

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete
Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 0,5 mg entekavira.

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 1 mg entekavira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 0,5 mg sadrži 26 mg polisaharida soje.
Jedna filmom obložena tableta od 1 mg sadrži 52 mg polisaharida soje.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

Bijele do bjelkaste bikonveksne filmom obložene tablete trokutastog oblika s utisnutom oznakom „J“ na jednoj strani i „110“ na drugoj strani.

Dimenzije: dužina 8,70 mm ± 0,20 mm, širina 8,40 mm ± 0,20 mm i debljina 3,40 mm ± 0,30 mm.

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

Ružičaste bikonveksne filmom obložene tablete trokutastog oblika s utisnutom oznakom „J“ na jednoj strani i „111“ na drugoj strani.

Dimenzije: dužina 11,00 mm ± 0,20 mm, širina 10,60 mm ± 0,20 mm i debljina 4,20 mm ± 0,30 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Entekavir Accord je indiciran za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa B (HBV) (vidjeti dio 5.1) u odraslih s:

- 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 u bolesnika s HBeAg pozitivnom i HBeAg negativnom HBV infekcijom koji

prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida. Za bolesnike s hepatitisom B refrakternim na liječenje lamivudinom, vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1.

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Entekavir Accord dostupan je samo u obliku filmom obloženih tableta od 0,5 i 1 mg. Bolesnicima koji ne mogu progutati tablete ili kojima se preporučuje smanjenje doze mogu biti dostupni drugi lijekovi koji sadrže entekavir u prikladnijim formulacijama.

Doziranje

Kompenzirana bolest jetre

Bolesnici prethodno neliječeni analogima nukleozida: Preporučena doza za odrasle je 0,5 mg jednom dnevno s hranom ili bez nje.

Bolesnici s 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 križnu rezistenciju bilo s lamivudinom bilo s entekavirom) naspram monoterapije entekavirom (vidjeti dio 4.4.).

Dekompenzirana bolest jetre

Preporučena doza za odrasle bolesnike 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 bolesnike 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 bolesnika, 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 gubitka djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).
- Kod HBeAg negativnih odraslih bolesnika, liječenje se mora primjenjivati barem do HBs serokonverzije ili dokazanog gubitka djelotvornosti. Kod produljenog liječenja koje traje više od 2 godine, preporučuju se redoviti pregledi kako bi se potvrdilo da je nastavak odabrane terapije i dalje prikladan za bolesnika.

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

Pedijatrijska populacija

Za primjereno doziranje u pedijatrijskoj populaciji dostupne su Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete, dok za doze ispod 0,5 mg može biti dostupna oralna otopina.

Odluku o liječenju pedijatrijskih bolesnika treba donijeti nakon što se pažljivo razmotre individualne potrebe bolesnika i uzimajući u obzir važeće smjernice za liječenje pedijatrijskih bolesnika, uključujući vrijednosti početnih histoloških parametara. Koristi dugoročne virološke supresije tijekom kontinuirane terapije moraju se odvagnuti 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 bolesnika s kompenziranom bolešću jetre zbog HBeAg pozitivnog kroničnog hepatitisa B; a najmanje 12 mjeseci u bolesnika s HBeAg negativnom bolešću.

Pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine od najmanje 32,6 kg treba primijeniti dnevnu dozu od jedne tablete od 0,5 mg, s hranom ili bez nje. Za bolesnike tjelesne težine manje od 32,6 kg može biti dostupna oralna otopina.

Ne postoje preporuke za upotrebu entekavira u djece koja su mlađa od 2 godine ili imaju tjelesnu težinu manju od 10 kg.

Trajanje liječenja kod pedijatrijskih bolesnika

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

- Kod HBeAg pozitivnih pedijatrijskih bolesnika 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 bolesnika liječenje treba primjenjivati do HBs serokonverzije ili do znakova gubitka djelotvornosti.

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije ispitivana.

Stariji: Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi. Dozu treba prilagoditi sukladno funkciji bubrega bolesnika (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 bolesnicima s klirensom kreatinina < 50 ml/min, uključujući bolesnike na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (KAPD). Preporučuje se smanjiti dnevnu dozu pomoću oralne otopine entekavira, kako je prikazano u tablici. Kao druga mogućnost, u slučaju da oralna otopina nije dostupna, 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 lijeka Entekavir Accord*	
	Bolesnici prethodno neliječeni analogima nukleozida	Refrakтерна na lamivudin ili dekompenzirana bolest jetre
≥ 50	0,5 mg jednom dnevno	1 mg jednom dnevno
30 - 49	0,25 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svakih 48 sati	0,5 mg jednom dnevno
10 - 29	0,15 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svaka 72 sata	0,3 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svakih 48 sati

< 10 Hemodijaliza ili KAPD**	0,05 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svakih 5-7 dana	0,1 mg jednom dnevno* ILI 0,5 mg svaka 72 sata
------------------------------------	---	--

* Za doze < 0,5 mg preporučuje se oralna otopina entekavira.

