

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 0,5 mg filmtabletta
Baraclude 1 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Baraclude 0,5 mg filmtabletta
0,5 mg entekavir (monohidrát formájában) tablettánként.

Baraclude 1 mg filmtabletta
1 mg entekavir (monohidrát formájában) tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

A 0,5 mg-os filmtabletta 120,5 mg laktózt tartalmaz.
Az 1 mg-os filmtabletta 241 mg laktózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Baraclude 0,5 mg filmtabletta
Fehér, ill. csaknem fehér és háromszög alakú, egyik oldalán „BMS” jelzéssel, a másikon „1611” mélynyomással ellátott tabletta.

Baraclude 1 mg filmtabletta
Rózsaszín és háromszög alakú, egyik oldalán „BMS” jelzéssel, a másikon „1612” mélynyomással ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Baraclude krónikus, hepatitis B vírus (HBV) okozta fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- kompenzált májbetegség esetén, amennyiben az aktív vírus replikációja, folyamatosan magas alanin-aminotranszferáz (SGPT (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis áll fenn.
- dekompenzált májbetegség esetén (lásd 4.4 pont).

Ez a javallat kompenzált és dekompenzált májbetegség esetén egyaránt, a nukleozid-terápia szempontjából naiv (azaz ilyen kezelésben még nem részesült), HBeAg pozitív, HBeAg negatív HBV-fertőzött betegek klinikai vizsgálati adatain alapul. A lamivudinra refrakter HBV fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontokat.

A Baraclude javallott még a nukleozid-terápia szempontjából naiv, 2 - <18 éves, kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekek és serdülők krónikus HBV-fertőzésének kezelésére, igazolt aktív virális replikáció és tartósan emelkedett szérumszintű SGPT (ALAT)-szint esetén, vagy szövettanilag igazolt közepesen súlyos vagy súlyos gyulladás és/vagy fibrosis esetén. A gyermekek és serdülők kezelésének elkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a krónikus hepatitis B fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Kompenzált májbetegség

Nukleozid terápia naiv betegek: az ajánlott adag felnőtteknél 0,5 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

Lamivudin-refrakter betegek (pl. viraemia a lamivudin-kezelés alatt, vagy lamivudin-rezisztencia [LVDr, közönséges nevén YMDD] mutációk jelenléte) (lásd 4.4 és 5.1 pont): az ajánlott dózis felnőtteknél 1 mg naponta egyszer melyet éhgyomorra kell bevenni (legalább 2 órával étkezés előtt és legalább 2 órával étkezés után), (lásd 5.2 pont). LVDr mutációk jelenléte esetén az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy az entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális hatóanyag kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir monoterápiával szemben (lásd 4.4 pont).

Dekompenzált májbetegség

Az ajánlott dózis dekompenzált májbetegségben szenvedő felnőttek esetén 1 mg naponta egyszer, melyet éhgyomorra kell bevenni (legalább 2 órával étkezés előtt és legalább 2 órával étkezés után), (lásd 5.2 pont). Hepatitis B fertőzésben szenvedő lamivudin-refrakter betegek esetén lásd a 4.4 és 5.1 pontokat.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakításakor az alábbiakat kell figyelembe venni:

- HBeAg pozitív felnőtt betegeknek a kezelést legalább a HBe seroconversio elérését követő 12 hónapig (HBeAg vesztes és HBV DNA vesztes, anti-HBe detektálása, legalább 3 - 6 hónap elteltével egymást követően mért két szérum mintában) vagy a HBs seroconversio bekövetkeztéig vagy a hatásosság megszűntéig kell folytatni (lásd 4.4 pont).
- HBeAg negatív felnőtt betegeknek a kezelést legalább a HBs seroconversio bekövetkeztéig vagy a hatásosság egyértelmű megszűnéséig kell folytatni. Tartós, 2 évnél hosszabb kezelés során rendszeresen mérlegelni kell, hogy a választott terápia folytatása megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy cirrhotikus betegeknek nem javasolt a kezelés megszakítása.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és serdülőknek a megfelelő adagoláshoz a Baraclude belsőleges oldat vagy a Baraclude 0,5 mg filmtabletta áll rendelkezésre.

A gyermekgyógyászati betegek kezeléséről hozott döntésnek az adott beteg szükségleteinek gondos mérlegelésén kell alapulnia, és tekintetbe kell venni az aktuális gyermekgyógyászati kezelési irányelveket, beleértve a kiindulási szövetten vizsgálat értékelését. A folyamatos kezeléssel elért hosszan tartó virológiai szuppresszió előnyeit mérlegelni kell a tartós kezelés kockázataival szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B vírus megjelenését is.

A HBeAg-pozitív krónikus hepatitis B fertőzés miatti kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek a szérum SGPT (ALAT)-szintnek legalább 6 hónapig, és a HBeAg-negatív betegségben szenvedő betegeknek legalább 12 hónapig emelkedettnek kell lennie a kezelés előtt.

Azoknak a gyermekgyógyászati betegeknek, akiknek a testtömege legalább 32,6 kg, naponta egyszer egy 0,5 mg-os tablettát vagy 10 ml (0,5 mg) belsőleges oldatot kell adni, étellel vagy attól függetlenül.

A 32,6 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél belsőleges oldatot kell alkalmazni.

A kezelés időtartama gyermekeknél és serdülőknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A jelenleg érvényben lévő gyermekgyógyászati szakmai irányelveknek megfelelően a kezelés abbahagyása mérlegelhető az alábbiak szerint:

- A HBeAg-pozitív gyermekgyógyászati betegeknél a nem kimutatható HBV DNS és a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg eltűnése és az anti-HBe kimutatása két, egymást követő, legalább 3-6 hónap különbséggel vett szérummintából) elérése után legalább 12 hónapig, vagy a HBs szerokonverzióig, illetve a hatásosság megszűnéséig kell adni. A kezelés befejezése után a szérum SGPT (ALAT)- és a HBV DNS-szintet rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).
- A HBeAg-negatív gyermekgyógyászati betegeknél a kezelést a HBs szerokonverzióig, illetve a hatásosság bizonyított megszűnéséig kell folytatni.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem történtek farmakokinetikai vizsgálatok.

Idősek: nincs szükség az életkor miatt adagmódosításra. A beteg vesefunkciójától függően kell a dózist módosítani (lásd az adagolási javaslatot vesekárosodás esetén és az 5.2 pontot).

Nem és rassz: sem a nem, sem a rassz nem befolyásolja az adagolást.

Vesekárosodás: az entekavir clearance-e a kreatinin-clearance csökkenésével arányosan csökken (lásd 5.2 pont). Dózismódosítás javallott azoknál a betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e < 50 ml/min, beleértve a hemodializált és a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) kezelés alatt álló betegeket. A Baraclude belsőleges oldat napi adagjának csökkentése javasolt, az alábbi táblázatban részletezettek alapján. A táblázatból az is látható, hogy alternatívaként, ha a belsőleges oldat nem áll rendelkezésre, az adag módosítása lehetséges az adagok között eltelt időintervallum emelésével. A javasolt adagmódosítások korlátozott számú adat extrapolációján alapulnak, és a biztonságosságukat, valamint hatékonyságukat klinikailag nem értékelték. Ennek következtében a virológiai választ gondosan ellenőrizni kell.

Kreatinin-clearance (ml/min)	Baraclude adagolása*	
	Nukleozid terápia naiv betegek	Lamivudin-refrakter betegek vagy dekompenzált májbetegség esetén
≥ 50	0,5 mg naponta egyszer	1 mg naponta egyszer
30 - 49	0,25 mg naponta egyszer* vagy 0,5 mg 48 óránként	0,5 mg naponta egyszer
10 - 29	0,15 mg naponta egyszer* vagy 0,5 mg 72 óránként	0,3 mg naponta egyszer* vagy 0,5 mg 48 óránként
< 10 Hemodialízis vagy CAPD**	0,05 mg naponta egyszer* vagy 0,5 mg 5-7 naponként	0,1 mg naponta egyszer* vagy 0,5 mg 72 óránként

* 0,5 mg-nál kisebb adagolás esetén Baraclude belsőleges oldat javallott.

** a hemodialízis napján, az entekavirt a haemodialízis után beadva.

Májkárosodás: nincs szükség adagmódosításra májkárosodásban szenvedő betegek esetén.

Az alkalmazás módja

A Baraclude-ot szájon át kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás: az adagolás beállítása szükséges vesekárosodott betegek esetében (lásd 4.2 pont). A javasolt adagmódosítások korlátozott számú adat extrapolációján alapulnak, és a biztonságosságukat, valamint hatékonyságukat klinikailag nem értékelték. Ennek következtében a virológiai választ gondosan ellenőrizni kell.

Hepatitis fellángolása: krónikus hepatitis B esetén gyakoriak a szérum SGPT (ALAT) átmeneti emelkedésével jellemezhető spontán fellángolások. Az antivirális terápia megkezdését követően néhány betegben a szérum SGPT (ALAT) emelkedése fordulhat elő, a szérum HBV DNS szintek egyidejű csökkenésével (lásd 4.8 pont). Az entekavirral kezelt betegek között a kezelés alatti exacerbatiók átlagosan 4 - 5 hét elteltével léptek fel. Kompenzált májbetegségben szenvedőknél ezek a szérum SGPT (ALAT) emelkedések általában nem jártak együtt a szérum bilirubin koncentrációk emelkedésével vagy decompensatio hepatis kialakulásával. Előrehaladott májbetegségben szenvedő vagy májcirrhosisos betegeknek hepatitis fellángolását követően nagyobb a veszélye a decompensatio hepatis kialakulásának, ezért szoros megfigyelés szükséges a terápia ideje alatt.

Hepatitis akut exacerbatióját jelentették olyan betegek esetében is, akik félbeszakították a hepatitis B kezelést (lásd 4.2 pont). A kezelést követő fellángolások általában a HBV DNS emelkedéssel hozhatók összefüggésbe, és a többségük önszabályozó mechanizmus révén megszűnik. Azonban súlyos, akár fatális kimenetelű exacerbatiókról is beszámoltak.

Az entekavirral kezelt, nukleozid terápia naiv betegek között a kezelés utáni exacerbatiók átlagosan 23 - 24 hét elteltével léptek fel, és többnyire HBeAg negatív betegeken számoltak be róluk (lásd 4.8 pont). A májfunkciót a hepatitis B kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig rendszeres időközönként ismételt klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőrizni. Ha szükséges, újra kell indítani a hepatitis B terápiát.

Dekompenzált májbeteg: a súlyos hepatikus nemkívánatos események nagyobb arányban fordultak elő (tekintet nélkül az okozati összefüggésre) a dekompenzált májbetegségben szenvedőknél, különösen Child-Turcotte-Pugh (CTP) C stádiumú betegeknek, mint a kompenzált májfunkciójú betegeknek. Ezen kívül a dekompenzált májbetegnek magasabb lehet a tejsavas acidosis és olyan speciális, renális nemkívánatos események kockázata, mint a hepatorenalis szindróma. Ezért ebben a betegcsoportban a klinikai és laboratóriumi paramétereket gondosan ellenőrizni kell (lásd még 4.8 és 5.1 pont).

Tejsavas acidosis és súlyos steatosissal járó hepatomegalia: nukleozid analógok alkalmazásakor (hypoxaemia hiányában) tejsavas acidosis előfordulását jelentették, amely néha fatális kimenetelű is lehet, és általában súlyos hepatomegáliával és máj steatosissal jár együtt. Mivel az entekavir is nukleozid analóg, ez a veszély nem zárható ki. A nukleozid analógokkal történő kezelést fel kell függeszteni gyorsan emelkedő aminoszén-szintek, progresszív hepatomegalia vagy ismeretlen eredetű metabolikus/tejsavas acidosis felléptekor. Benignus emésztési tünetek, mint például hányinger, hányás és hasi fájdalom a tejsavas acidosis kialakulására utalhatnak. A súlyos, néha fatális kimenetelű esetekhez pancreatitis, májelégtelenség/máj steatosis, veseelégtelenség és magas szérum tejsav szintek társultak. Fokozott óvatossággal kell eljárni nukleozid analógok felírásakor a hepatomegáliában, hepatitisben szenvedő vagy ismert májbetegség kialakulása veszélyének kitett betegek (különösen elhízott nők) esetén. Ezen betegek állapotát szigorúan ellenőrizni kell.

Annak érdekében, hogy elkülöníthető legyen a kezelés eredményeként kialakuló és a tejsavas acidosis összefüggésbe hozható aminoszén emelkedés, az orvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy az SGPT (ALAT) változások a krónikus hepatitis B egyéb laboratóriumi paramétereinek javulásával járnak-e együtt.

