liječenih adefovir dipivoksilom, a kumulativne stope HCC-a tijekom ispitivanja iznosile su 12% (12/102) za entekavir i 20% (18/89) za adefovir dipivoksil.

Među pacijentima s LVDr supstitucijama na početku ispitivanja, postotak pacijenata s HBV DNK <300 kopija/ml bio je 44% pacijenata liječenih entekavirom i 20% liječenih adefovirom u 24. tjednu te 50% liječenih entekavirom i 17% liječenih adefovirom u 48. tjednu.

Pacijenti istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji su istodobno primali HAART: ispitivanje 038 uključilo je 67 HBeAg pozitivnih i 1 HBeAg negativnog pacijenata istodobno inficiranih HIV-om. Kod pacijenata je HIV bio pod stabilnom kontrolom (HIV RNK < 400 kopija/ml), no imali su rekurentnu viremiju HBV-a tijekom liječenja HAART režimom koji sadrži lamivudin. HAART režimi nisu uključivali emtricitabin ili tenofovir dizoproksil fumarat. Na početku ispitivanja, pacijenti liječeni entekavirom imali su medijan trajanja prethodne terapije lamivudinom od 4,8 godina i medijan broja CD4 od 494 stanica/mm³ (sa samo 5 ispitanika s brojem CD4 < 200 stanica/mm³). Pacijenti su nastavili svoj režim lamivudinom i uz njega dodali ili entekavir u dozi od 1 mg jednom dnevno (n = 51) ili placebo (n = 17), koje su uzimali tijekom 24 tjedna, nakon čega su tijekom dodatna 24 tjedna svi primali entekavir. U 24. tjednu, smanjenje virusnog opterećenja HBV-om bilo je značajno veće kod pacijenata liječenih entekavirom (-3,65 naspram povećanja od 0,11 log₁₀ kopija/ml). Kod pacijenata kojima je prvobitno dodijeljeno liječenje entekavirom, smanjenje HBV DNK u 48. tjednu bilo je -4,20 log₁₀ kopija/ml, normalizacija ALT-a nastupila je u 37% pacijenata s abnormalnom vrijednošću ALT-a na početku ispitivanja i niti jedan pacijent nije postigao HbeAg serokonverziju.

Pacijenti istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali HAART: entekavir se nije ispitivao u pacijenata istodobno inficiranih i HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali učinkovito liječenje protiv HIV-a. Smanjenje HIV RNK prijavljeno je u pacijenata s istodobnom infekcijom HIVom i HBV-om koji su primali monoterapiju entekavirom bez HAART-a. U nekim je slučajevima opažena selekcija HIV varijante M184V, što može utjecati na odabir HAART režima koji pacijent može uzimati u budućnosti. Stoga se u takvim situacijama entekavir ne smije primjenjivati, zbog mogućeg razvoja rezistencije HIV-a (vidjeti dio 4.4).

Primatelji transplantata jetre: Sigurnost i djelotvornost entekavira u dozi od 1 mg jednom dnevno bile su procijenjene u ispitivanju na jednoj skupini od 65 pacijenata koji su primili transplantat jetre zbog komplikacija kronične infekcije HBV-om i imali HBV DNK <172 IU/ml (približno 1000 kopija/ml) u vrijeme transplantacije. U ispitnoj populaciji bilo je 82% muškaraca, 39% bijelaca i 37% azijata, prosječne dobi od 49 godina; 89% pacijenata imalo je HBeAg-negativnu bolest u vrijeme transplantacije. Od 61 pacijenata u kojih se mogla napraviti procjena djelotvornosti (primali su entekavir najmanje 1 mjesec), 60 ih je također primilo imunoglobulin protiv hepatitisa B (HBIG) u sklopu profilaktičkog režima nakon transplantacije. Od tih 60 pacijenata, 49 je primalo HBIG terapiju dulje od 6 mjeseci. U 72. tjednu nakon transplantacije, niti jedan od 55 promatranih slučajeva nije prijavio virološki povrat HBV-a [definiran kao HBV DNK ≥50 IU/ml (približno 300 kopija/ml)] i nije bilo prijavljenog virološkog povrata u vrijeme cenzuriranja podataka za preostalih 6 pacijenata. U svih 61 pacijenata nastupio je nestanak HBsAg nakon transplantacije, dok su 2 od tih pacijenata kasnije postali HBsAg pozitivni usprkos tome što su i dalje imali nemjerljiv HBV DNK (<6 IU/ml). Učestalost i priroda štetnih događaja u ovom ispitivanju bile su sukladne onima koje su se očekivale u pacijenata s transplantatom jetre i poznatom sigurnosnom profilu entekavira.