** Na dane hemodijalize, entekavir primijeniti nakon hemodijalize.

Oštećenje funkcije jetre: Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Entekavir Accord se uzima peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se prilagoditi dozu kod bolesnika 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 bolesnika serumska ALT može povisiti kako se serumske razine HBV DNK snizuju (vidjeti dio 4.8). Među bolesnicima koji se liječe entekavirom, egzacerbacije su nastupile s medijanom od 4-5 tjedana. U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, ova povišenja ALT-a u serumu općenito nisu popraćena povišenjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. Bolesnici 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 bolesnika 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 smrtno slučajeve.

Kod bolesnika liječenih entekavirom prethodno neliječenih analozima nukleozida, egzacerbacije nakon prestanka liječenja nastupile su nakon medijana od 23-24 tjedna, a većina je bila prijavljena u HBeAg negativnih bolesnika (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.

Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre: U bolesnika 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 u bolesnika s kompenziranom funkcijom jetre. Također, bolesnici 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 u ove populacije bolesnika 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 bolesnicima (osobito pretilim ženama) s hepatomegalijom, hepatitisom ili drugim poznatim faktorom rizika za bolest jetre. Ove bolesnike 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 bolesnika 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). U malog postotka bolesnika refrakternih na lamivudin, ETVr supstitucije na ostacima rtT184, rtS202 ili rtM250 bile su prisutne od početka. Bolesnici s HBV-om rezistentnim na lamivudin imaju viši rizik od razvoja posljedične rezistencije na entekavir nego bolesnici 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 bolesnika 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 bolesnika 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 bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre, virološki proboj može biti povezan s ozbiljnim kliničkim komplikacijama podležeće bolesti jetre. Stoga u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre i HBV-om rezistentnim na lamivudin treba razmotriti primjenu entekavira u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekom (kod kojeg ne postoji križna rezistencija na lamivudin ili entekavir) kao bolji izbor od monoterapije entekavirom.

Pedijatrijska populacija

Primijećena je niža stopa virološkog odgovora (HBV DNK < 50 IU/ml) u pedijatrijskih bolesnika čija je početna vrijednost HBV DNK bila $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (vidjeti dio 5.1).

Entekavir se u tih bolesnika smije primijeniti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za dijete (npr. od rezistencije). Budući da u nekih pedijatrijskih bolesnika može biti potrebno dugotrajno ili čak doživotno liječenje kroničnog aktivnog hepatitisa B, treba razmotriti utjecaj entekavira na buduće mogućnosti liječenja.

Primatelji transplantata jetre: Kod primatelja transplantata 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 u bolesnika koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa C ili D.

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

Bolesnici 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 bolesnika istodobno inficiranih HIV-om. Postoje samo ograničeni podaci o bolesnicima istodobno inficiranima HIV-om koji imaju nizak broj CD4 stanica (< 200 stanica/mm³).

Općenito: Bolesnicima 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.

Pomoćne tvari

Polisaharidi soje: Ovaj lijek sadrži polisaharide soje. Ako ste alergični na soju, nemojte koristiti ovaj lijek.

Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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. Bolesnike treba pomno pratiti zbog nuspojava kad se entekavir istodobno primjenjuje s takvim lijekovima.

Nisu opažene farmakokinetičke interakcije između entekavira i lamivudina, adefovira ili tenofovira.

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 u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost entekavira pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Entekavir Accord 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 Entekavir Accord.

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa 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 sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika 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 bolesnika 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 bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida primalo je entekavir u medijanu od 53 tjedna), entekavir u dozi od 1 mg dnevno (183 bolesnika 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 sustava. 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.

Poremećaji imunološkog sustava:

rijetko : anafilaktoidna reakcija

Psihijatrijski poremećaji:

često : nesаница

Poremećaji živčanog sustava:

često : glavobolja, omaglica, somnolencija

Poremećaji probavnog sustava:

često : povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija

Poremećaji jetre i žuči:

često : povišene transaminaze

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

manje često : osip, alopecija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

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 u bolesnika prethodno neliječenih analogima 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% bolesnika, razine amilaze > 3 puta iznad početne vrijednosti bile su prisutna u 2%, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti pronašle su se u 11%, a trombociti < 50 000/mm³ u < 1% bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika refrakternih na lamivudin, 4% bolesnika 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% bolesnika, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti u 18% i trombociti < 50 000/mm³ u < 1% bolesnika.

Egzacerbacije tijekom liječenja: U ispitivanjima u bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida, ALT koji se tijekom liječenja povisio > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početnih vrijednosti javio se u 2% bolesnika liječenih entekavirom naspram 4% bolesnika liječenih lamivudinom. U ispitivanjima u bolesnika refrakternih na lamivudin, ALT koji se za vrijeme liječenja povisio > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početnih vrijednosti javio se u 2% bolesnika liječenih entekavirom i 11% bolesnika liječenih lamivudinom. Među bolesnicima 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 bolesnika koji su prekinuli terapiju protiv virusa hepatitisa B, uključujući terapiju entekavirom (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima u bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida, 6% bolesnika liječenih entekavirom i 10% bolesnika 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 bolesnicima liječenima entekavirom prethodno neliječenima analogima 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 bolesnika. U ispitivanjima u bolesnika s hepatitisom refrakternim na lamivudin, kad se pratio samo ograničen broj bolesnika, povišenja ALT-a tijekom praćenja nakon liječenja nastupila su u 11% bolesnika liječenih entekavirom i niti u jednog bolesnika liječenog lamivudinom.