Rezisztencia és specifikus figyelmeztetés a lamivudin-refrakter betegek esetében: a HBV polimerázon létrejött olyan mutációk melyek a lamivudin-rezisztencia szubsztitúciókat kódolják, másodlagos szubsztitúciók jelentkezéséhez vezethetnek, magukba foglalva az entekavirral összefüggő rezisztenciát (ETVr). A lamivudin-refrakter betegek kis százalékában az rtT184, rtS202 és rtM250 reziduumokon ETVr szubsztitúciók voltak jelen a kezelés kezdetekor. Lamivudin-rezisztens HBV-vel fertőzött betegek esetében nagyobb kockázattal alakul ki következményes entekavir-rezisztencia, mint a lamivudin-rezisztencia nélküli betegeknél. A lamivudin-refrakter vizsgálatokban a genotípusos lamivudin-rezisztencia felbukkanásának kumulatív valószínűsége 1, 2, 3, 4 és 5 éves kezelés után 6%, 15%, 36%, 47% illetve 51% volt. A lamivudin-refrakter populációban a virológiai választ sűrűn kell ellenőrizni és megfelelő rezisztencia tesztet kell végezni. Huszonnégy (24) hetes entekavir-kezelés után a szuboptimális virológiai válasszal rendelkező betegek kezelésének módosítása megfontolandó (lásd 4.5 és 5.1 pont). A terápia megkezdésekor azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében lamivudin-rezisztens HBV fertőzés szerepel, az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy az entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir monoterápiával szemben.

Előzetesen fennálló lamivudin-rezisztens HBV fertőzés esetén a májbetegség súlyosságától függetlenül nő a későbbi entekavir-rezisztencia kockázata. Dekompenzált májbeteggek esetén a virológiai áttérés a májat érintő alapbetegség súlyos klinikai szövődményeivel járhat. Ezért dekompenzált májbetegségben és lamivudin-rezisztens HBV fertőzésben egyaránt szenvedő betegeknél inkább az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir-monoterápiával szemben.

Gyermekek és serdülők: alacsonyabb arányú virológiai választ (HBV DNS < 50 NE/ml) figyeltek meg az olyan gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek a kiindulási HBV DNS-értéke $\geq 8,0 \log_{10}$ NE/ml (lásd 5.1 pont). Az entekavir csak akkor alkalmazható ezeknél a betegeknél, ha a potenciális előny és a gyermeket érintő potenciális kockázat aránya ezt indokoltá teszi (pl. rezisztencia). Mivel a gyermekgyógyászati betegek egy részénél a krónikus aktív hepatitis B hosszan vagy akár egész életen át tartó kezelésére lehet szükség, mérlegelni kell az entekavir jövőbeni terápiás lehetőségekre gyakorolt hatását.

Májtranszplantáción átesett betegek: a vesefunkciót gondosan ellenőrizni kell az entekavir terápia megkezdése előtt és alatt azokon a májtranszplantáción átesett betegeken, akik ciklosporin vagy takrolimusz kezelésben részesülnek (lásd 5.2 pont).

Hepatitis C vagy D társfertőzés: nincs adat az entekavir hatásosságára nézve olyan betegeken, akik hepatitis C vagy D társfertőzésben is szenvednek.

Humán Immundeficiencia vírus (HIV)/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal nem részesülnek antiretrovirális terápiában: az entekavirt nem értékelték azon HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak hatékony HIV-kezelést. HIV-rezisztencia keletkezését figyeltek meg olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik krónikus hepatitis B infekció ellen entekavir kezelésben részesültek, és nem kaptak HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy - Magas Aktivitású Antiretrovirális Terápia) kezelést (lásd 5.1 pont). Ezért az entekavir-kezelést nem lehet alkalmazni azoknál a HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik nem kapnak HAART-kezelést. Az entekavirt nem vizsgálták HIV-infekció kezelésére, ezért erre nem ajánlott.

HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal antiretrovirális terápiában részesülnek: az entekavirt 68 HIV/HBV társfertőzésben szenvedő, lamivudint tartalmazó HAART-kezelésben részesülő felnőttél vizsgálták (lásd 5.1 pont). Nincs adat az entekavir hatásosságára nézve HBeAg-negatív betegeken akik HIV társfertőzésben szenvednek. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre HIV fertőzött betegek esetében, akiknek alacsony CD4 sejtszámuk van (< 200 sejt/mm³).

Általános megjegyzés: fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy nem bizonyított, hogy az entekavir-kezelés csökkentené a HBV transzmissziójának kockázatát, ezért megfelelő óvintézkedéseket kell alkalmaznia.

Laktóz: a gyógyszer 0,5 mg napi adagban 120,5 mg laktózt tartalmaz, illetve 1 mg napi adagban 241 mg laktózt tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A laktóz-mentes Baraclude belsőleges oldat az ilyen egyének számára rendelkezésre áll.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az entekavir döntően a vesén keresztül eliminálódik (lásd 5.2 pont), a vesefunkciót csökkentő vagy a tubulusokon keresztül ugyancsak aktívan szekretálódó gyógyszerekkel való együttadása emelheti mind az entekavir, mind a másik gyógyszer szérum koncentrációját. A lamivudin, az adefovir-dipivoxil és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kivételével nem vizsgálták az entekavirnak más, vese útján kiválasztódó vagy a vesefunkciót befolyásoló gyógyszerrel való együttadását. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások megfigyelése céljából, ha az entekavirt ilyen gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Nem figyeltek meg farmakokinetikai kölcsönhatásokat az entekavirt lamivudinnal, adefovirral illetve tenofovirral együtt adva.

Az entekavir nem szubsztrátja, induktora vagy inhibitora a citokróm P450 (CYP450) enzimeknek (lásd 5.2 pont). Ezért nem valószínű, hogy CYP450 mediált gyógyszerinterakciók előfordulnának entekavir esetében.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők: Mivel nem ismeretes, hogy az entekavir a fejlődő magzatra potenciálisan mennyire veszélyes, a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség: Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az entekavir tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek nagy dózisoknál reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Baraclude-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Nincs adat arra, hogyan befolyásolja az entekavir a HBV transzmisszióját az anyáról az újszülöttre. Ezért megfelelő óvintézkedéseket kell alkalmazni a neonatális HBV átvitel elkerülésére.

Szoptatás: nem ismert, hogy az entekavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok alapján az entekavir kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Baraclude alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység: az entekavirt kapó állatokon végzett toxikológiai vizsgálatok nem mutattak a csökkent fertilitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A szédülés, fáradtság és álmoság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. Biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a leggyakoribb mellékhatások, amelyek összefüggésbe hozhatók az entekavir-kezeléssel: a fejfájás (9%), fáradtság (6%), szédülés (4%) és a hányinger (3%) voltak. Az entekavir terápia során, ill. a terápia abbahagyása után a hepatitis fellángolását jelentették (lásd 4.4 pont és c. A kiválasztott mellékhatások leírása).

b. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követően és 4 olyan klinikai vizsgálatban figyelték meg, amelynek során 1720, krónikus hepatitis B infekcióban és kompenzált májbetegségben szenvedő beteg kettős-vak elrendezésben entekavirt (n = 862) vagy lamivudint kapott legfeljebb 107 héten át (lásd 5.1 pont). Ezekben a vizsgálatokban a napi 0,5 mg entekavir (679, nukleozid terápia naiv, HbeAg-pozitív vagy -negatív beteg, átlagosan 53 hétig tartó kezelése), napi 1 mg entekavir (183, lamivudin-refrakter beteg, átlagosan 69 hétig tartó kezelése), és a lamivudin mellékhatásprofilja a laboratóriumi eltéréseket is beleértve hasonlónak bizonyult.

Az entekavir-kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek szerint csoportosítva kerülnek felsorolásra. A gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	ritka: anaphylaxiás reakció
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	gyakori: álmatlanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: fejfájás, szédülés, aluszékonyság
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: hányás, hasmenés, hányinger, dyspepsia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	gyakori: emelkedett transzaminázszint
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	nem gyakori: kiütés, alopecia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	gyakori: fáradtság

Tejsavas acidosis eseteket is jelentettek gyakran decompensatio hepatissal együtt, ill. más, súlyos kórképeket, gyógyszer-expozíciókat.

48 héten túli kezelés: az entekavir-kezelés – átlagosan 96 hétig történő – folytatása során nem jelentkeztek újabb mellékhatások.

c. Kiválasztott mellékhatások leírása

Laboratóriumi eltérések: Klinikai vizsgálatokban a nukleozid terápia naiv betegek 5%-ánál olyan SGPT (ALAT) emelkedést mértek, amely több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek és a betegek kevesebb, mint 1%-ánál az SGPT (ALAT) emelkedés több mint 2-szerese volt a kiindulási értéknek, ugyanakkor az összbilirubinszint a normálérték felső határának (ULN) több mint 2-szerese volt, és több mint 2-szerese a kiindulási értéknek. A betegek kevesebb mint 1%-ánál az albuminszint kisebb mint 2,5 g/dl, 2%-uknál az amilázszint több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, 11%-uknál a lipáz több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál a vérlemezke-szám 50 000/mm³ alatti volt.

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin-refrakter betegek 4%-ánál olyan SGPT (ALAT) emelkedést mértek, amely több, mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek és a betegek kevesebb mint 1%-ánál az SGPT (ALAT) emelkedése több mint 2-szerese volt a kiindulási értéknek, ugyanakkor az összbilirubinszint a normálérték felső határának több mint 2-szerese volt, és több mint 2-szerese a kiindulási értéknek. A betegek 2%-ánál az amilázszint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, 18%-uknál a lipázszint több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál a vérlemezkeszám $50\,000/\text{mm}^3$ alatti volt.

A kezelés alatti exacerbatiók: a nukleozid terápia naiv betegeken végzett vizsgálatokban az entekavirral kezelt betegek 2%-ánál, a lamivudinnal kezelt betegeknek pedig 4%-ánál észleltek a kezelés során olyan SGPT (ALAT) emelkedést, amely a normálérték felső határának több mint 10-szerese, a kiindulási értéknek pedig több mint 2-szerese volt. Lamivudin-refrakter betegekkel végzett vizsgálatokban az entekavirral kezelt betegek 2%-ánál, a lamivudinnal kezelt betegeknek pedig 11%-ánál észleltek a kezelés során olyan SGPT (ALAT) emelkedést, amely a normálérték felső határának több mint 10-szerese, a kiindulási értéknek pedig több mint 2-szerese volt. Az entekavir terápiában részesülő betegeknél a kezelés során az SGPT (ALAT) emelkedés átlagosan a 4 - 5. hétre alakult ki, majd a kezelés folytatásával általában abbamaradt, és az esetek többségében $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ mértékű vírus szám csökkenés kísérte, amely vagy megelőzte vagy egybeesett az SGPT (ALAT) emelkedéssel. A kezelés ideje alatt javasolt a májfunkció szabályos időközönkénti ellenőrzése.

A kezelés megszakitását követő exacerbatiók: hepatitis akut exacerbációját jelentették olyan betegek esetében, akik megszakították a hepatitis B vírus ellenes kezelést, beleértve az entekavir-kezelésben részesülteket is (lásd 4.4 pont). A nukleozid terápia naiv betegeken végzett vizsgálatokban a nyomonkövetés során az entekavirral kezelt betegek 6%-ában, míg a lamivudinnal kezelt betegek 10%-ában észleltek SGPT (ALAT) emelkedést (a normálérték felső határának több mint 10-szeresét és a referens értéknek [a kiindulási érték minimuma vagy az utolsó adagolást követő mérés értéke] több mint 2-szeresét). Az entekavirral kezelt, nukleozid terápia naiv betegek között az SGPT (ALAT) emelkedés átlagosan a 23 - 24. hétre alakult ki, és az SGPT (ALAT) emelkedés 86%-ban (24/28) a HBeAg negatív betegeken jelentkezett. Lamivudin-refrakter betegeken végzett vizsgálatokban, ahol csak limitált számú betegen történt nyomonkövetés, az entekavirral kezelt betegek 11%-ában, míg a lamivudinnal kezelt betegeknél nem észleltek SGPT (ALAT) emelkedést a nyomonkövetési időszakban.