Pedijatrijska populacija: U ispitivanju 189, ispituje se djelotvornost i sigurnost entekavira u 180 djece i adolescenata u dobi od 2 do < 18 godina s HBeAg pozitivnom kroničnom infekcijom hepatitisom B, kompenziranom bolešću jetre i povišenim razinama ALT-a, koji prethodno nisu bili liječeni analozima nukleozida. Ispitanici su randomizirani (2:1) da primaju slijepo liječenje entekavirom u dozi od 0,015 mg/kg do najviše 0,5 mg/dan (N = 120) ili placebo (N = 60). Randomizacija je stratificirana prema dobnim skupinama (2 do 6 godina; > 6 do 12 godina i > 12 do < 18 godina). Početna demografska i obilježja HBV bolesti bila su usporediva između 2 liječene skupine i u različitim dobnim kohortama. U trenutku uključivanja u ispitivanje, srednja vrijednost HBV DNK bila je 8,1 log₁₀ IU/ml, a srednja vrijednost ALT-a 103 U/l.

Rezultati za glavne mjere ishoda za djelotvornost u 48. sedmici i 96. sedmici prikazane su u sljedećoj tablici.

	Entekavir	Placebo*
--	-----------	----------

	48. sedmica	96. sedmica	48. sedmica
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL i HBeAg serokonverzija ^a	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a	49.2%	64.2%	3.3%
HBeAg serokonverzija ^a	24.2%	36.7%	10.0%
Normalizacija ALT-a ^a	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a			
Početna vrijednost HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/ml	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)
Početna vrijednost HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

^aNd= Neu (nedovršeno=neuspjeh)

*Bolesnici randomizirani za primanje placeba koji nisu postigli HBe- serokonverziju do 48. sedmice prešli su na otvoreno liječenje entekavirom tijekom druge godine ispitivanja; stoga su podaci o randomiziranoj usporedbi dostupni samo do 48. sedmice.

Ocjena rezistencije u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima prikupljenima u pedijatrijskih bolesnika s HBeAg pozitivnom kroničnom HBV infekcijom prethodno neliječenih analozima nukleozida iz dvaju kliničkih ispitivanja (028 i 189). Ta dva ispitivanja pružaju podatke o rezistenciji kod 183 bolesnika liječena i praćena tijekom 1. godine te 180 bolesnika liječenih i praćenih tijekom 2. godine. Genotipske procjene provedene su za sve bolesnike s dostupnim uzorcima koji su doživjeli virološki proboj do 96. tjedna ili koji su imali HBV DNK ≥ 50 IU/ml u 48. sedmici ili 96. sedmici. Tijekom 2. godine, genotipska rezistencija na entekavir utvrđena je u 2 bolesnika (kumulativna vjerojatnost rezistencije tijekom 2. godine: 1,1%).

Klinička rezistencija kod odraslih

Pacijenti u kliničkim ispitivanjima koji su se na početku liječili entekavirom u dozi od 0,5 mg (prethodno neliječeni analozima nukleozida) ili 1,0 mg (refrakterni na lamivudin) i u kojih se HBV DNK tijekom terapije mjerio pomoću PCR-a u 24. sedmici ili nakon toga, praćeni su zbog rezistencije.

Do 240. tjedna ispitivanja u pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida, genotipski dokazane ETVr supstitucije na rtT184, rtS202 ili rtM250 utvrđene su u 3 pacijenata liječena entekavirom, a u njih 2 nastupio je virološki proboj (vidjeti tablicu). Te supstitucije bile su opažene samo u prisutnosti LVDr supstitucija (rtM204V i rtL180M).