U kliničkim se ispitivanjima liječenje entekavirom prekidalo ukoliko su bolesnici 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 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina temelji se na dvama kliničkim ispitivanjima u ispitanika s kroničnom 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 pozitivnih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida. Nuspojave primijećene u pedijatrijskih ispitanika koji su primili liječenje entekavirom bile su sukladne onima primijećenima u kliničkim ispitivanjima entekavira u odraslih (vidjeti *a. Sažetak profila sigurnosti* i dio 5.1) uz sljedeću iznimku u pedijatrijskih bolesnika:

- vrlo česte nuspojave: neutropenija.

e. Druge posebne populacije

Iskustvo u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre: Profil sigurnosti entekavira u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre procijenio se u randomiziranom usporednom ispitivanju otvorenog tipa u kojem su bolesnici 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 bolesnika 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%. Bolesnici 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 bolesnika liječenih entekavirom s dekompenziranom bolešću jetre nije imao povišenja ALT > 10 puta iznad GGN i > 2 puta iznad početne vrijednosti, a 1% bolesnika 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% bolesnika, razine lipaze > 3 puta iznad početne vrijednosti u 10% i trombociti < 50 000/mm³ u 20% bolesnika.

Iskustvo u bolesnika istodobno inficiranih HIV-om: Profil sigurnosti entekavira u ograničenog broja bolesnika 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 u bolesnika inficiranih samo HBV-om (vidjeti dio 4.4).

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Postoji ograničeno iskustvo s prijavljenim predoziranjem entekavirom u bolesnika. 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, bolesnika treba pratiti zbog znakova toksičnosti i po potrebi primijeniti standardno potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sustavnu primjenu, nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze
ATK oznaka: 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 slabi je inhibitor staničnih DNK polimeraza α , β i δ s vrijednostima K_i od 18 do 40 μM . Uz to, visoke izloženosti entekaviru nisu izazvale nuspojave 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, EC_{50}) pri koncentraciji od 0,004 μM u ljudskim HepG2 stanicama transficiranim divljim tipom HBV-a. Medijan vrijednosti EC_{50} za entekavir protiv LVDr 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 EC_{50} kreću od 0,026 do $> 10 \mu M$; niže vrijednosti EC_{50} 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, LVDr virusi čija reverzna transkriptaza sadrži supstitucije rtM204V i rtL180M imaju 8 puta smanjenu osjetljivost na entekavir. Ugrađivanjem dodatnih promjena ETVr 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. Kod sojeva rezistentnih na lamivudin koji sadrže supstitucije rtL180M i rtM204V u kombinaciji s aminokiselinskom supstitucijom rtA181C opaženo je smanjenje fenotipske osjetljivosti na entekavir za 16 - 122 puta. 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 bolesnika. 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 bolesnika 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 bolesniku inficiranom HBV-om s dekompenziranom bolešću jetre i u kliničkom ispitivanju sa 68 bolesnika istodobno inficiranih HBV-om i HIV-om.

U ispitivanjima u bolesnika 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 bolesnika 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 bolesnici imali kompenziranu bolest jetre). Visoki početni Knodellov indeks nekroze i upale (> 10) bio je povezan s većim histološkim poboljšanjem kod bolesnika 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 bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida. Bez obzira na početne značajke, većina bolesnika pokazala je histološke i virološke odgovore na liječenje.

Iskustvo u bolesnika 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) bolesnika

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

^a bolesnici 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)

Iskustvo u bolesnika refrakternih na lamivudin s kompenziranom bolešću jetre

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u HBeAg pozitivnih bolesnika refrakternih na lamivudin (026), od kojih je 85% bolesnika na početku imalo LVD_r mutacije, bolesnici 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 Ishakovog indeksa fibroze	34%*	16%
Pogoršanje Ishakovog indeksa 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 bolesnici 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 bolesnika) ili ALT < 1,25 puta iznad GGN (u HBeAg negativnih bolesnika). Bolesnici s odgovorom praćeni su još dodatna 24 tjedna bez lijećenja. Bolesnici čiji je terapijski odgovor zadovoljio virološke, ali ne i serološke ili biokemijske kriterije odgovora, nastavili su sa slijepim liječenjem. Bolesnicima koji nisu imali virološki odgovor ponuđeno je alternativno liječenje.

Prethodno nelijećeni analozima nukleozida:

HBeAg pozitivni (ispitivanje 022): kumulativne stope odgovora na lijećenje 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 lijećenje 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 bolesnicima koji su nastavili lijećenje nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 81% od 243 bolesnika lijećenih entekavirom i 39% od 164 bolesnika lijećenih lamivudinom imalo je HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om, dok je normalizacija ALT-a (≤ 1 puta iznad GGN) nastupila u 79% bolesnika lijećenih entekavirom i 68% lijećenih lamivudinom.