A klinikai vizsgálatok során csak akkor hagyták abba az entekavir-kezelést, ha a beteg a terápiától elvárható módon reagált. Ha a kezelést a terápiás választól függetlenül szakítják félbe, a kezelést követő SGPT (ALAT) emelkedések magasabbak lehetnek.

d. Gyermekek és serdülők

Az entekavir biztonságossága a 2 - < 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél két, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálaton alapul. Ez egy II. fázisú farmakokinetikai vizsgálat (028-as vizsgálat) és egy III. fázisú vizsgálat (189-es vizsgálat). Ezek a vizsgálatok 195, HBeAg-pozitív, korábban nukleoziddal még nem kezelt beteg 99 hetes medián időtartamú entekavir-kezelésével kapcsolatosan adnak tapasztalatot. Az entekavir-kezelést kapó gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások konzisztensek voltak az entekavirral felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásokkal (lásd a. Biztonságossági profil összefoglalása és 5.1 pont), az alábbi kivétellel gyermekgyógyászati betegeknél:

- nagyon gyakori mellékhatások: neutropenia.

e. Más speciális populációk

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél szerzett tapasztalatok: az entekavir biztonságossági profilját dekompenzált májbetegségeknél egy randomizált, nyílt, összehasonlító vizsgálatban értékelték, amelyben a betegek naponta 1 mg entekavirt ($n = 102$) vagy naponta 10 mg adefovir-dipivoxilt ($n = 89$) kaptak (048. sz. vizsgálat). *A b. A mellékhatások táblázatos felsorolása c.* részben említett mellékhatásokat tekintve egy további mellékhatást [a vér bikarbonátszintjének csökkenését (2%)] figyeltek meg az entekavirral kezelt betegeknél a 48 hét alatt. A vizsgálat folyamán bekövetkezett kumulatív halálozási arány 23% (23/102) volt, a halálozási okok pedig általában a

májjal voltak összefüggésben, ahogy az ebben a betegcsoportban várható. A vizsgálat folyamán előforduló hepatocellularis carcinoma (HCC) kumulatív aránya 12% (12/102) volt. A súlyos nemkívánatos események általában a májjal voltak összefüggésben, és a vizsgálat folyamán észlelt kumulatív gyakoriságuk 69% volt. Azoknál a betegeknek, akiknél magas volt a kiindulási CTP-pontszám, nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok eltérései: az entekavir-kezelést kapott, dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek 48 héten át egy esetben sem fordult elő a normálérték felső határának 10-szeresét és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó SGPT (ALAT)-emelkedés, és a betegek 1%-ánál mértek a kiindulási érték kétszeresét meghaladó SGPT (ALAT)-emelkedést, valamint a normálérték felső határának kétszeresét és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó összbilirubinszintet. A betegek 30%-ánál mértek < 2,5 g/dl alatti albuminszintet, 10%-nál a kiindulási érték háromszorosát meghaladó lipázszintet, 20%-nál pedig < 50 000/mm³ thrombocytaszámot.

Tapasztalatok HIV társfertőzésben szenvedő betegeknek: az entekavir mellékhatás profilja hasonlóan mutatkozott a HBV monoinfekcióban szenvedő betegeken és a limitált számú HIV/HBV társfertőzésben szenvedő, lamivudint tartalmazó HAART (highly active antiretroviral therapy = magas aktivitású antiretrovirális terápia) kezelésben részesülő betegeken vizsgálva (lásd 4.4 pont).

Nem/életkor: nem volt számottevő különbség az entekavir mellékhatás profiljában sem a nemek között (a betegek ≈ 25%-a nő volt a klinikai vizsgálatok során), sem az életkor függvényében (a betegek ≈ 5%-a 65 év feletti volt).

Feltételezett mellékhatások bejelentése: A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az entekavir betegek körében jelentett túladagolásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Egészséges egyéneken, akik legfeljebb 14 napon át naponta maximálisan 20 mg-ot vagy egyszeri maximálisan 40 mg-os dózist kaptak, nem jelentkeztek váratlan mellékhatások. Ha túladagolás fordul elő, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, hogy kialakulnak-e a toxicitás tünetei, és szükség esetén standard szupportív terápiaiban kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok
ATC-kód: J05AF10

Hatásmechanizmus: az entekavir, egy HBV polimeráz ellenes aktivitással rendelkező guanozin nukleozid analóg, foszforiláció révén aktív trifoszfát (TP) formává alakul, amelynek intracelluláris felezési ideje 15 óra. Az entekavir-TP a természetes szubsztrát, a dezoxiguanozin-TP kompetitoraként gátolja a virális polimeráz enzim mindhárom funkcióját: (1) a HBV polimeráz priming-jét, (2) a negatív DNS szál reverz transzkripcióját a pregenom messenger RNS-ről, és (3) a pozitív HBV DNS szál szintézisét. Az entekavir-TP K_i értéke a HBV DNS polimerázra vonatkoztatva 0,0012 μM . Az entekavir-TP a celluláris α , β és δ DNS-polimeráz 18-40 mikromól közötti kinetikai inhibíciós konstanssal (K_i) jellemezhető gyenge inhibitora. Ezenfelül még nagyfokú entekavir expozíció sem okozott a HepG2 sejteken releváns, a γ polimerázra vagy a mitochondriális DNS szintézisre irányuló mellékhatásokat ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antivirális aktivitás: az entekavir 0,004 μM -os koncentrációban gátolja a HBV DNS szintézisét (50%-os csökkenést okozó koncentráció: EC_{50}) vad típusú HBV törzsekkel fertőzött humán HepG2 sejtekben. Az entekavir átlagos EC_{50} értéke a HBV LVDr (rtL180M és rtM204V) típusaival szemben 0,026 μM (0,010 - 0,059 μM között) volt. Adefovir-rezisztens szubsztitúcióval rendelkező rtN236T vagy rtA181V rekombináns vírusok teljes mértékben megtartották érzékenységüket entekavirral szemben.

Az entekavir laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok paneljével szembeni, gátló hatékonyságának egy elemzése különböző sejteket és teszt körülményeket használva, 0,026-tól $> 10 \mu\text{M}$ -ig terjedő EC_{50} értékeket eredményezett. Alacsonyabb EC_{50} -értékeket figyeltek meg, amikor a tesztekben csökkent vírusszinteket használtak. Sejtkultúrában az entekavir az M184I szubsztituens szelektálódását eredményezte mikromoláris koncentrációkban, ami megerősíti a gátló aktivitást a magas entekavir-koncentrációknál. Az M184V szubsztituenset tartalmazó HIV variánsoknál az entekavirral szembeni csökkent érzékenységet tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

HBV kombinációs vizsgálatokban a sejtkultúrában, széles koncentrációtartományon belül az abakavir, a didanozin, a lamivudin, a sztavudin, a tenofovir vagy a zidovudin nem antagonizálták az entekavir anti-HBV aktivitását. HIV antivirális vizsgálatokban az entekavir mikromoláris koncentrációknál nem antagonizálta a fenti hat nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) vagy emtricitabin anti-HIV aktivitását a sejtkultúrában.

Rezisztencia sejtkultúrában: a reverz transzkriptázban rtM204V és rtL180M szubsztituenseket tartalmazó vad típusú HBV, LVDr vírusok entekavir iránti érzékenysége a 8-ad részére csökkent. Egyéb, entekavir-rezisztenciát (ETVr-t) okozó aminosav változások inkorporációja, mint az rtT184, rtS202 vagy rtM250, csökkenti az entekavir iránti érzékenységet a sejtkultúrában. A klinikai izolátumokon megfigyelt szubsztitúciók (rtT184A, C, F, G, I, L, M vagy S; rtS202 C, G vagy I; és/vagy rtM250I, L vagy V) tovább csökkentették az entekavir iránti érzékenységet, a vad típusú vírusok érzékenységének 16-od - 741-ed részére. Az rtA181C aminosav szubsztitúciót az rtL180M és az rtM204V szubsztitúciókkal kombinációban tartalmazó lamivudin-rezisztens törzsek az entekavir iránti fenotípusos érzékenységet 16-od - 122-ed részére csökkentették. Az ETVr-t okozó szubsztitúciók az rtT184, rtS202 és rtM250 reziduumokban csak mérsékelt hatást fejtettek ki az entekavir iránti érzékenységre és több mint 1000 beteg mintáinak vizsgálata alapján a lamivudin-rezisztenciát (LVDr-t) okozó szubsztitúciók hiányában ezt nem figyelték meg. A rezisztencia oka a módosult HBV reverz transzkriptázhoz történő csökkent inhibitor kötődés, és a rezisztens HBV csökkent replikációs kapacitást mutat a sejtkultúrában.

Klinikai tapasztalatok: az entekavir terápiás előnyeit szövettani, virológiai, biokémiai és szerológiai reakciók alapján, 48 hetes, 1633 krónikus hepatitis B fertőzésben és dekompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegen, bizonyított virális replikáció esetén végzett aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokat követően határozták meg. Ezen kívül az entekavir biztonságosságát és hatásosságát értékelték egy olyan aktív kontrollos vizsgálatban is, amelyben 191, HBV-fertőzött, dekompenzált májbetegségben szenvedő beteg, valamint egy olyan klinikai vizsgálatban, amelyben 68, HBV és HIV keresztfertőzött beteg vett részt.

A szövettani javulást a kompenzált májbeteggekkel elvégzett vizsgálatokban a Knodell necro-inflammatorikus pontszámoknak a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 2 -pontos csökkenésével definiálták, azzal a feltétellel, hogy egyidejűleg a Knodell fibrosis pontszám értékek ne romoljanak. A 4-es Knodell Fibrosis Pontszámú (cirrhotikus) betegek kezelésre adott válaszreakciói hasonlóak voltak, mint az összes hatásossági paraméter által meghatározott általános válaszreakciók (valamennyi betegnek kompenzált májbetegsége volt). A magas kezdeti Knodell necro-inflammatorikus értékek (> 10) a nukleozid terápia naív betegekénél tapasztalt nagyobb mértékű szövettani javulással voltak összefüggésbe hozhatók. A normál felső érték kétszeresét elérő vagy azt meghaladó kezdeti SGPT (ALAT) szintek és kezdeti HBV DNS 9,0 \log_{10} kópia/ml alatti vagy ezzel megegyező szintek a virológiai válasz magasabb értékével jártak (a 48. héten HBV DNS < 400 kópia/ml) nukleozid terápia naív HBeAg-pozitív betegekénél. Tekintet nélkül a kezdeti értékekre, a betegek többsége hisztológiai és virológiai választ mutatott a kezelésre.

Kompensált májbetegségben szenvedő, nukleozid terápia naiv betegeken szerzett tapasztalatok:

Az alábbi táblázat egy 48 hetes, randomizált, kettősvak vizsgálat eredményeit tartalmazza, melynek során az entekavirt (ETV) a lamivudinnal (LVD) hasonlították össze HBeAg pozitív (022) és HBeAg negatív (027) betegeken.

	Nukleozid terápia naiv betegek			
	HBeAg pozitív (022.sz.klinikai vizsgálat)		HBeAg negatív (027.sz. klinikai vizsgálat)	
	ETV 0,5 mg naponta egyszer	LVD 100 mg naponta egyszer	ETV 0,5 mg naponta egyszer	LVD 100 mg naponta egyszer
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Szöveti javulás ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrosis pontszám javulás	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrosis pontszám rosszabbodás	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Vírusszám csökkenés (log ₁₀ kópia/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNS nem mutatható ki (< 300 kópia/ml PCR-rel (polimeráz- láncreakcióval) meghatározva) ^c	67%*	36%	90%*	72%
SGPT (ALAT) normalizáció (≤ 1-szerese a normálérték felső határának)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg seroconversio	21%	18%		

*p érték vs lamivudin < 0,05

^a értékelhető kiindulási hisztológiával rendelkező betegek (kiindulási Knodell necro-inflammatorikus pontszám ≥ 2)

^b elsődleges végpont

^c Roche Cobas Amplicor PCR vizsgálat (LLOQ (mennyiségi meghatározás alsó határa) = 300 kópia/ml)

Lamivudin-refrakter, kompensált májbetegségben szenvedő betegeken szerzett tapasztalatok:

Egy randomizált, kettősvak vizsgálatban HBeAg pozitív lamivudin-refrakter betegeken (026) a kiinduláskor a betegek 85%-ában voltak jelen LVD_r mutációk, a vizsgálat megkezdésekor a lamivudint kapó betegeket vagy napi egyszeri 1 mg entekavirra állították át, mellőzve a kiürülési (wash out) periódust, illetve az átfedési (overlap) időszakot (n = 141), vagy folytatták a napi 100 mg-os lamivudin-kezelést (n = 145). A 48. heti eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

	Lamivudin-refrakter betegek	
	HBeAg pozitív (026. sz. klinikai vizsgálat)	
	ETV 1,0 mg naponta egyszer	LVD 100 mg naponta egyszer
n	124 ^a	116 ^a
Szöveti javulás ^b	55%*	28%
Ishak fibrosis pontszám javulás	34%*	16%
Ishak fibrosis pontszám rosszabbodás	11%	26%
n	141	145
Vírus szám csökkenés (log ₁₀ kópia/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNS nem mutatható ki (< 300 kópia/ml PCR-rel meghatározva) ^c	19%*	1%
SGPT (ALAT) normalizáció (≤ 1 -szerese a normálérték felső határának)	61%*	15%
HBeAg seroconverzio	8%	3%

*p érték vs lamivudin $< 0,05$

^a értékelhető kiindulási hisztológiával rendelkező betegek (kiindulási Knodell necro-inflammatorikus pontszám ≥ 2)

^b elsődleges végpont

^c Roche Cobas Amplificor PCR vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml)

A 48. kezelési hét utáni eredmények

A kezelést befejezték, ha az előre meghatározott terápiás válasz kritériumoknak a 48. héten vagy a kezelés második éve folyamán sikerült megfelelni. A terápiás válasz kritériumok az alábbiak voltak: a HBV virológiai szuppressziója (HBV DNS $< 0,7$ MEq/ml a bDNS-nél) és a HBeAg eliminálódása (HBeAg pozitív betegekben) vagy az SGPT (ALAT) kevesebb mint 1,25-szöröse a normálérték felső határának (HBeAg negatív betegekben). A kezelésre reagáló betegeket további 24 hét kezelésmentes perióduson át megfigyelés alatt tartották. Azokon a betegeken, akik megfeleltek a virológiai, de nem feleltek meg a szerológiai vagy biokémiai válasz kritériumoknak, folytatták a kezelést a kettős vizsgálatnak megfelelően. Azoknak a betegeknél, akiknél elmaradt a virológiai válasz, alternatív kezelést ajánlottak fel.