Pojava genotipske rezistencije na entekavir do kraja 5. godine ispitivanja u pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida					
	1. godina	2. godina	3. godina ^a	4. godina ^a	5. godina ^a
Pacijenti liječeni i praćeni zbog rezistencije ^b	663	278	149	121	108
Pacijenti u određenoj godini s:					
pojavom genotipske ETVr ^c	1	1	1	0	0

-genotipskom ETVr ^c sa virološkim probojem ^d	1	0	1	0	0
Kumulativna vjerojatnost:					
- pojave genotipske ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotipske ETVr ^c sa virološkim probojem ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^aRezultati primjene doze entekavira od 1 mg za 147 od 149 pacijenata u 3. godini i sve pacijente u 4. i 5. godini i kombinirane terapije entekavirom i lamivudinom (nakon čega je uslijedila dugotrajna terapija entekavirom) tijekom medijana od 20 tjedana za 130 od 149 pacijenata u 3. godini i 1 tjedan za 1 od 121 pacijenata u 4. godini u rotacijskom ispitivanju.

^bUključuje pacijente s najmanje jednim mjerenjem HBV DNK pomoću PCR-a tijekom terapije u 24. tjednu ili kasnije do 58. tjedna (1. godina), nakon 58. tjedna do 102. tjedna (2. godina), nakon 102. tjedna do 156. tjedna (3. godina), nakon 156. tjedna do 204. tjedna (4. godina) ili nakon 204. tjedna do 252. tjedna (5. godina).

^cPacijenti koji također imaju LVD^r supstitucije.

^dPovećanje od $\geq 1 \log_{10}$ iznad najniže tačke HBV DNK mjerene PCR-om, što je bilo potvrđeno uzastopnim mjerenjima ili na kraju određene vremenske tačke.

ETVr supstitucije (dodatno na LVD^r supstitucije rtM204V/I $\pm$ rtL180M) opažene su na početku ispitivanja u izolatima dobivenima od 10/187 (5%) pacijenata refrakternih na lamivudin i liječenih entekavirom u kojih se pratila rezistencija, što je pokazalo da se prethodnim liječenjem lamivudinom mogu selektirati ove supstitucije koje dovode do rezistencije i da one mogu postojati u niskoj učestalosti i prije liječenja entekavirom. Do 240. tjedna, u 3 od tih 10 pacijenata nastupio je virološki proboj ($\geq 1 \log_{10}$ povećanje iznad najniže tačke). Pojava rezistencije na entekavir sve do 240. tjedna u ispitivanjima u pacijenata čija je bolest refrakterna na liječenje lamivudinom sažeto je prikazana u sljedećoj tablici.

Genotipska rezistencija na entekavir u svih 5 godina ispitivanja kod bolesti refrakterne na lamivudin					
	1. godina	2. godina	3. godina ^a	4. godina ^a	5. godina ^a
Pacijenti liječeni i praćeni zbog rezistencije ^b	187	146	80	52	33
Pacijenti u određenoj godini sa:					
pojavom genotipske ETVr ^c	11	12	16	6	2
-genotipskom ETVr ^c sa virološkim probojem ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulativna vjerojatnost:					
- pojave genotipske ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotipske ETVr ^c sa virološkim probojem ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^aRezultati primjene kombinirane terapije entekavirom i lamivudinom (nakon koje je uslijedila dugotrajna terapija entekavirom) tijekom medijana od 13 tjedana za 48 od 80 pacijenata u 3. godini, tijekom medijana od 38 tjedana za 10 od 52 pacijenata u 4. godini i tijekom 16 tjedana za 1 od 33 pacijenata u 5. godini rotacijskog ispitivanja

^bUključuje pacijente s najmanje jednim mjerenjem HBV DNK tijekom terapije pomoću PCR-a u 24. tjednu ili kasnije sve do 58. tjedna (1. godina), nakon 58. tjedna do 102. tjedna (2. godina), nakon 102. tjedna do 156. tjedna (3. godina), nakon 156. tjedna do 204. tjedna (4. godina) ili nakon 204. tjedna do

252. tjedna (5. godina).

^cPacijenti koji također imaju LVD_r supstitucije.

^dPovećanje od $\geq 1 \log_{10}$ iznad najniže tačke HBV DNK mjerene PCR-om, što je bilo potvrđeno uzastopnim mjerenjima ili na kraju specificirane vremenske tačke.

^eETV_r u bilo kojoj godini, virološki proboj u određenoj godini.