HBeAg negativni (ispitivanje 027): lijećenje 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 lijećenje lamivudinom (n = 313) od 77% za HBV DNK < 300 kopija/ml mjereno PCR-om i 84% za normalizaciju ALT-a.

Za 26 bolesnika lijećenih entekavirom i 28 bolesnika lijećenih lamivudinom koji su nastavili lijećenje nakon 52. tjedna (medijan 96 tjedana), 96% bolesnika lijećenih entekavirom i 64% bolesnika lijećenih 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% bolesnika lijećenih entekavirom i 21% bolesnika lijećenih lamivudinom na kraju doziranja.

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

Rezultati biopsije jetre: 57 bolesnika iz ključnih ispitivanja 022 (HBeAg pozitivni) i 027 (HBeAg negativni), koja su se provela u bolesnika prethodno nelijećenih 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 bolesnik u rotacijskom ispitivanju na početku je primao i lamivudin (medijan trajanja 29 tjedana). Od ovih 57 bolesnika, 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 bolesnicima s početnom vrijednošću fibroze ≥ 2 prema Ishakovom indeksu, 25/43 (58%) je imalo smanjenje ≥ 2 boda. Svi (10/10) bolesnici 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 bolesnici imali HBV DNK < 300 kopija/ml, a 49/57 (86%) imalo je serumsku ALT ≤ 1 puta iznad GGN. Svih 57 bolesnika ostalo je pozitivno na HBsAg.

Refrakternost na lamivudin:

HBeAg pozitivni (ispitivanje 026): lijećenje 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 bolesnika koji su nastavili lijećenje 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 ($\approx 5\%$ bolesnika u dobi od > 65 godina).

Ispitivanje radi dugoročnog praćenja

Ispitivanje 080 bilo je randomizirano, opservacijsko, otvoreno ispitivanje faze 4 provedeno kako bi se ocijenili dugoročni rizici liječenja entekavirom (ETV, n=6216) ili drugim standardnim analogima nukleozida za liječenje HBV infekcije (terapije koje nisu sadržavale ETV, n=6162) tijekom razdoblja do 10 godina u ispitanika s kroničnom HBV infekcijom. Glavni klinički ishodi koji su se ocjenjivali u ovom ispitivanju bili su ukupne zloćudne novotvorine (objedinjeni slučajevi hepatocelularnog karcinoma (HCC) i zloćudnih novotvorina osim HCC-a), progresija hepatitisa B povezana s jetrom, zloćudne novotvorine osim HCC-a, HCC i smrtni slučajevi, uključujući one povezane s bolešću jetre. U ovom ispitivanju ETV nije bio povezan s povećanim rizikom od zloćudnih novotvorina u usporedbi s terapijama koje nisu sadržavale ETV, što je ocijenjeno ili na temelju objedinjene mjere ishoda koja je uključivala ukupne zloćudne novotvorine (n=331 za ETV, n=337 za terapije koje nisu sadržavale ETV; HR=0,93 [0,8 1,1]) ili na temelju pojedinačne mjere ishoda koja je uključivala zloćudne novotvorine osim HCC-a (n=95 za ETV, n=81 za terapije koje nisu sadržavale ETV; HR=1,1 [0,82 1,5]). Broj prijavljenih događaja progresije hepatitisa B povezane s jetrom i HCC-a bio je usporediv u skupini koja je primala ETV i u onoj liječenoj terapijama koje nisu sadržavale ETV. U objema je skupinama najčešće prijavljena zloćudna bolest bio HCC, a zatim zloćudne bolesti probavnog sustava.

Posebne populacije

Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre: U ispitivanju 048, 191 bolesnik 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. Bolesnici prethodno ili nisu ili jesu bili liječeni zbog HBV-a (isključujući prethodno liječenje entekavirom, adefovir dipivoksilom ili tenofovir disoproksil fumaratom). Na početku ispitivanja bolesnici su imali srednju vrijednost CTP indeksa od 8,59 bodova i 26% bolesnika 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% bolesnika bilo je HBeAg pozitivno, a 35% bolesnika 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 ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin ($\geq 1 \times$ DGN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin ($\leq 1 \times$ GGN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinsko vrijeme ($\leq 1 \times$ 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 bolesnici 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 bolesnika liječenih entekavirom i 33% (29/89) u bolesnika 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 bolesnicima s LVDr supstitucijama na početku ispitivanja, postotak bolesnika s HBV DNK < 300 kopija/ml bio je 44% bolesnika liječenih entekavirom i 20% liječenih adefovirom u 24. tjednu te 50% liječenih entekavirom i 17% liječenih adefovirom u 48. tjednu.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji su istodobno primali HAART: Ispitivanje 038 uključilo je 67 HBeAg pozitivnih i 1 HBeAg negativnog bolesnika istodobno inficiranih HIV-om. Kod bolesnika 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, bolesnici 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). Bolesnici 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 bolesnika liječenih entekavirom ($-3,65$ naspram povećanju od $0,11 \log_{10}$ kopija/ml). Kod bolesnika kojima je prvobitno dodijeljeno liječenje entekavirom, smanjenje HBV DNK u 48. tjednu bilo je $-4,20 \log_{10}$ kopija/ml, normalizacija ALT-a nastupila je u 37% bolesnika s abnormalnom vrijednošću ALT-a na početku ispitivanja i niti jedan bolesnik nije postigao HBeAg serokonverziju.