Nukleozid terápia naív betegek:

HBeAg pozitív betegek (022. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 354) összesített eredményeit tekintve a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 80%-ában, PCR méréssel megállapítva, az SGPT (ALAT) normalizálódott 87%-ukban, 31%-os volt a HBeAg seroconverzio és 2%-os a HBsAg seroconverzio (5%-os a HBsAg elimináció). A lamivudin-kezelés végén (n = 355) kapott összesített eredmények az alábbiak voltak: a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 39%-ában, PCR meghatározással és az SGPT (ALAT) normalizálódott 79%-ukban, 26%-os volt a HBeAg seroconverzio és 2%-os a HBsAg seroconverzio (3%-os a HBsAg elimináció értéke). A kezelés végén azok közül a betegek közül, akiknek a kezelése 52 hét után is folytatódott (átlag 96 hétig) a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent PCR meghatározással a 243 entekavirral kezelt beteg 81%-ában és a lamivudin-kezelt betegek 39%-ában, miközben az SGPT (ALAT) normalizálódott (a normálérték felső határának ≤ 1 -szeresére) az entekavirral kezelt betegek 79%-ában és a lamivudinnal kezelt betegek 68%-ában.

HBeAg negatív betegek (027. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 325) összesített eredményeit tekintve a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 94%-ában, PCR meghatározással és az SGPT (ALAT) normalizálódott 89%-ukban, ezzel szemben a lamivudinnal kezelt betegekben (n = 313) a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 77%-ában, PCR meghatározással és az SGPT (ALAT) normalizálódott 84%-ukban.

26 entekavirral kezelt és 28 lamivudinnal kezelt betegben, akiknek kezelése 52 hét után is folytatódott (átlagosan 96 hétig), a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent, PCR meghatározással az entekavirral kezelt betegek 96%-ában, és a lamivudinnal kezelt betegek 64%-ában a kezelés végén. Az SGPT (ALAT) normalizálódott (a normálérték felső határának ≤ 1 -szeresére) az entekavirral kezelt betegek 27%-ában és a lamivudinnal kezelt betegek 21%-ában a kezelés végén.

Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a protokoll által előírt terápiás válasz kritériumoknak, ez a válasz fennmaradt a 24 hetes kezelés utáni követési periódusban is, a 022. sz. klinikai vizsgálatban az entekavirra reagálók 75%-ában (83/111), szemben a lamivudinra reagálók 73%-ával (68/93), míg a 027. sz. klinikai vizsgálatban az entekavirra reagálók 46%-ában (131/286), szemben a lamivudinra reagálók 31%-ával (79/253). A kezelés utáni követés 48. hetére a HBeAg-negatív betegek jelentős hányadánál a korábbi válasz megszűnt.

Májbiopszia eredmények: a pivotális nukleozid terápia naiv vizsgálatokból azon 57 HBeAg-pozitív (022) és HBeAg-negatív (027) beteg hosszú távú máj szövettani eredményeit értékelték, akiket a vizsgálat hosszú távú szakaszába vontak be. Az entekavir adagja napi 0,5 mg volt a pivotális vizsgálatokban (átlagos expozíció 85 hét) és napi 1 mg a meghosszabbított vizsgálatban (átlagos expozíció 177 hét) és 51 beteg lamivudint is kapott a meghosszabbított vizsgálat kezdetén (medián időtartam 29 hét). Az 57 betegből 55-nél (96%) szövettani javulást észleltek, ahogy azt előzőleg definiálták (lásd fent) és az 57-ből 50-nél (88%) az Ishak-féle fibrózis-pontszám ≥ 1 ponttal csökkent. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az Ishak-féle fibrózis-pontszáma ≥ 2 volt, 43 betegből 25-nél (58%) ez az érték ≥ 2 pontot csökkent. A vizsgálat megkezdésekor minden (10-ből 10) előrehaladott fibrózisban vagy cirrhosisban szenvedő betegnél (Ishak-féle fibrózis-pontszám 4, 5 vagy 6) ≥ 1 pont volt a csökkenés (átlagos csökkenés a kiindulási értékhez viszonyítva 1,5 pont). A hosszú távú biopszia idején, a HBV-DNS minden betegnél < 300 kópia/ml és 57-ből 49-nél (86%) a szérum SGPT (ALAT) nem volt magasabb a normálérték felső határánál. Mind az 57 beteg HBsAg-pozitív maradt.

Lamivudin-refrakter betegek:

HBeAg pozitív betegek (026. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 141) összesített eredményeit tekintve a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent 30%-ukban PCR meghatározással, az SGPT (ALAT) normalizálódott 85%-ukban; és 17%-ukban volt HBeAg seroconversio.

Annál a 77 betegnél, akik folytatták a kezelést az 52. héten túl is (átlagosan 96 hétig), a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 40%-ában, PCR meghatározással, és 81%-ukban normalizálódott az SGPT (ALAT) (≤ 1 -szerese a normálérték felső határának) a kezelés végén.

Életkor/nem:

Nem volt számottevő különbség az entekavir hatékonyságában sem a nemek között ($\approx 25\%$ volt a nők aránya a klinikai vizsgálatban) sem az életkor függvényében (a betegek $\approx 5\%$ -a volt > 65 éves).

Hosszú távú követéses vizsgálat

A 080-as vizsgálat egy olyan randomizált, megfigyeléses, nyílt, 4. fázisú klinikai vizsgálat volt, amely az entekavir-kezelés (ETV, n = 6216) illetve egyéb standard HBV nukleozid (sav)-kezelés (nem ETV, n = 6162) hosszú távú kockázatait értékelte krónikus hepatitis B vírus (CHB) fertőzésben szenvedő betegeken maximum 10 évig. A vizsgálatban értékelt legfontosabb klinikai események az alábbiak voltak: az összes rosszindulatú daganat (HCC és nem HCC típusú rosszindulatú daganatos események együttesen), a HBV okozta májbetegség progressziója, a nem HCC típusú rosszindulatú daganatok, a HCC, és a halálozások, beleértve a májkárosodással összefüggő halálozásokat is. Az ETV-kezelést a nem ETV-kezeléssel összehasonlítva, az előbbi nem járt együtt a rosszindulatú daganatok fokozott kockázatával ebben a vizsgálatban, sem az összes rosszindulatú daganat összesített végpontjának (ETV n = 331, nem ETV n = 337; HR=0,93 [0,8-1,1]), sem a nem HCC típusú rosszindulatú daganatok egyedi végpontjának (ETV n = 95, nem ETV n = 81; HR=1,1 [0,82-1,5]) értékelése alapján. A jelentett események a HBV okozta májbetegség progressziója és a HCC vonatkozásában hasonlóak voltak mindkét csoportban (ETV és nem ETV). A leggyakrabban jelentett rosszindulatú daganat mindkét csoportban (ETV és nem ETV) a HCC volt, amelyet a malignus gastrointestinalis daganat követett.

Speciális populációk

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: a 048. sz. vizsgálatban 191 HBeAg pozitív vagy negatív, krónikus HBV fertőzésben és igazolt dekompenzált májbetegségben (definíció: 7 vagy annál magasabb CTP-pontszám) szenvedő beteg kapott naponta 1 mg entekavirt vagy naponta 10 mg adefovir-dipivoxilt. A betegek között voltak olyanok, akik HBV-kezelést még nem kaptak, illetve

előzetesen már kezelték (kivéve az entekavirrel, adefovir-dipivoxil vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végzett előzetes kezelést). A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos CTP-pontszáma 8,59 volt, és a betegek 26%-a a CTP C stádiumba tartozott. Az átlagos kiindulási MELD pontszám (Model for End Stage Liver Disease – Végstádiumú májbetegség modell) 16,23 volt. A PCR-rel meghatározott átlagos szérumban HBV DNS 7,83 log₁₀ kópia/ml volt, az átlagos szérumban SGPT (ALAT) pedig 100 U/l; a vizsgálat megkezdésekor a betegek 54%-a volt HBeAg pozitív és 35%-ánál fordult elő LVDr-t okozó szubsztitúció. Az elsődleges végpont, azaz a PCR-rel meghatározott szérumban HBV DNS szintben a vizsgálat megkezdése és a 24. hét között bekövetkezett átlagos változás vonatkozásában az entekavir jobb volt, mint az adefovir-dipivoxil. A kiválasztott vizsgálati végpontok 24. és 48. héten kapott eredményeit a táblázat mutatja be.

	24. hét		48. hét	
	ETV 1 mg naponta egyszer	Adefovir- dipivoxil 10 mg naponta egyszer	ETV 1 mg naponta egyszer	Adefovir- dipivoxil 10 mg naponta egyszer
n	100	91	100	91
HBV DNS ^a				
Nem kimutatható (<300 kópia/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás (log ₁₀ kópia/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil vagy javult CTP-pontszám ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD pontszám A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg veszteség ^b	1%	0	5%	0
A következők normalizálása: ^f				
SGPT (ALAT) (≤1 x ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 x LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 x ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Prothrombin idő (≤1 x ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS AmpliCor PCR vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml).

^b NC=F (vizsgálatot be nem fejező=sikertelen), a kezelést az elemzés hete előtt befejezők, beleértve a halálozást, hatástalanság, nemkívánatos esemény, non-compliance/az utókövetés során előforduló lemorzsolódás sikertelenségnek tekintendők (pl. HBV DNS ≥ 300 kópia/ml)

^c NC=M (vizsgálatot be nem fejező=hiányzó)

^d A CTP-pontszám kiindulási értékhez viszonyított csökkenése vagy változatlanlansága.

^e A kiindulási átlagos MELD pontszám 17,1 volt az ETV és 15,3 az adefovir-dipivoxil esetében.

^f A nevező a vizsgálat megkezdésekor kóros értékekkel rendelkező betegek száma.

* p<0,05

ULN=a normálérték felső határa, LLN=a normálérték alsó határa.

A hepatocellularis carcinoma kialakulásáig vagy a halálozásig (amelyik előbb következett be) eltelt idő a két kezelési csoportban hasonló volt. A vizsgálat folyamán megfigyelt kumulatív halálozási arány az entekavirrel kezelt betegeknél 23% (23/102), az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknél pedig 33% (29/89) volt, a hepatocellularis carcinoma vizsgálat folyamán megfigyelt kumulatív aránya az entekavirrel kezelt betegeknél 12% (12/102), az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknél pedig 20% (18/89) volt.

A kiinduláskor LVDr-t okozó szubsztitúcióval rendelkezők esetében azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási HBV DNS érték 300 kópia/ml alatti, 44% volt az entekavirt és 20% az adefovirt kapó betegeknél a 24. héten, és 50% volt az entekavirt és 17% az adefovirt kapó betegeknél a 48. héten.

HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal HAART-kezelésben részesülnek: a 038. számú klinikai vizsgálatot 67 HBeAg pozitív és 1 HBeAg negatív HIV társfertőzésben szenvedő betegen végezték. A betegeknek stabil, kontrollált HIV fertőzésük volt (HIV RNS < 400 kópia/ml) rekurrens HBV viraemiával, lamivudint tartalmazó HAART-kezelés mellett. HAART-rezsimek nem tartalmaztak emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot. A vizsgálat kezdetén az entekavirral kezelt betegek előzetesen átlagosan 4,8 évig lamivudin terápiában részesültek, az átlagos CD4 szám 494 sejt/mm³ volt (csak 5 betegnél volt a CD4 szám < 200 sejt/mm³). A betegek továbbra is részesültek lamivudin-kezelésben, majd kiegészítésül vagy napi 1 mg entekavirt (n = 51) vagy placebo (n = 17) szedtek 24 héten át, ezt követően további 24 héten keresztül valamennyien entekavirt kaptak. A 24. héten a HBV vírusszám csökkenés szignifikánsan magasabb volt az entekavir csoportban (-3,65 vs 0,11 log₁₀ kópia/ml emelkedés). Az eredetileg entekavir-kezelésre kijelölt betegekben a HBV DNS csökkenés a 48. hétre -4,20 log₁₀ kópia/ml volt, az SGPT (ALAT) normalizálódott az abnormális kiindulási értékkel rendelkezők 37%-ában és egyetlen betegnél sem fordult elő HBeAg seroconversio.

HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal nem részesülnek HAART-kezelésben: az entekavirt nem értékelték azon HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak hatásos HIV-kezelést. HIV RNS csökkenésről számoltak be HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik HAART nélkül részesültek entekavir monoterápiában. Néhány esetben M184V HIV variáns szelektálódását figyelték meg, aminek jelentősége lehet a betegek esetleges jövőbeli HAART-rezsimek kiválasztásában. Ennek következtében ilyen helyzetben a HIV-rezisztencia potenciális kialakulása miatt az entekavirt nem szabad alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Májtranszplantált recipiensek: a napi egyszeri 1 mg entekavir biztonságosságát és hatásosságát 65, olyan betegnél értékelték egy egykaros vizsgálatban, aki a krónikus HBV fertőzés szövődményei miatt májtranszplantátumot kapott, és a transzplantáció időpontjában a HBV DNS mennyisége <172 NE/ml (megközelítőleg 1000 kópia/ml) volt. A vizsgálati populáció 82%-a férfi, 39%-a fehér és 37%-a ázsiai volt, 49 éves átlagéletkorral. A transzplantáció időpontjában a betegek 89%-ának HBeAg-negatív betegsége volt. A hatásosság szempontjából értékelhető (legalább 1 hónapig kapott entekavirt) 61 beteg közül 60 kapott még a transzplantációt követő profilaxis rezsim részeként hepatitis B immunglobulint (HBIg) is. Eközül a 60 beteg közül 49 kapott több mint 6 hónapig HBIg terápiát. A transzplantációt követő 72. héten az 55 megfigyelt beteg egyikében sem fordult elő HBV virológiai recidíva [definíció szerint HBV DNS ≥50 NE/ml (megközelítőleg 300 kópia/ml)], és nem jelentettek virológiai recidívát a további hat beteg értékelésének idejében sem. A transzplantációt követően mind a 61 betegnél HBsAg eltűnés következett be, és később közülük 2, a nem kimutatható HBV DNS ellenére (<6 NE/ml), HBsAg-pozitív lett. Az ebben a vizsgálatban észlelt nemkívánatos események gyakorisága és jellege hasonló volt a májtranszplantátumot kapott betegeknél várhatóval, valamint az entekavir ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők: A 189-es vizsgálat az entekavir hatásosságát és biztonságosságát értékelő, 180, korábban nukleoziddal még nem kezelt, 2 - < 18 éves, HBeAg-pozitív krónikus hepatitis B fertőzésben és kompenzált májbetegségben szenvedő, emelkedett SGPT (ALAT)-értékkel rendelkező gyermekkel és serdülővel végzett vizsgálat. A betegeket vak elrendezésben 0,015 mg/kg-tól legfeljebb napi 0,5 mg entekavirral (N = 120) vagy placeboval (N = 60) végzett kezelésre randomizálták (2:1 arányban). A randomizációt korcsoportonként stratifikálták (2 - 6 év; > 6 - 12 év és > 12 - < 18 év). A kiindulási demográfiai jellemzők és a HBV okozta betegség jellemző tulajdonságai a 2 terápiás kar és az életkor kohorszok esetén hasonlóak voltak. A vizsgálatba való belépéskor az átlagos HBV DNS 8,1 log₁₀ NE/ml és az átlagos SGPT (ALAT) 103 E/l volt a vizsgálati populációban. A fő hatásossági végpontok 48. heti és 96. heti eredményei az alábbi táblázatban láthatók.

	Entekavir		Placebo*
	48. hét	96. hét	48. hét
n	120	120	60
HBV DNS < 50 NE/ml és HBeAg szerokonverzió ^a	24,2%	35,8%	3,3%

HBV DNS < 50 NE/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg szerokonverzió ^a	24,2%	36,7%	10,0%
SGPT (ALAT) normalizáció ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNS < 50 NE/ml ^a			
Kiindulási HBV DNS < 8 log ₁₀ NE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Kiindulási HBV DNS ≥ 8 log ₁₀ NE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (vizsgálatot be nem fejező=sikertelen)

* A 48. hétig HBe szerokonverziót nem mutató, placebo csoportba randomizált betegek a vizsgálat második évére átkerültek a nyílt elrendezésű entekavir csoportba; így randomizált összehasonlítási adatok csak a 48. hétig állnak rendelkezésre.

A gyermekek rezisztenciájának felmérése a korábban nukleozidot nem kapott, HBeAg-pozitív krónikus HBV-fertőzéssel élő gyermekekkel végzett két klinikai vizsgálat (028 és 189) adatain alapul. A két vizsgálat 183 olyan betegről nyújt rezisztenciával kapcsolatos adatokat, akiket az 1. évben kezeltek és megfigyeltek, valamint 180 olyan betegről, akiket a 2. évben kezeltek és megfigyeltek. A genotípus meghatározása minden olyan beteg esetében megtörtént, (ha volt elérhető vérminta), akinél vírusátörés történt a 96. hétre, vagy a HBV DNS ≥ 50 NE/ml volt a 48. vagy a 96. hétre. A 2. évben két betegnél figyeltek meg ETV-vel szembeni genotípusos rezisztenciát (1,1%-os összesített rezisztencia valószínűség a 2. évben).

Klinikai rezisztencia felnőtteknél: a klinikai vizsgálatokban kezdetben 0,5 mg entekavirral (nukleozid naiv) vagy 1,0 mg entekavirral (lamivudin-refrakter) kezelés alatt álló betegnél a 24. héten vagy azt követően a PCR HBV DNA mérésével követték a rezisztencia kialakulását. 240 héten át az ETVr szubsztitúciókra utaló az rtT184, rtS202 vagy rtM250-nél mutatkozó genotípusos jeleket a nukleozid naiv vizsgálatokban 3 entekavir-kezelt betegnél (közülük 2 tapasztalt virológiai áttörést) azonosítottak (lásd a táblázatot). Ezeket a szubsztitúciókat csak az LVDr szubsztitúciók (rtM204V és rtL180M) jelenléte mellett figyelték meg.

Genotípusos entekavir-rezisztencia kifejlődése az 5. évig, nukleozid-naiv vizsgálatok során					
	1. év	2. év	3. év ^a	4. év ^a	5. év
Rezisztencia miatt kezelt és ellenőrzött betegek ^b	663	278	149	121	108
A betegeknél a következőkben felsoroltak kialakulása, egy adott évben:					
- genotípusos ETV _r ^c kifejlődése	1	1	1	0	0
- genotípusos ETV _r ^c virológiai áttöréssel ^d	1	0	1	0	0
A következőkben felsoroltak kumulatív valószínűsége:					
- Genotípusos ETV _r ^c kifejlődése	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- Genotípusos ETV _r ^c virológiai áttörés ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Az eredmények az 1 mg entecavir-lamivudin kombinációs kezelés három éves adatait mutatják (melyet egy hosszú távú entecavir kezelés követett), nevezetesen a három éves adatokat a 149 kezelt betegből 147 beteg esetében, illetve az összes beteg esetében a négyéves és ötéves kombinációs kezelés adatait, illetve ezen felül a három éves kezelés adatait a 149 kezelt betegből 130 beteg esetében (medián 20 hét) és az ötéves adatokból a 121 kezelt betegből 1 beteg adatát (medián 1 hét).

^b Beleszámítanak azok a betegek akiknél a kezelés alatt legalább egy PCR HBV DNS mérést végeztek a 24. héten vagy azt követően egészen az 58. hétig (1 év), az 58. hét után egészen a 102. hétig (2. év), a 102. hét után a 156. hétig (3. év), a 156. hét után a 204. hétig (4. év), vagy a 204. hét után a 252. hétig (5. év).

^c Ezen betegeknél LVDr szubsztitúciók is találhatóak

^d A HBV DNS $\geq 1 \log_{10}$ emelkedése a minimumhoz viszonyítva PCR-rel mérve, amelyet egymást követő mérésekkel vagy a vizsgált időszak végén igazoltak.

ETV_r szubsztitúciókat (ezenkívül LVDr szubsztitúciók [rtM204V/I \pm rtL180M]) a lamivudin-refrakter, entekavirral kezelt és rezisztenciára ellenőrzött betegek izolátumai között 10/187 (5%-ban) figyeltek meg bevétele során, amely arra utal, hogy az előzetes lamivudin-kezelés ezeknek a rezisztens szubsztituenseknek a szelekcióját okozhatja, és amelyek előfordulási gyakorisága alacsony az entekavir-kezelést megelőzően. A 240. hét alatt, 10 betegből 3-nál tapasztaltak virológiai visszaesést ($\geq 1 \log_{10}$ emelkedés a minimumhoz viszonyítva). A lamivudin-refrakter vizsgálatokban a 240 hétig bezárólag felmerülő entekavir-rezisztenciát az alábbi táblázat foglalja össze.

Genotípusos entekavir-rezisztencia az 5. évig, lamivudin-refrakter vizsgálatok során					
	1. év	2. év	3. év ^a	4. év ^a	5. év ^a
Rezisztencia miatt kezelt és ellenőrzött betegek ^b	187	146	80	52	33
A betegeknél a következőkben felsoroltak kialakulása, egy adott évben:					
- genotípusos ETV _r ^c kifejlődése	11	12	16	6	2
- genotípusos ETV _r ^c virológiai áttöréssel	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
A következőkben felsoroltak kumulatív valószínűsége:					
- genotípusos ETV _r ^c kifejlődése	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotípusos ETV _r ^c virológiai áttöréssel ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Az eredmények az entecavir-lamivudin kombinációs kezelés adatait mutatják (melyet egy hosszú-távú entecavir kezelés követett), nevezetesen a három éves adatokat a 80 kezelt betegből 48 beteg esetében (medián 13 hét), illetve a négyéves adatokból az 52 kezelt betegből 10 beteg adatait (medián 38 hét) és az ötéves adatokból a 33 kezelt betegből 1 beteg adatát (medián 16 hét).

^b Beleszámítanak azok a betegek akiknél a kezelés alatt legalább egy PCR HBV DNS mérést végeztek a 24. héten vagy azt követően egészen az 58. hétig (1. év), az 58. hét után egészen a 102. hétig (2. év), a 102. hét után a 156. hétig (3. év), a 156. hét után a 204. hétig (4. év), a 204. hét után a 252. hétig (5. év).

^c Ezen betegeknél LVD_r szubsztitúciók is találhatóak

^d A HBV DNS $\geq 1 \log_{10}$ emelkedése a minimumhoz viszonyítva PCR-rel mérve, amelyet egymást követő mérésekkel vagy a vizsgált időszak végén igazoltak

^e bármely évben jelentkező ETV_r; virológiai áttörés egy konkrét évben

A HBV DNS $<10^7 \log_{10}$ kópia/ml kiindulási értékkel rendelkező lamivudin-refrakter betegek 64%-a (9/14) <300 kópia/ml HBV DNS értéket ért el a 48. héten. Ennél a 14 betegnél alacsonyabb arányban fordult elő genotípusos entekavir-rezisztencia (kumulatív valószínűség 18,8% az 5 éves nyomonkövetés során), mint az egész vizsgálati populációban (lásd táblázat). Továbbá, a lamivudin-refrakter betegek akik $<10^4 \log_{10}$ kópia/ml HBV DNS értéket értek el PCR-rel a 24. héten, kisebb arányban voltak rezisztensek, mint akik ezt nem érték el (5 éves kumulatív valószínűség 17,6% [n=50] szemben a 60,5%-kal [n=135]).

II és III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített elemzése: A forgalomba hozatalt követően, 17 II. és III. fázisú klinikai vizsgálatból származó entekavir-rezisztencia adatok összesített elemzése során az entekavir kezelés alatt 1461 betegből 5-nél mutatták ki a kialakult entekavir rezisztencia-asszociált rtA181C szubsztitúciót. Ezt a szubsztitúciót csak a lamivudin rezisztencia-asszociált rtL180M és rtM204V szubsztitúciók jelenlétében mutatták ki.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: az entekavir gyorsan felszívódik, maximális plazma koncentrációját átlagosan 0,5 - 1,5 óra alatt éri el. Abszolút biohasznosulását még nem határozták meg. A gyógyszer változatlan formában vizelettel való kiürülése alapján a biohasznosulás legalább 70% -ra tehető. A c_{\max} és az AUC értékek dózisfüggően emelkednek 0,1 - 1 mg entekavir ismételt adagolását követően. A steady-state napi egyszeri adagolással 6 - 10 nap alatt érhető el, ≈ 2 -szeres akkumuláció mellett. A steady-state c_{\max} és c_{\min} értékek 0,5 mg-os adagnál 4,2 illetve 0,3 ng/ml, 1 mg-os adagnál pedig 8,2 illetve 0,5 ng/ml. A tabletta és a belsőleges oldat egészséges önkénteseken vizsgálva bioekvivalensnek mutatkozott; így a két gyógyszerformát egymással helyettesíthetőnek találták.