Od pacijenata s bolešću refrakternom na lamivudin i početnom HBV DNK $< 10^7 \log_{10}$ kopija/ml, 64% (9/14) je postiglo HBV DNK < 300 kopija/ml u 48. tjednu. Tih 14 pacijenata imalo je nižu stopu genotipske rezistencije na entekavir (kumulativna vjerojatnost od 18,8% kroz 5 godina praćenja) nego ukupna populacija u ispitivanju (vidjeti tablicu). Također, pacijenti s bolešću refrakternom na lamivudin u kojih se postigla vrijednost HBV DNK $< 10^4 \log_{10}$ kopija/ml mjerena PCR-om u 24. tjednu imali su nižu stopu rezistencije od onih koji nisu postigli tu vrijednost (5-godišnja kumulativna vjerojatnost od 17,6% [n= 50] naspram 60,5% [n= 135]).

Integrirana analiza kliničkih studija faze 2 i 3: U integriranoj analizi podataka o rezistenciji na entekavir iz 17 kliničkih studija faze 2 i 3, kod 5 od 1461 ispitanika tokom liječenja entekavirom otkrivena je hitna supstitucija rtA181C povezana s rezistencijom na entekavir. Ova supstitucija je otkrivena samo u prisutnosti supstitucija vezanih za rezistenciju na lamivudin rtL180M plus rtM204V

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija: entekavir se brzo apsorbira s vršnim koncentracijama u plazmi između 0,5-1,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena. Na temelju izlučivanja neizmijenjenog lijeka mokraćom, procijenilo se da je bioraspoloživost najmanje 70%. Postoji dozi proporcionalno povećanje vrijednosti C_{max} i AUC-a nakon primjene višekratnih doza u rasponu od 0,1-1 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se između 6-10 dana nakon doziranja jednom dnevno uz ≈ 2 puta veću akumulaciju. C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže je 4,2, a C_{min} 0,3 ng/ml za dozu od 0,5 mg odnosno 8,2 i 0,5 ng/ml za dozu od 1 mg. Tableta i oralna otopina bile su bioekvivalentne u zdravih ispitanika; stoga se oba oblika lijeka mogu koristiti kao međusobno zamjenjivi.

Primjena 0,5 mg entekavira sa standardnim punomasnim obrokom (945 kcal, 54,6 g masti) ili laganim obrokom (379 kcal, 8,2 g masti) rezultirala je minimalnom odgodom apsorpcije (1-1,5 sati nakon obroka naspram 0,75 sati natašte), smanjenjem C_{max} za 44-46% i smanjenjem AUC-a za 18-20%. Niže C_{max} i AUC kad se entekavir uzima s hranom ne smatraju se klinički značajnim kod pacijenata prethodno neliječenih analozima nukleozida, ali mogle bi utjecati na djelotvornost kod pacijenata refrakternih na lamivudin (vidjeti dio 4.2).

Raspodjela: procijenjeni volumen raspodjele entekavira veći je od ukupne vode u tijelu. Vezanje za proteine u ljudskom serumu *in vitro* je $\approx 13\%$.

Biotransformacija: entekavir nije supstrat, inhibitor niti induktor enzimskog sistema CYP450. Nakon primjene ¹⁴C-entekavira nisu opaženi ni oksidirani ili acetilirani metaboliti niti manje količine metabolita faze II, glukuronidni i sulfatni konjugati.

Eliminacija: entekavir se uglavnom eliminira bubrezima, a u mokraći se može naći oko 75% doze u obliku neizmijenjenog lijeka pri stanju dinamičke ravnoteže. Bubrežni klirens ne ovisi o dozi i kreće se u rasponu između 360-471 ml/min, što pokazuje da entekavir prolazi glomerularnu filtraciju i neto tubularnu sekreciju. Nakon što je postigla vršne razine, koncentracija entekavira u plazmi smanjivala se na biekspozicijalni način s terminalnim poluvijekom eliminacije od ≈ 128 -149 sati. Primijećeni indeks akumulacije lijeka je ≈ 2 puta veći s doziranjem jednom dnevno, što ukazuje na efektivni poluvijek akumulacije od oko 24 sata.

Oštećenje jetre: farmakokinetički parametri u pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre bili su slični onima u pacijenata s normalnom funkcijom jetre.