Bolesnici istodobno inficirani HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali HAART: Entekavir se nije ispitivao u bolesnika istodobno inficiranih i HIV-om i HBV-om koji nisu istodobno primali učinkovito liječenje protiv HIV-a. Smanjenje HIV RNK prijavljeno je u bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om 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 bolesnik 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 bolesnika 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% bolesnika imalo je HBeAg-negativnu bolest u vrijeme transplantacije. Od 61 bolesnika 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 bolesnika, 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 bolesnika. U svih 61 bolesnika nastupio je nestanak HBsAg nakon transplantacije, dok su 2 od tih bolesnika 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 bolesnika s transplantatom jetre i poznatom sigurnosnom profilu entekavira.

Pedijatrijska populacija: U ispitivanju 189 ispitivale su 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 analogima 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 obilježja i obilježja HBV bolesti bila su usporediva između 2 liječene skupine i u različitim dobnim kohortama. U trenutku uključivanja u ispitivanje, u cijeloj je ispitivanoj populaciji srednja vrijednost HBV DNK bila 8,1 log₁₀ IU/ml, a srednja vrijednost ALT-a 103 U/l. Rezultati za glavne mjere ishoda za djelotvornost u 48. tjednu i 96. tjednu prikazane ispod.

	Entekavir		Placebo*
	48. tjedan	96. tjedan	48. tjedan
n	120	120	60
HBV DNK < 50 IU/ml i HBeAg serokonverzija ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNK < 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 DNK < 50 IU/ml ^a			
Početna vrijednost HBV DNK < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Početna vrijednost HBV DNK ≥ 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. tjedna prešli su na otvoreno liječenje entekavirom tijekom druge godine ispitivanja; stoga su podaci o randomiziranoj usporedbi dostupni samo do 48. tjedna.

Ocjena rezistencije u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima prikupljenima u pedijatrijskih bolesnika s HBeAg pozitivnom kroničnom HBV infekcijom prethodno neliječenih analogima 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. tjednu ili 96. tjednu. Tijekom 2. godine, genotipska rezistencija na entekavir utvrđena je u 2 bolesnika (kumulativna vjerojatnost rezistencije tijekom 2. godine: 1,1%).

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

Do 240. tjedna ispitivanja u bolesnika prethodno neliječenih analogima nukleozida, genotipski dokazane ETVr supstitucije na rtT184, rtS202 ili rtM250 utvrđene su u 3 bolesnika 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 bolesnika prethodno neliječenih analozima nukleozida					
	1. godina	2. godina	3. godina ^a	4. godina ^a	5. godina ^a
Bolesnici liječeni i praćeni zbog rezistencije ^b	663	278	149	121	108
Bolesnici u određenoj godini s:					
- pojavom genotipske ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotipskom ETVr ^c s 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 s virološkim probojem ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

- ^a Rezultati primjene doze entekavira od 1 mg za 147 od 149 bolesnika u 3. godini i sve bolesnike 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 bolesnika u 3. godini i 1 tjedan za 1 od 121 bolesnika u 4. godini u rotacijskom ispitivanju.
- ^b Uključuje bolesnike 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).
- ^c Bolesnici koji također imaju LVDr supstitucije.
- ^d Povećanje od $\geq 1 \log_{10}$ iznad najniže točke HBV DNK mjerene PCR-om, što je bilo potvrđeno uzastopnim mjerenjima ili na kraju određene vremenske točke.

ETVr supstitucije (dodatno na LVDr supstitucije rtM204V/I ± rtL180M) opažene su na početku ispitivanja u izolatima dobivenima od 10/187 (5%) bolesnika 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 bolesnika nastupio je virološki proboj ($\geq 1 \log_{10}$ povećanje iznad najniže točke). Pojava rezistencije na entekavir sve do 240. tjedna u ispitivanjima u bolesnika čija je bolest refrakтерна 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
Bolesnici liječeni i praćeni zbog rezistencije ^b	187	146	80	52	33
Bolesnici u određenoj godini s:					
- pojavom genotipske ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotipskom ETVr ^c s 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 s virološkim probojem ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

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

^b Uključuje bolesnike 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).

^c Bolesnici koji također imaju LVDr supstitucije.

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

^e ETVr u bilo kojoj godini, virološki proboj u određenoj godini.

Od bolesnika 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 bolesnika 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, bolesnici 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]).

Analiza objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja faze 2 i 3: U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji na entekavir iz 17 kliničkih ispitivanja faze 2 i 3, koja je provedena nakon stavljanja lijeka u promet, u 5 od 1461 ispitanika je tijekom liječenja entekavirom utvrđena pojava supstitucije rtA181C povezane s rezistencijom na entekavir. Ta je supstitucija bila opažena samo u prisutnosti supstitucija rtL180M plus rtM204V povezanih s rezistencijom na lamivudin.