0,5 mg entekavirnak standard magas zsír tartalmú táplálékkal (945 kcal, 54,6 g zsír) vagy alacsony zsír tartalmú táplálékkal (379 kcal, 8,2 g zsír) való együttes alkalmazása a felszívódás kismértékű elhúzódását (1 - 1,5 óra táplálkozást követően vs. 0,75 óra éhgyomorral), a c_{\max} 44 - 46%-os és az AUC

18 - 20%-os csökkenését eredményezte. A táplálékkal történő bevitel okozta alacsonyabb c_{max} és AUC értékeknek nincs klinikai jelentőségük nukleozid terápia naív betegeken, azonban befolyásolhatják a kezelés hatékonyságát lamivudin-refrakter betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Eloszlás: az entekavir becsült eloszlási térfogata meghaladja a test teljes víztérfogatát. Humán szérum fehérjékhez való kötődése *in vitro* \approx 13%.

Biotranszformáció: az entekavir nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a CYP450 enzimrendszernek. ^{14}C -entekavir adagolását követően oxidatív vagy acetilált metabolitok egyáltalán nem, fázis II típusú metabolitok, glükuronid és szulfát konjugátumok pedig csekély mennyiségben voltak megfigyelhetők.

Elimináció: az entekavir elsősorban a vesén keresztül eliminálódik, steady-state esetén a bevitt gyógyszer adag kb. 75%-a változatlan formában a vizelettel ürül. A vese clearance független a bevitt dózistól és 360 - 471 ml/min tartományban mozog, ami arra utal, hogy az entekavir mind glomerulus filtratio, mind tubuláris secretio révén kiválasztódik. Csúskoncentrációk elérése után az entekavir plazma koncentrációk bi-exponenciális csökkenést mutatnak \approx 128 - 149 óras terminális felezési idővel. A megfigyelt gyógyszer akkumulációs index napi egyszeri adagolás esetén \approx 2-szeres, jelezve, hogy az effektív akkumulációs félidő kb. 24 óra.

Májkárosodás: a közepesen súlyos illetve súlyos májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú betegek farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak.

Vesekárosodás: az entekavir clearance értéke csökken a kreatinin-clearance csökkenésével. 4 órán át tartó hemodialízis a bevitt dózisnak \approx 13% -át, míg a CAPD a 0,3%-át távolította el. Az entekavir farmakokinetikáját (krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő) betegeken egyszeri 1 mg adag bevitelét követően az alábbi táblázat mutatja:

	Kiindulási kreatinin-clearance (ml/min)				Súlyos, Hemodializált (n = 6)	Súlyos, CAPD-val kezelt (n = 4)
	Nem károsodott > 80 (n = 6)	Enyhe > 50; \leq 80 (n = 6)	Közepes 30-50 (n = 6)	Súlyos 20-< 30 (n = 6)		
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Májtranszplantációt követő állapot: az entekavir expozíció HBV-fertőzött, májtranszplantált recipienseken stabil ciklosporin-A vagy takrolimusz (n = 9) adagok mellett \approx 2 -szerese volt a normál vesefunkciójú, egészséges egyének expozíciójának. A megváltozott vesefunkció eredményezte az entekavir expozíció fokozódását ezeken a betegeken (lásd 4.4 pont).

Nem: az AUC 14% -kal magasabb volt nőknél, mint férfiakon a vesefunkcióban és a testsúlyban fennálló különbségek miatt. Miután az adagolást a kreatinin-clearance és testsúly különbségeknek megfelelően módosították, a továbbiakban nem mutatkozott eltérés az entekavir expozícióban a férfiak és a nők között.

Időskorúak: az entekavir farmakokinetikájának korfüggését oly módon vizsgálták, hogy 65 - 83 éves (átlag életkor nőknél 69 év, férfiaknál 74 év) időskorú személyeket 20 - 40 éves (átlag életkor nőknél 29 év, férfiaknál 25 év) fiatalokkal hasonlítottak össze. Az AUC 29% -kal magasabb volt az idősebbeknél a fiatalokhoz viszonyítva, ami főként a vesefunkcióban és a testsúlyban fennálló különbségeknek tulajdonítható. Miután az adagolást a kreatinin-clearance és testsúly különbségeknek megfelelően módosították, az AUC 12,5%-kal mutatott magasabb értéket az idősebbeknél a fiatalokhoz viszonyítva. A 16 - 75 év közöttieken végzett populációs farmakokinetikai analízis szerint a kor nem befolyásolja szignifikáns mértékben az entekavir farmakokinetikáját.

Rassz: a populációs farmakokinetikai analízis szerint a rassz nem befolyásolja szignifikáns mértékben az entekavir farmakokinetikáját. Következtetéseket azonban csak a kaukázusi és az ázsiai csoportokra vonatkozóan lehet levonni, mivel a többi kategóriába tartozókból túl kevés számú személyt vizsgáltak.

Gyermekek és serdülők: az entekavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikáját (028-as vizsgálat) 24, korábban nukleozidot nem kapott, 2 - < 18 éves, kompenzált májbetegségben szenvedő, HBsAg-pozitív gyermekgyógyászati betegnél értékelték. A napi egyszeri 0,015 mg/kg-os, de legfeljebb 0,5 mg entekavir dózist kapó, korábban nukleozidot nem kapott betegeknek az entekavir-expozíció hasonló volt a napi egyszeri 0,5 mg-os dózist kapó felnőtteknél elért expozícióhoz. Ezeknél a betegeknek a c_{max} 6,31 ng/ml, az AUC(0-24) 18,33 ng óra/ml és a c_{min} 0,28 ng/ml volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyákon ismételt adagolással végzett toxikológiai vizsgálatokban a központi idegrendszerben reverzibilis perivascularis inflammatio volt megfigyelhető, amelyre nézve meghatározták a toxikus hatást még nem okozó (no-effect), a tervezett humán expozíció (0,5 illetve 1 mg) 19 illetve 10-szeresének megfelelő dózisokat. Más állatfajokon nem tapasztaltak ilyen jellegű kóros eltéréseket ismételt adagolással végzett vizsgálatokban, beleértve a majmokon végzett vizsgálatokat is, ahol 1 éven át naponta a humán entekavir expozíció ≥ 100 -szorosának tették ki az állatokat.

Reproduktív toxikológiai vizsgálatokban, ahol az állatokat legfeljebb 4 hétig kezelték, az entekavir nem befolyásolta a fertilitást sem a hím, sem a nőstény patkányokban még magasabb dózisoknál sem. Testicularis elváltozásokat (tubuli seminiferi degeneratio) figyeltek meg ismételt adagolással végzett toxikológiai vizsgálatok során rágcsálókon és kutyákon a humán expozíció ≥ 26 -szorosában. Majmokon végzett 1 éves vizsgálatokban nem tapasztaltak testicularis elváltozásokat.

Vemhes patkányoknak és nyulaknak adagolva az entekavirt sem embryo-, sem maternális toxicitást nem észleltek a humán expozíció ≥ 21 -szeresénél. Magas expozíció esetén patkányokon maternális toxicitást, embryo-foetalis toxicitást (resorptiók), alacsonyabb foetalis testsúlyt, fark és vertebralis malformatiókat, csökkent ossificatiót (a csigolyák, a sternum és a phalanx területén), extra lumbalis csigolyákat és bordákat figyeltek meg. Nyulakon nagy dózisok alkalmazásakor embryo-foetalis toxicitást (resorptiók), csökkent ossificatiót (hyoid), és a 13. borda gyakoribb előfordulását tapasztalták. Egy patkányokon végzett peri-postnatalis vizsgálatban az utódokon nem észleltek mellékhatásokat. Egy másik vizsgálatban, ahol az entekavirt 10 mg/kg-os dózisban szoptató vemhes patkányoknak adagolták, mind a magzati entekavir expozíció, mind az entekavir anyatejjel való kiválasztódása bizonyítást nyert. A 4. - 80. posztnatalis napok között entekavirt kapott fiatal patkányoknál a regenerációs időszak alatt (110. - 114. posztnatalis nap), — de az adagolási periódus alatt nem, — az akusztikus megriadási válasz közepes mértékű csökkenését észlelték a 0,5 mg-os vagy az azzal egyenértékű gyermekgyógyászati dózis mellett embereknél észlelhető AUC ≥ 92 -szeres értékénél. Figyelembe véve ezt a dózistartományt, nem valószínű, hogy ennek az eredménynek klinikai jelentősége lenne.

Nem találtak genotoxicitásra utaló jeleket sem Ames mikrobiológiai mutagenitási teszten, sem emlősejt génmutációs teszten, sem pedig szíriai hörcsög embryo sejtekkel végzett transzformációs teszten. Patkányokon végzett micronucleus vizsgálat és DNS repair vizsgálat szintén negatív eredménnyel járt.

Az entekavir elastogen hatásának bizonyult humán lymphocyta kulturákban a klinikai alkalmazás során elérhetőnél lényegesen magasabb koncentrációkban.

Kétéves karcinogenitási vizsgálatok: hím egereken emelkedett a tüdő tumorok előfordulási gyakorisága a humán dózisok (0,5 mg és 1 mg) ≥ 4 -szeresét illetve ≥ 2 -szeresét alkalmazva. A tumor kifejlődését a tüdőben pneumocyta proliferatio előzte meg, amelyet nem tapasztaltak patkányokon, kutyákon vagy majmokon, ami azt mutatja, hogy az egereken megfigyelt tüdő tumor kialakulásának meghatározó lépése valószínűleg faj-specifikus. Egyéb daganatok, így például hím és nőstény patkányokban agyi gliomák, hím egerekben májkarcinomák, nőstény egerekben benignus vascularis tumorok, és nőstény patkányokban májadenomák és karcinomák csak élethosszig tartó magas expozíciók esetén fordultak elő nagyobb számban. Azonban a toxicitást nem okozó szinteket nem sikerült pontosan meghatározni. A fenti elváltozások emberre vonatkoztatott prediktív értéke nem ismeretes. A klinikai adatokat lásd az 5.1 pontban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Baraclude 0,5 mg filmtabletta

Tabletta mag:

kroszpovidon

laktóz-monohidrát

magnézium-sztearát,

mikrokristályos cellulóz

povidon

Tabletta bevonat:

titán-dioxid

hipromellóz

makrogol 400

poliszorbát 80 (E433)

Baraclude 1 mg filmtabletta

Tabletta mag:

kroszpovidon

laktóz-monohidrát

magnézium-sztearát

mikrokristályos cellulóz

povidon

Tabletta bevonat:

titán-dioxid

hipromellóz

makrogol 400

vörös vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti dobozban tárolandó.

Tartály:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Minden doboz 30 x 1 vagy 90 x 1 filmtablettát tartalmaz; 3 db illetve 9 db Alumínium/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolás egyenként 10 x 1 filmtablettát tartalmaz.

30 db filmtabletta HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartályban, mely polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal van lezárva. 1 tartály dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés és csomagolás típus kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublín 15, D15 T867
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Baraclude 0,5 mg filmtabletta

Buboréksomagolás: EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

Tartály: EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg filmtabletta

Buboréksomagolás: EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

Tartály: EU/1/06/343/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. június 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. június 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 0,05 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 0,05 mg entekavirt tartalmaz (monohidrát formájában) ml-enként.

Ismert hatású segédanyagok 380 mg maltitol milliliterenként,
1,5 mg metil-para-hidroxi-benzoát milliliterenként,
0,18 mg propil-para-hidroxi-benzoát milliliterenként,
0,3 mg nátrium/ml

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Baraclude krónikus, hepatitis B vírus (HBV) okozta fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

kompenzált májbetegség esetén, amennyiben az aktív vírus replikációja, folyamatosan magas alanin-aminotranszferáz (SGPT (ALAT) aktivitás, valamint szövettanilag igazolt aktív májgyulladás és/vagy fibrosis áll fenn.

dekompenzált májbetegség esetén (lásd 4.4 pont).

Kompenzált és dekompenzált májbetegség esetén egyaránt ez a javallat a nukleozid-terápia szempontjából naiv (azaz ilyen kezelésben még nem részesült), HBeAg pozitív, HBeAg negatív HBV-fertőzött betegek klinikai vizsgálati adatain alapul. A lamivudinra refrakter HBV fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontokat.

A Baraclude javallott még a nukleozid-terápia szempontjából naiv, 2 - <18 éves, kompenzált májbetegségben szenvedő, gyermekek és serdülők krónikus HBV-fertőzésének kezelésére, igazolt aktív virális replikáció és tartósan emelkedett szérumszintű SGPT (ALAT)-szint esetén, vagy szövettanilag igazolt közepesen súlyos vagy súlyos gyulladás és/vagy fibrosis esetén. A gyermekek és serdülők kezelésének elkezdésére vonatkozó döntéssel kapcsolatban lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a krónikus hepatitis B fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

A napi adag bevitelét követően az adagolókanalat minden alkalommal ajánlott vízzel előblíteni.

Adagolás

Kompenzált májbetegség

Nukleozid terápia naiv betegek: az ajánlott adag felnőtteknél 0,5 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

Lamivudin-refrakter betegek (pl. viraemia a lamivudin-kezelés alatt, vagy lamivudin-rezisztencia [LVDr, közönséges nevén YMDD] mutációk jelenléte) (lásd 4.4 és 5.1 pont): az ajánlott dózis felnőtteknél 1 mg naponta egyszer, melyet éhgyomorral kell bevenni (legalább 2 órával étkezés előtt és legalább 2 órával étkezés után), (lásd 5.2 pont). LVDr mutációk jelenléte esetén az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy az entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális hatóanyag kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir monoterápiával szemben (lásd 4.4 pont).