Oštećenje bubrega: klirens entekavira smanjuje se sa smanjenjem klirensa kreatinina. Hemodijaliza u trajanju od 4 sata uklonila je $\approx 13\%$ doze, a 0,3% se uklonilo pomoću KAPD. Farmakokinetika entekavira nakon jednokratne doze od 1 mg u pacijenata (bez kronične infekcije hepatitisom B) prikazana je u sljedećoj tablici:

Klirens kreatinina na početku ispitivanja (ml/min)						
	Neoštećen > 80 (n = 6)	Blago > 50; $\leq$ 80 (n = 6)	Umjereno 30-50 (n = 6)	Teško 20-< 30 (n = 6)	Teško, liječeni hemodijalizom (n = 6)	Teško, liječeni KAPDom (n = 4)
C _{max} (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC(0-T) (ng·h /ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	ND	ND
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)

Poslije transplantacije jetre: izloženost entekaviru primatelja transplantata jetre inficiranih HBV-om i na stabilnoj dozi ciklosporina A ili takrolimusa (n = 9) bila je ≈ 2 puta veća od izloženosti u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Poremećena funkcija bubrega pridonijela je povećanju izloženosti entekaviru u ovih pacijenata (vidjeti dio 4.4).

Spol: AUC je bio 14% viši u žena nego u muškaraca, zbog razlika u funkciji bubrega i tjelesnoj težini. Nakon prilagodbe za razlike u klirensu kreatinina i tjelesnoj težini, nije bilo razlike u izloženosti između muških i ženskih ispitanika.

Starije osobe: učinak dobi na farmakokinetiku entekavira procijenio se usporedbom starijih ispitanika u dobi od 65 do 83 godine (prosječna dob žena: 69 godina, muškaraca: 74 godine) s mlađim ispitanicima u dobi od 20 do 40 godina (prosječna dob žena: 29 godina, muškaraca: 25 godina). AUC je bila 29% viša u starijih nego u mladih ispitanika, uglavnom zbog razlika u funkciji bubrega i tjelesnoj težini. Nakon prilagodbe za razlike u klirensu kreatinina i tjelesnoj težini, stariji ispitanici imali su 12,5% višu AUC od mladih ispitanika. Analiza populacijske farmakokinetike u pacijenata u dobi od 16 do 75 godina nije pokazala da je dob značajno utjecala na farmakokinetiku entekavira.

Rasa: analiza populacijske farmakokinetike nije utvrdila da rasa značajno utječe na farmakokinetiku entekavira. Međutim, zaključci se mogu donijeti samo za bijelu rasu i azijske skupine, jer je u ostalim kategorijama bilo premalo ispitanika.

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika entekavira u stanju dinamičke ravnoteže ocijenjena je (ispitivanje 028) u 24 pedijatrijska ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni analozima nukleozida i 19 HbeAg pozitivnih pedijatrijskih ispitanika prethodno liječenih lamivudinom, koji su bili u dobi od 2 do < 18 godina i imali kompenziranu bolest jetre. Izloženost entekaviru u ispitanika koji nisu bili liječeni analozima

nukleozida, a primali su doze entekavira od 0,015 mg/kg do najviše 0,5 mg jednom dnevno bila je slična izloženosti koja se postiže u odraslih koji primaju doze od 0,5 mg jednom dnevno. U tih je ispitanika C_{max} iznosio 6,31 ng/ml, AUC(0-24) 18,33 ng·h/ml, a C_{min} 0,28 ng/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u pasa primijećena je reverzibilna perivaskularna upala u središnjem živčanom sistemu, gdje su doze bez učinka odgovarale izloženostima koje su bile 19 (za dozu od 0,5 mg) odnosno 10 (za dozu od 1 mg) puta veće od onih u ljudi. Ovaj se nalaz nije opazio u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u drugih vrsta, uključujući majmune kojima se entekavir primjenjivao svakodnevno tijekom 1 godine uz izloženosti koje su bile ≥ 100 puta od onih u ljudi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u kojima se životinjama primjenjivao entekavir u razdoblju do 4 tjedna nije se dokazalo oštećenje plodnosti u mužjaka ili ženki štakora pri visokim izloženostima. Promjene na testisima (degeneracija sjemenih kanalića) bile su očite u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i pasa pri izloženostima koje su bile ≥ 26 puta od onih u ljudi. Testikularne promjene nisu se pronašle u ispitivanju na majmunima u trajanju od 1 godine.