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 urinom, 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 hranim ne smatraju se klinički značajnim u bolesnika prethodno

neliječenih analozima nukleozida, ali mogle bi utjecati na djelotvornost u bolesnika refrakternih na lamivudin (vidjeti dio 4.2).

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

Biotransformacija: Entekavir nije supstrat, inhibitor niti induktor enzimskog sustava CYP450. Nakon primjene ^{14}C -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 urinu 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 bieksponecijalni 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 funkcije jetre: Farmakokinetički parametri u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre bili su slični onima u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Oštećenje funkcije 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 bolesnika (bez kronične infekcije hepatitisom B) prikazana je u sljedećoj tablici:

	Klirens kreatinina na početku ispitivanja (ml/min)					
	Neoštećen > 80 (n = 6)	Blago > 50; ≤ 80 (n = 6)	Umjere no 30-50 (n = 6)	Teško 20-< 30 (n = 6)	Teško, liječeni hemodijali zom (n = 6)	Teško, liječeni KAPD- om (n = 4)
C_{\max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	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 zdravim ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Poremećena funkcija bubrega pridonijela je povećanju izloženosti entekaviru u ovih bolesnika (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 mladim 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 bolesnika 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 bjelačke 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 HBeAg pozitivna pedijatrijska ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni analogima nukleozida i koji su bili u dobi od 2 do < 18 godina i imali kompenziranu bolest jetre. Izloženost entekaviru u ispitanika koji nisu bili liječeni analogima 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 sustavu, 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 veće 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 koja su bile ≥ 26 puta veće od onih u ljudi. Testikularne promjene nisu se pronašle u ispitivanju na majmunima u trajanju od 1 godine.

U gravidnih ženki štakora i kunića kojima se primjenjivao entekavir, razine bez embriotoksičnih i za majku toksičnih učinaka odgovarale su izloženostima koje su bile ≥ 21 puta veće 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 gravidnim ženkama štakora u laktaciji u dozi od 10 mg/kg dokazala se i izloženost fetusa entekaviru i izlučivanje entekavira u mlijeko. U mladim 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 većima 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 veće nego u ljudi kod doze od 0,5 mg i ≥ 2 puta veće 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 jetre 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

Jezgra tablete:

kalcijev karbonat
škrob, preželatinizirani
karmelozanatrij
polisaharidi soje
hidrat limunske kiseline
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete:

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
polisorbata 80

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Bočicu upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija sadrži:

- 30 × 1 filmom obloženu tabletu; 3 blistera s 10 × 1 filmom obloženom tabletom, svaka u Al/Al perforiranim blisterima s jediničnim dozama, ili
- 90 × 1 filmom obloženu tabletu; 9 blistera s 10 × 1 filmom obloženom tabletom, svaka u Al/Al perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sadrži spremnik silika-gela s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 30 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži jednu bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

Pakiranje u boci: EU/1/17/1211/001

Blister pakiranja: EU/1/17/1211/002

EU/1/17/1211/003

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

Pakiranje u boci: EU/1/17/1211/004

Blister pakiranja: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST VANJSKE KUTIJE (ZA BOCU I BLISTERE)

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 0,5 mg entekavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži polisaharide soje. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Blister pakiranje:

30 x 1 filmom obložena tableta

90 x 1 filmom obložena tableta

Pakiranje u boci:

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pakiranje u boci:

Bočicu upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pakiranje u boci:	EU/1/17/1211/001	30 filmom obloženih tableta
Blister pakiranje:	EU/1/17/1211/002	30 x 1 filmom obložena tableta
	EU/1/17/1211/003	90 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entekavir Accord 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NALJEPNICE NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 0,5 mg entekavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži polisaharide soje. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Bočicu upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1211/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI/AL-AL BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 0,5 mg tablete
entekavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST VANJSKE KUTIJE (ZA BOCU I BLISTERE)

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 1 mg entekavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži polisaharide soje. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Blister pakiranje:

30 x 1 filmom obložena tableta

90 x 1 filmom obložena tableta

Pakiranje u boci:

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Pakiranje u boci:

Bočicu upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pakiranje u boci:	EU/1/17/1211/004	30 filmom obloženih tableta
Blister pakiranje:	EU/1/17/1211/005	30 x 1 filmom obložena tableta
	EU/1/17/1211/006	90 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entekavir Accord 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NALJEPNICE NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete
entekavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 1 mg entekavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži polisaharide soje. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Bočicu upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1211/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI/AL-AL BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Entekavir Accord 1 mg tablete
entekavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

entekavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Entekavir Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entekavir Accord
3. Kako uzimati Entekavir Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Entekavir Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Entekavir Accord i za što se koristi

Entekavir Accord tablete su antivirusni lijek, koji se primjenjuje za liječenje kronične (dugotrajne) infekcije virusom hepatitisa B (HBV) u odraslih. Entekavir Accord se može primjenjivati u osoba koje imaju oštećenu jetru, ali ona još ispravno radi (kompenzirana bolest jetre) i u osoba koje imaju oštećenu jetru i ona ne radi ispravno (dekompenzirana bolest jetre).