Dekompenzált májbetegség

Az ajánlott dózis dekompenzált májbetegségben szenvedő felnőttek esetén 1 mg naponta egyszer, melyet éhgyomorral kell bevenni (legalább 2 órával étkezés előtt és legalább 2 órával étkezés után), (lásd 5.2 pont). Hepatitis B fertőzésben szenvedő lamivudin-refrakter betegek esetén lásd a 4.4 és 5.1 pontokat.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A kezelés megszakításakor az alábbiakat kell figyelembe venni:

- HBeAg pozitív felnőtt betegeknek a kezelést legalább a HBe seroconversio elérését követő 12 hónapig (HBeAg vesztés és HBV DNA vesztés, anti-HBe detektálása, legalább 3 - 6 hónap elteltével egymást követően mért két szérumból) vagy a HBs seroconversio bekövetkeztéig vagy a hatásosság megszűntéig kell folytatni (lásd 4.4 pont).
- HBeAg negatív felnőtt betegeknek a kezelést legalább a HBs seroconversio bekövetkeztéig vagy a hatásosság egyértelmű megszűnéséig kell folytatni. Tartós, 2 évnél hosszabb kezelés során rendszeresen mérlegelni kell, hogy a választott terápia folytatása megfelelő-e a beteg számára.

Dekompenzált májbetegségben szenvedő vagy cirrhotikus betegeknek nem javasolt a kezelés megszakítása.

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati betegek kezeléséről hozott döntésnek az adott beteg szükségleteinek gondos mérlegelésén kell alapulnia, és tekintetbe kell venni az aktuális gyermekgyógyászati kezelési irányelveket, beleértve a kiindulási szövetten vizsgálat értékelését. A folyamatos kezeléssel elért hosszan tartó virológiai szuppresszió előnyeit mérlegelni kell a tartós kezelés kockázataival szemben, beleértve a rezisztens hepatitis B vírus megjelenését is.

A HBeAg-pozitív krónikus hepatitis B fertőzés miatti kompenzált májbetegségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek a szérumból SGPT (ALAT)-szintnek legalább 6 hónapig, és a HBeAg-negatív betegségben szenvedő betegeknek legalább 12 hónapig emelkedettnek kell lennie a kezelés előtt.

A legalább 10 kg-os testtömegű gyermekgyógyászati betegeknek a javasolt napi egyszeri dózis az alábbi táblázatban kerül bemutatásra. Az adagolás történhet étellel vagy anélkül. A 32,6 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek belsőleges oldatot kell alkalmazni. Azoknak a gyermekgyógyászati betegeknek, akiknek a testtömege legalább 32,6 kg, 10 ml (0,5 mg) belsőleges oldatot vagy egy 0,5 mg-os tablettát kell adni, naponta egyszer.

Adagolás a korábban nukleozidot nem kapott, 2 - < 18 éves gyermekeknél és serdülőknél	
Testtömeg^a	A belsőleges oldat napi egyszeri, javasolt adagja^b
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml

15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Legalább 32,6 kg ^b	10,0 ml

^a A testtömeget a legközelebbi 0,1 kg-ra kell kerekíteni.

^b Azoknak a gyermekeknek, akiknek a testtömege legalább 32,6 kg, 10,0 ml (0,5 mg) belsőleges oldatot vagy egy 0,5 mg-os tablettát kell kapniuk, naponta egyszer.

A kezelés időtartama gyermekeknél és serdülőknél

A kezelés optimális időtartama nem ismert. A jelenleg érvényben lévő gyermekgyógyászati szakmai irányelveknek megfelelően a kezelés abbahagyása mérlegelhető az alábbiak szerint:

- A HBeAgpozitív gyermekgyógyászati betegeknél a nem kimutatható HBV DNS és a HBeAg szerokonverzió (a HBeAg eltűnése és az anti-HBe kimutatása két, egymást követő, legalább 3-6 hónap különbséggel vett szérummintából) elérése után legalább 12 hónapig, vagy a HBs szerokonverzióig, illetve a hatásosság megszűnéséig kell adni. A kezelés befejezése után a szérum SGPT (ALAT)- és a HBV DNS-szintet rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).
- A HBeAg-negatív gyermekgyógyászati betegeknél a kezelést a HBs szerokonverzióig, illetve a hatásosság bizonyított megszűnéséig kell folytatni.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nem történtek farmakokinetikai vizsgálatok.

Idősek: nincs szükség az életkor miatt adagmódosításra. A beteg vesefunkciójától függően kell a dózist módosítani (lásd az adagolási javaslatot vesekárosodás esetén és az 5.2 pontot).

Nem és rassz: sem a nem, sem a rassz nem befolyásolja az adagolást.

Vesekárosodás: az entekavir clearance-e a kreatinin-clearance csökkenésével arányosan csökken (lásd 5.2 pont). Dózismódosítás javallott azoknál a betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e < 50 ml/min, beleértve a hemodializált és a CAPD (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis) kezelés alatt álló betegeket. A Baraclude belsőleges oldat napi adagjának csökkentése javasolt, az alábbi táblázatban részletezettek alapján. A táblázatból az is látható, hogy alternatívaként, ha a belsőleges oldat nem áll rendelkezésre, az adag módosítása lehetséges az adagok között eltelt időintervallum emelésével. A javasolt adagmódosítások korlátozott számú adat extrapolációján alapulnak, és a biztonságosságukat, valamint hatékonyságukat klinikailag nem értékelték. Ennek következtében a virológiai választ gondosan ellenőrizni kell.

Kreatinin-clearance (ml/min)	Baraclude adagolása	
	Nukleozid terápia naiv betegek	Lamivudin-refrakter betegek vagy dekompenzált májbetegség esetén
≥ 50	0,5 mg naponta egyszer	1 mg naponta egyszer
30 - 49	0,25 mg naponta egyszer vagy 0,5 mg 48 óránként	0,5 mg naponta egyszer
10 - 29	0,15 mg naponta egyszer vagy 0,5 mg 72 óránként	0,3 mg naponta egyszer vagy 0,5 mg 48 óránként
< 10 Hemodialízis vagy CAPD**	0,05 mg naponta egyszer vagy 0,5 mg 5-7 naponként	0,1 mg naponta egyszer vagy 0,5 mg 72 óránként

**a hemodialízis napján, az entekavirt a haemodialízis után beadva.

Májkárosodás: nincs szükség adagmódosításra májkárosodásban szenvedő betegek esetén.

Az alkalmazás módja

A Baraclude-ot szájon át kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás: az adagolás beállítása szükséges vesekárosodott betegek esetében (lásd 4.2 pont). A javasolt adagmódosítások korlátozott számú adat extrapolációján alapulnak, és a biztonságosságukat, valamint hatékonyságukat klinikailag nem értékelték. Ennek következtében a virológiai választ gondosan ellenőrizni kell.

Hepatitis fellángolása: krónikus hepatitis B esetén gyakoriak a szérum SGPT (ALAT) átmeneti emelkedésével jellemezhető spontán fellángolások. Az antivirális terápia megkezdését követően néhány betegben a szérum SGPT (ALAT) emelkedése fordulhat elő, a szérum HBV DNS szintek egyidejű csökkenésével (lásd 4.8 pont). Az entekavirral kezelt betegek között a kezelés alatti exacerbatiók átlagosan 4 - 5 hét elteltével léptek fel. Kompenzált májbetegségben szenvedőknél ezek a szérum SGPT (ALAT) emelkedések általában nem jártak együtt a szérum bilirubin koncentrációk emelkedésével vagy decompensatio hepatitis kialakulásával. Előrehaladott májbetegségben szenvedő vagy májcirrhosisos betegeknek hepatitis fellángolását követően nagyobb a veszélye a decompensatio hepatitis kialakulásának, ezért szoros megfigyelés szükséges a terápia ideje alatt.

Hepatitis akut exacerbációját jelentették olyan betegek esetében is, akik félbeszakították a hepatitis B kezelést (lásd 4.2 pont). A kezelést követő fellángolások általában a HBV DNS emelkedéssel hozhatók összefüggésbe, és a többségük önszabályozó mechanizmus révén megszűnik. Azonban súlyos, akár fatális kimenetelű exacerbációkról is beszámoltak.

Az entekavirral kezelt, nukleozid terápia naiv betegek között a kezelés utáni exacerbatiók átlagosan 23 - 24 hét elteltével léptek fel, és többnyire HBeAg negatív betegeken számoltak be róluk (lásd 4.8 pont). A májfunkciót a hepatitis B kezelés befejezését követően legalább 6 hónapig rendszeres időközönként ismételt klinikai és laboratóriumi vizsgálatokkal kell ellenőrizni. Ha szükséges, újra kell indítani a hepatitis B terápiát.

Dekompenzált májbeteggek: a súlyos hepatikus nemkívánatos események nagyobb arányban fordultak elő (tekintet nélkül az okozati összefüggésre) a dekompenzált májbetegségben szenvedőknél, különösen Child-Turcotte-Pugh (CTP) C stádiumú betegekénél, mint a kompenzált májfunkciójú betegekénél. Ezen kívül a dekompenzált májbetegékénél magasabb lehet a tejsavas acidosis és olyan speciális, renális nemkívánatos események kockázata, mint a hepatorenalis szindróma. Ezért ebben a betegcsoportban a klinikai és laboratóriumi paramétereiket gondosan ellenőrizni kell (lásd még 4.8 és 5.1 pont).

Tejsavas acidosis és súlyos steatosissal járó hepatomegalia: nukleozid analógok alkalmazásakor (hypoxaemia hiányában) tejsavas acidosis előfordulását jelentették, amely néha fatális kimenetelű is lehet, és általában súlyos hepatomegáliával és máj steatosissal jár együtt. Mivel az entekavir is nukleozid analóg, ez a veszély nem zárható ki. A nukleozid analógokkal történő kezelést fel kell függeszteni gyorsan emelkedő aminotranszferáz szintek, progresszív hepatomegalia vagy ismeretlen eredetű metabolikus/tejsavas acidosis felléptekor. Benignus emésztési tünetek, mint például hányinger, hányás és hasi fájdalom a tejsavas acidosis kialakulására utalhatnak. A súlyos, néha fatális kimenetelű esetekhez pancreatitis, májelégtelenség/máj steatosis, veseelégtelenség és magas szérumsav szintek társultak. Fokozott óvatossággal kell eljárni nukleozid analógok felírásakor a hepatomegáliában, hepatitisben szenvedő vagy ismertén májbetegség kialakulása veszélyének kitett betegek (különösen elhízott nők) esetén. Ezen betegek állapotát szigorúan ellenőrizni kell.

Annak érdekében, hogy elkülöníthető legyen a kezelés eredményeként kialakuló és a tejsavas acidosisal összefüggésbe hozható aminotranszferáz emelkedés, az orvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy az SGPT (ALAT) változások a krónikus hepatitis B egyéb laboratóriumi paramétereinek javulásával járnak-e együtt.

Rezisztencia és specifikus figyelmeztetés a lamivudin-refrakter betegek esetében: a HBV polimerázon létrejött olyan mutációk melyek a lamivudin-rezisztencia szubsztitúciókat kódolják, másodlagos szubsztitúciók jelentkezéséhez vezethetnek, magukba foglalva az entekavirral összefüggő rezisztenciát (ETVr). A lamivudin-refrakter betegek kis százalékában az rtT184, rtS202 és rtM250 reziduumokon ETVr szubsztitúciók voltak jelen a kezelés kezdetekor. Lamivudin-rezisztens HBV-vel fertőzött betegek esetében nagyobb kockázattal alakul ki következményes entekavir-rezisztencia, mint a lamivudin-rezisztencia nélküli betegekénél. A lamivudin-refrakter vizsgálatokban a genotípusos lamivudin-rezisztencia felbukkanásának kumulatív valószínűsége 1, 2, 3, 4 és 5 éves kezelés után 6%, 15%, 36%, 47% illetve 51% volt. A lamivudin-refrakter populációban a virológiai választ sűrűn kell ellenőrizni és megfelelő rezisztencia tesztet kell végezni. Huszonnégy (24) hetes entekavir-kezelés után a szuboptimális virológiai válasszal rendelkező betegek kezelésének módosítása megfontolandó (lásd 4.5 és 5.1 pont). A terápia megkezdésekor azoknál a betegekénél, akiknek az anamnézisében lamivudin-rezisztens HBV fertőzés szerepel, az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy az entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir monoterápiával szemben.