U trudnih ženki štakora i kunića kojima se primjenjivao entekavir, razine bez embriotoksičnih i za majku toksičnih učinaka odgovarale su izloženostima koje su bile ≥ 21 puta od onih u ljudi. U štakora su bili opaženi toksičnost za majku, embriofetalna toksičnost (resorpcije), smanjena tjelesna težina fetusa, malformacije repa i kralježnice, smanjena osifikacija (kralježaka, sternebre i falangi) te ekstralumbalni kralješci i rebra kod visokih izloženosti. U kunića je opažena embriofetalna toksičnost (resorpcije), smanjena osifikacija (hioid) i povećana incidencija 13. rebra kod visokih izloženosti. U peri-postnatalnom ispitivanju u štakora nisu bili primijećeni štetni učinci na potomstvo. U posebnom ispitivanju u kojem se entekavir primjenjivao trudnim ženkama štakora u laktaciji u dozi od 10 mg/kg dokazala se i izloženost fetusa entekaviru i izlučivanje entekavira u mlijeko. U mladih štakora kojima je entekavir primijenjen od 4. do 80. postnatalnog dana opažen je umjereno smanjen trzajni odgovor na akustični podražaj tijekom razdoblja oporavka (od 110. do 114. postnatalnog dana), ali ne i tijekom razdoblja doziranja pri vrijednostima AUC-a ≥ 92 puta od onih koje se postižu u ljudi pri dozi od 0,5 mg ili ekvivalentnoj pedijatrijskoj dozi. S obzirom na granicu izloženosti, smatra se da ovaj nalaz vjerojatno nema kliničkog značaja.

Nije bilo dokaza genotoksičnosti u Amesovom testu mikrobne mutagenosti, testu genske mutacije na stanicama sisavaca te transformacijskom testu na stanicama embrija sirijskog hrčka. Mikronukleusni test i test popravka DNK u štakora također su bili negativni. Entekavir se pokazao klastogenim u kulturama ljudskih limfocita pri koncentracijama znatno višima od onih koje se postižu u kliničkim uvjetima.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti: u mužjaka miševa opažena su povećanja incidencija tumora pluća pri izloženostima koje su bile ≥ 4 puta nego u ljudi kod doze od 0,5 mg i ≥ 2 puta nego u ljudi kod doze od 1 mg. Razvoju tumora prethodila je proliferacija pneumocita u plućima, koja se nije opazila u štakora, pasa ili majmuna, što ukazuje na to da je ključni događaj u razvoju tumora pluća u miša vjerojatno specifičan za vrstu. Povećane incidencije drugih tumora, uključujući gliome mozga u mužjaka i ženki štakora, karcinome jetre u mužjaka miša, benigne vaskularne tumore u ženki miša i adenome i karcinome jetra u ženki štakora, vidjele su se samo pri visokim izloženostima tijekom cijelog života. Međutim, nisu se mogle precizno utvrditi razine na kojima nema učinka. Prediktivnost ovih nalaza za ljude nije poznata. Za kliničke podatke vidjeti dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne supstance:

Laktoza monohidrat

Mikrokristalna celuloza

Krospovidon

Povidon K-30

Magnezij stearat,

Prečišćena voda

Ovojnica tablete:

Fortevir 0,5mg film tableta: Opadry II White 85F18422 (polietilen glikol/Makrogol, Titanium dioksid, talk, polivinil alkohol), prečišćena voda

Fortevir 1mg film tableta: Opadry II Pink 85F240185 (polietilen glikol/Makrogol, Titanium dioksid, talk, polivinil alkohol i crveni željezo oksid), voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na sobnoj temperaturi, do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Fortevir 0,5mg film tablete, 30 film tableta je pakovano u 2 Alu/Alu blistera po 15 film tableta u kutiji zajedno sa uputstvom za upotrebu.

Fortevir 1mg film tablete, 30 film tableta je pakovano u 2 Alu/Alu blistera po 15 film tableta u kutiji zajedno sa uputstvom za upotrebu.

6.6 Posebne mjere za uklanjanje i rukovanje

Nema posebnih zahtjeva

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz lječarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

ILKO İLAÇ San. ve Tic. A. Ş.
Veyisel Karani Mah. Colakoglu Sok. No:10,
34885 Sancaktepe-Istanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka

İlko İlaç Sanayi ve Ticaret A. Ş.
3. Organize Sanayi Bölgesi,
Kuddusi Cad. 23. Sok. No:1
Selçuklu / Konya, Turska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla
Rudarska 71, 75 000 Tuzla
Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FORTEVIR 30 x 0,5 mg, film tableta: 04-07.3-2-3725/23 od 04.03.2024.

FORTEVIR 30 x1 mg, film tableta: 04-07.3-2-3724/23 od 04.03.2024.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

04.03.2024.godine