Entekavir Accord tablete primjenjuju se i za liječenje kronične (dugotrajne) HBV infekcije u djece i adolescenata u dobi od 2 godine do manje od 18 godina. Entekavir Accord se može primijeniti u djece čija je jetra oštećena, ali još uvijek ispravno radi (kompenzirana bolest jetre)

Infekcija virusom hepatitisa B može dovesti do oštećenja jetre. Entekavir Accord smanjuje količinu virusa u Vašem tijelu i poboljšava stanje jetre.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Entekavir Accord

Nemojte uzimati Entekavir Accord

- **ako ste alergični (preosjetljivi)** na entekavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Entekavir Accord

- **ako ste ikad prije imali tegobe s bubrezima**, recite to svom liječniku. To je važno zato što se Entekavir Accord uklanja iz tijela putem bubrega i možda će Vam trebati prilagoditi dozu ili raspored doziranja.
- **nemojte prestati uzimati Entekavir Accord ako Vam to nije savjetovao liječnik**, budući da Vam se hepatitis može pogoršati nakon prestanka liječenja. Nakon prestanka liječenja lijekom Entekavir Accord, liječnik će Vas tijekom nekoliko mjeseci nastaviti pratiti i raditi krvne pretrage.

- **upitajte liječnika radi li Vam jetra ispravno** i, ukoliko to nije slučaj, kako bi to moglo utjecati na Vaše liječenje lijekom Entekavir Accord.
- **Ako ste također zaraženi HIV-om** (virus humane imunodeficijencije) obavezno o tome obavijestite liječnika. Ne smijete uzimati Entekavir Accord za liječenje infekcije hepatitisom B ako u isto vrijeme ne uzimate lijekove protiv HIV-a, jer to može smanjiti učinkovitost budućeg liječenja protiv HIV-a. Entekavir Accord neće kontrolirati Vašu HIV infekciju.
- **uzimanje lijeka Entekavir Accord neće spriječiti prijenos infekcije virusom hepatitisa B (HBV) na druge osobe** putem spolnog kontakta ili tjelesnih tekućina (uključujući kontaminiranu krv). Stoga je važno da primijenite odgovarajuće mjere opreza kako biste spriječili zaražavanje drugih osoba HBV-om. Postoji cjepivo koje može zaštititi osobe u kojih postoji rizik od zaraze HBV-om.
- **Entekavir Accord pripada klasi lijekova koji mogu prouzročiti laktacidozu** (suvišak mliječne kiseline u krvi) i povećanje jetre. Simptomi poput mučnine, povraćanja i bolova u želucu mogu biti znakovi razvoja laktacidoze. Ova rijetka, ali ozbiljna nuspojava može u nekim slučajevima imati smrtni ishod. Laktacidoza češće nastaje u žena, osobito ako su vrlo pretile. Liječnik će Vas redovito pratiti dok primete Entekavir Accord.
- **Ako ste prethodno liječeni zbog kroničnog hepatitisa B**, molimo da o tome obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Entekavir Accord se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i Entekavir Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Entekavir Accord s hranom i pićem

U većini slučajeva možete uzimati Entekavir Accord s hranom ili bez nje. Međutim, ako ste se prethodno liječili lijekovima koji sadrže lamivudin kao djelatnu tvar, trebali biste uzeti u obzir sljedeće. Ako su Vas prebacili na Entekavir Accord zato što liječenje lamivudinom nije bilo uspješno, morate uzimati Entekavir Accord na prazan želudac jednom dnevno. Ako je bolest jetre jako uznapredovala, i liječnik će Vas upozoriti na to da uzimate Entekavir Accord na prazan želudac. Prazan želudac znači najmanje 2 sata nakon obroka i najmanje 2 sata prije sljedećeg obroka. Djeca i adolescenti (u dobi od 2 do manje od 18 godina) mogu uzimati Entekavir Accord s hranom ili bez nje.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obavijestite liječnika ako ste trudni ili planirate trudnoću. Nije se dokazala sigurnost lijeka Entekavir Accord tijekom trudnoće. Entekavir Accord ne smijete uzimati tijekom trudnoće osim ako to nije izričita uputa liječnika. Važno je da žene u reproduktivnoj dobi koje se liječe lijekom Entekavir Accord koriste učinkovitu metodu kontracepcije, kako bi se izbjegla trudnoća.

Ne smijete dojitij tijekom liječenja lijekom Entekavir Accord. Ako dojite, obavijestite o tome svog liječnika. Nije poznato izlučuje li se entekavir, djelatna tvar u lijeku Entekavir Accord, u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Omaglica, umor (iscrpljenost) i pospanost (izrazita pospanost) česte su nuspojave koje mogu narušiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako ste zbog toga zabrinuti, potražite savjet liječnika.

Entekavir Accord sadrži polisaharide soje i natrij

Ovaj lijek sadrži polisaharide soje. Ako ste alergični na soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Entekavir Accord

Ne moraju svi bolesnici uzimati istu dozu lijeka Entekavir Accord.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za odrasle je preporučena doza 0,5 mg ili 1 mg jednom dnevno kroz usta.

Vaša će doza ovisiti o:

- tome jeste li se prije liječili zbog HBV-infekcije i koje ste lijekove primali.
- tome imate li tegobe s bubrežima. Liječnik Vam može propisati nižu dozu ili savjetovati da je uzimate rjeđe od jednom na dan.
- stanju Vaše jetre.

Za djecu i adolescente (od 2 do manje od 18 godina) dostupne su Entekavir Accord 0,5 mg tablete ili može biti dostupna oralna otopina entekavira.

Liječnik Vašeg djeteta odredit će pravu dozu na temelju tjelesne težine djeteta. Djeca tjelesne težine od najmanje 32,6 kg mogu uzimati tabletu od 0,5 mg ili može biti dostupna oralna otopina entekavira. Za bolesnike tjelesne težine od 10 do 32,5 kg preporučuje se oralna otopina entekavira. Doza se uvijek uzima jednom dnevno kroz usta. Nema preporuka za doziranje entekavirau djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Liječnik će Vam reći koja je doza prikladna za Vas. Uvijek uzimajte dozu koju je preporučio liječnik kako biste bili potpuno sigurni u potpuni učinak lijeka i smanjili razvoj otpornosti na liječenje. Uzimajte Entekavir Accord onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik. Liječnik će Vas obavijestiti trebate li i kada prekinuti liječenje.

Neki bolesnici moraju uzimati Entekavir Accord na prazan želudac (pogledajte pod **Entekavir Accord s hranom i pićem u dijelu 2**). Ako Vam liječnik da uputu da uzimate Entekavir Accord na prazan želudac, to znači da ga morate uzeti najmanje 2 sata nakon obroka i najmanje 2 sata prije sljedećeg obroka.

Entekavir Accord dostupan je samo u obliku filmom obloženih tableta od 0,5 i 1 mg. Bolesnicima koji ne mogu progutati tablete ili kojima se preporučuje smanjenje doze mogu biti dostupne drugi lijekovi koji sadrže entekavir u prikladnijim formulacijama.

Ako uzmete više lijeka Entekavir Accord nego što ste trebali

Odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Entekavir Accord

Važno je da ne propustite niti jednu dozu. Ako propustite dozu lijeka Entekavir Accord, uzmite je čim prije, a onda sljedeću dozu uzmite prema rasporedu u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti dozu koju ste propustili. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte prestati uzimati Entekavir Accord bez savjeta liječnika

Neke osobe dobiju vrlo ozbiljne simptome hepatitisa kad prestanu uzimati Entekavir Accord. Odmah obavijestite svog liječnika o svim promjenama u simptomima koje primijetite nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Bolesnici koji se liječe lijekom Entekavir Accord prijavili su sljedeće nuspojave:

Odrasli

- često (u najmanje 1 na 100 bolesnika): glavobolja, nesanica (nemogućnost spavanja), iscrpljenost (izraziti umor), omaglica, izrazita pospanost (pospanost), povraćanje, proljev, mučnina, dispepsija (probavne smetnje) i povišena razina jetrenih enzima u krvi.
- manje često (u najmanje 1 na 1000 bolesnika): osip, ispadanje kose.
- rijetko (u najmanje 1 na 10 000 bolesnika): teška alergijska reakcija.

Djeca i adolescenti

Nuspojave koje su zabilježene u djece i adolescenata su slične onima zabilježenima u odraslih osoba kao što je opisano iznad sa sljedećom razlikom: Vrlo često (u najmanje 1 na 10 bolesnika): niska razina neutrofila (jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su značajne u borbi protiv infekcije).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Entekavir Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci, blisteru ili kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Bočicu upotrijebiti u roku od 90 dana nakon otvaranja.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Entekavir Accord sadrži

Djelatna tvar je entekavir.

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 0,5 mg entekavira.

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži entekavir hidrat ekvivalentan 1 mg entekavira.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: kalcijev karbonat, preželatinizirani škrob, karmelozanatrij, polisaharidi soje, hidrat limunske kiseline, natrijev stearilfumarat.

Ovojnica tablete:

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete

hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, polisorbit 80

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete

hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, željezov oksid, crveni (E172)

Pogledajte dio 2 „Entekavir Accord sadrži polisaharide soje i natrij“.

Kako Entekavir Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Entekavir Accord 0,5 mg filmom obložene tablete: bijele do bjelkaste bikonveksne filmom obložene tablete trokutastog oblika s utisnutom oznakom „J“ na jednoj strani i „110“ na drugoj strani.

Entekavir Accord 1 mg filmom obložene tablete: ružičaste bikonveksne filmom obložene tablete trokutastog oblika s utisnutom oznakom „J“ na jednoj strani i „111“ na drugoj strani.

Entekavir Accord se isporučuje u kutijama koje sadrže 30 x 1 ili 90 x 1 filmom obloženu tabletu (u blisterima s jediničnim dozama) i u bocama koje sadrže 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španjolska

Proizvođač:

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Accord Healthcare Limited, UK

Telefon: 0044 208 863 1427

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>