Előzetesen fennálló lamivudin-rezisztens HBV fertőzés esetén a májbetegség súlyosságától függetlenül nő a későbbi entekavir-rezisztencia kockázata. Dekompenzált májbetegék esetén a virológiai áttörés a májat érintő alaptergység súlyos klinikai szövődményeivel járhat. Ezért dekompenzált májbetegékben és lamivudin-rezisztens HBV fertőzésben egyaránt szenvedő betegekénél inkább az entekavir plusz egy másik (a lamivudinnal vagy entekavirral kereszt-rezisztenciát nem mutató) antivirális szer kombinációjának alkalmazása mérlegelendő az entekavir-monoterápiával szemben.

Gyermekek és serdülők: Alacsonyabb arányú virológiai választ (HBV DNS < 50 NE/ml) figyeltek meg az olyan gyermekgyógyászati betegekénél, akiknek a kiindulási HBV DNS-értéke $\geq 8,0 \log_{10}$ NE/ml (lásd 5.1 pont). Az entekavir csak akkor alkalmazható ezeknél a betegekénél, ha a potenciális előny és a gyermeket érintő potenciális kockázat aránya ezt indokoltá teszi (pl. rezisztencia). Mivel a gyermekgyógyászati betegek egy részénél a krónikus aktív hepatitis B hosszan vagy akár egész életen át tartó kezelésére lehet szükség, mérlegelni kell az entekavir jövőbeni terápiai lehetőségekre gyakorolt hatását.

Májtranszplantáción átesett betegek: a vesefunkciót gondosan ellenőrizni kell az entekavir terápia megkezdése előtt és alatt azokon a májtranszplantáción átesett betegeken, akik ciklosporin vagy takrolimusz kezelésben részesülnek (lásd 5.2 pont).

Hepatitis C vagy D társfertőzés: nincs adat az entekavir hatásosságára nézve olyan betegeken, akik hepatitis C vagy D társfertőzésben is szenvednek.

Humán Immundeficiencia vírus (HIV)/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal nem részesülnek antiretrovirális terápiában: az entekavirt nem értékelték azon HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak hatékony HIV-kezelést. HIV-rezisztencia keletkezését figyelték meg olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik krónikus hepatitis B infekció ellen entekavir kezelésben részesültek, és nem kaptak HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy - Magas Aktivitású Antiretrovirális Terápia) kezelést (lásd 5.1 pont). Ezért az entekavir-kezelést nem lehet alkalmazni azoknál a HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik nem kapnak HAART-kezelést. Az entekavirt nem vizsgálták HIV-infekció kezelésére, ezért erre nem ajánlott.

HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal antiretrovirális terápiában részesülnek: az entekavirt 68 HIV/HBV társfertőzésben szenvedő, lamivudint tartalmazó HAART-kezelésben részesülő felnőttél vizsgálták (lásd 5.1 pont). Nincs adat az entekavir hatásosságára nézve HBeAg-negatív betegeken akik HIV társfertőzésben szenvednek. Korlátozott számú adat áll rendelkezésre HIV fertőzött betegek esetében, akiknek alacsony CD4 sejtszámuk van (< 200 sejt/mm³).

Általános megjegyzés: fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy nem bizonyított, hogy az entekavir-kezelés csökkenti a HBV transzmissziójának veszélyét, ezért megfelelő óvintézkedéseket kell alkalmaznia.

Maltitol: a Baraclude belsőleges oldat maltitolt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető. A Baraclude tabletta nem tartalmaz maltitolt, ezért fruktóz intoleranciában szenvedőknek is adható.

Para-hidroxi-benzoátok: A Baraclude belsőleges oldat tartósítószerként metil-para-hidroxi-benzoátot és propil-para-hidroxi-benzoátot tartalmaz, amelyek allergiás reakciókat válthatnak ki (esetleg késleltetett formában).

Nátrium: Ez a gyógyszer 0,015 mmol (vagy 0,3 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel az entekavir döntően a vesén keresztül eliminálódik (lásd 5.2 pont), a vesefunkciót csökkentő vagy a tubulusokon keresztül ugyancsak aktívan szekretálódó gyógyszerekkel való együttadása emelheti mind az entekavir, mind a másik gyógyszer szérum koncentrációját. A lamivudin, az adefovir-dipivoxil és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kivételével nem vizsgálták az entekavirnak más, vese útján kiválasztódó vagy a vesefunkciót befolyásoló gyógyszerrel való együttadását. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások megfigyelése céljából, ha az entekavirt ilyen gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

Nem figyeltek meg farmakokinetikai kölcsönhatásokat az entekavirt lamivudinnal, adefovirral illetve tenofovirral együtt adva.

Az entekavir nem szubsztrátja, induktora vagy inhibitora a citokróm P450 (CYP450) enzimeknek (lásd 5.2 pont). Ezért nem valószínű, hogy CYP450 mediált gyógyszerinterakciók előfordulnának entekavir esetében.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők: Mivel nem ismeretes, hogy az entekavir a fejlődő magzatra potenciálisan mennyire veszélyes, a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség: Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az entekavir tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek nagy dózisoknál reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Baraclude-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Nincs adat arra, hogyan befolyásolja az entekavir a HBV transzmisszióját az anyáról az újszülöttre. Ezért megfelelő óvintézkedéseket kell alkalmazni a neonatális HBV átvitel elkerülésére.

Szoptatás: nem ismert, hogy az entekavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok alapján az entekavir kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Baraclude alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység: az entekavirt kapó állatokon végzett toxikológiai vizsgálatok nem mutattak a csökkent fertilitásra utaló bizonyítékot (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A szédülés, fáradtság és álmoság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. Biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban kompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél a leggyakoribb mellékhatások, amelyek összefüggésbe hozhatók az entekavir-kezeléssel: a fejfájás (9%), fáradtság (6%), szédülés (4%) és a hányinger (3%) voltak. Az entekavir terápia során, ill. a terápia abbahagyása után a hepatitisz fellángolását jelentették (lásd 4.4 pont és c. A kiválasztott mellékhatások leírása).

b. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követően és 4 olyan klinikai vizsgálatban figyelték meg, amelynek során 1720, krónikus hepatitisz B infekcióban és kompenzált májbetegségben szenvedő beteg kettős-vak elrendezésben entekavirt (n = 862) vagy lamivudint kapott legfeljebb 107 héten át (lásd 5.1 pont). Ezekben a vizsgálatokban a napi 0,5 mg entekavir (679, nukleozid terápia naiv, HbeAg-pozitív vagy -negatív beteg, átlagosan 53 hétig tartó kezelése), napi 1 mg entekavir (183, lamivudin-refrakter beteg, átlagosan 69 hétig tartó kezelése), és a lamivudin mellékhatásprofilja a laboratóriumi eltéréseket is beleértve hasonlóan bizonyult.

Az entekavir-kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatások az alábbiakban szervrendszerek szerint csoportosítva kerülnek felsorolásra. A gyakoriság definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	ritka: anaphylaxiás reakció
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	gyakori: álmatlanság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: fejfájás, szédülés, aluszékonyság
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	gyakori: hányás, hasmenés, hányinger, dyspepsia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	gyakori: emelkedett transzaminázszint
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	nem gyakori: kiütés, alopecia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	gyakori: fáradtság

Tejsavas acidosis eseteket is jelentettek gyakran decompensatio hepatisal együtt, ill. más, súlyos kórképeket, gyógyszer-expozíciókat.

48 héten túli kezelés: az entekavir-kezelés – átlagosan 96 hétig történő – folytatása során nem jelentkeztek újabb mellékhatások.

c. Kiválasztott mellékhatások leírása

Laboratóriumi eltérések: Klinikai vizsgálatokban a nukleozid terápia naiv betegek 5%-ánál olyan SGPT (ALAT) emelkedést mértek, amely több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek és a betegek kevesebb, mint 1%-ánál az SGPT (ALAT) emelkedés több mint 2-szerese volt a kiindulási értéknek, ugyanakkor az összbilirubinszint a normálérték felső határának (ULN) több mint 2-szerese volt, és több mint 2-szerese a kiindulási értéknek. A betegek kevesebb mint 1%-ánál az albuminszint kisebb mint 2,5 g/dl, 2%-uknál az amilázszint több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, 11%-uknál a lipáz több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál a vérlemezke-szám 50 000/mm³ alatti volt.

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin-refrakter betegek 4%-ánál olyan SGPT (ALAT) emelkedést mértek, amely több, mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek és a betegek kevesebb mint 1%-ánál az SGPT (ALAT) emelkedése több mint 2-szerese volt a kiindulási értéknek, ugyanakkor az összbilirubinszint a normálérték felső határának több mint 2-szerese volt, és több mint 2-szerese a kiindulási értéknek. A betegek 2 %-ánál az amilázszint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, 18%-uknál a lipázszint több mint 3-szorosa volt a kiindulási értéknek, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál a vérlemezkeszám 50 000/mm³ alatti volt.

A kezelés alatti exacerbatiók: a nukleozid terápia naiv betegeken végzett vizsgálatokban az entekavirral kezelt betegek 2%-ánál, a lamivudinnal kezelt betegeknek pedig 4%-ánál észleltek a kezelés során olyan SGPT (ALAT) emelkedést, amely a normálérték felső határának több mint 10-szerese, a kiindulási értéknek pedig több mint 2-szerese volt. Lamivudin-refrakter betegekkel végzett vizsgálatokban az entekavirral kezelt betegek 2%-ánál, a lamivudinnal kezelt betegeknek pedig 11%-ánál észleltek a kezelés során olyan SGPT (ALAT) emelkedést, amely a normálérték felső határának több mint 10-szerese, a kiindulási értéknek pedig több mint 2-szerese volt. Az entekavir terápiaiban részesülő betegeknél a kezelés során az SGPT (ALAT) emelkedés átlagosan a 4 - 5. hétre alakult ki, majd a kezelés folytatásával általában abbamaradt, és az esetek többségében $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ mértékű vírus szám csökkenés kísérte, amely vagy megelőzte vagy egybeesett az SGPT (ALAT) emelkedéssel. A kezelés ideje alatt javasolt a májfunkció szabályos időközönkénti ellenőrzése.

A kezelés megszakítását követő exacerbatiók: hepatitis akut exacerbatióját jelentették olyan betegek esetében, akik megszakították a hepatitis B vírus ellenes kezelést, beleértve az entekavir-kezelésben részesülteket is (lásd 4.4 pont). A nukleozid terápia naiv betegeken végzett vizsgálatokban a nyomonkövetés során az entekavirral kezelt betegek 6%-ában, míg a lamivudinnal kezelt betegek 10%-ában

észleltek SGPT (ALAT) emelkedést (a normálérték felső határának több mint 10-szeresét és a referens értéknek [a kiindulási érték minimuma vagy az utolsó adagolást követő mérés értéke] több mint 2-szeresét). Az entekavirral kezelt, nukleozid terápia naiv betegek között az SGPT (ALAT) emelkedés átlagosan a 23 - 24. hétre alakult ki, és az SGPT (ALAT) emelkedés 86%-ban (24/28) a HBeAg negatív betegeken jelentkezett. Lamivudin-refrakter betegeken végzett vizsgálatokban, ahol csak limitált számú betegen történt nyomonkövetés, az entekavirral kezelt betegek 11%-ában, míg a lamivudinnal kezelt betegeknél nem észleltek SGPT (ALAT) emelkedést a nyomonkövetési időszakban.

A klinikai vizsgálatok során csak akkor hagyták abba az entekavir-kezelést, ha a beteg a terápiától elvárható módon reagált. Ha a kezelést a terápiás választól függetlenül szakítják félbe, a kezelést követő SGPT (ALAT) emelkedések magasabbak lehetnek.

d. Gyermek és serdülők

Az entekavir biztonságossága a 2 - < 18 éves gyermekgyógyászati betegeknél két, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő beteggel végzett klinikai vizsgálaton alapul. Ez egy II. fázisú farmakokinetikai vizsgálat (028-as vizsgálat) és egy III. fázisú vizsgálat (189-es vizsgálat). Ezek a vizsgálatok 195, HBeAg-pozitív, korábban nukleoziddal még nem kezelt beteg 99 hetes medián időtartamú entekavir-kezelésével kapcsolatosan adnak tapasztalatot. Az entekavir-kezelést kapó gyermekgyógyászati betegeknél megfigyelt mellékhatások konzisztensek voltak az entekavirral felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásokkal (lásd a. Biztonságossági profil összefoglalása és 5.1 pont), az alábbi kivétellel gyermekgyógyászati betegeknél:

- nagyon gyakori mellékhatások: neutropenia.

e. Más speciális populációk

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél szerzett tapasztalatok: az entekavir biztonságossági profilját dekompenzált májbetegségeknél egy randomizált, nyílt, összehasonlító vizsgálatban értékelték, amelyben a betegek naponta 1 mg entekavirt (n = 102) vagy naponta 10 mg adefovir-dipivoxilt (n = 89) kaptak (048. sz. vizsgálat). *A b. A mellékhatások táblázatos felsorolása c.* részben említett mellékhatásokat tekintve egy további mellékhatást [a vér bikarbonátszintjének csökkenését (2%)] figyeltek meg az entekavirral kezelt betegeknél a 48 hét alatt. A vizsgálat folyamán bekövetkezett kumulatív halálozási arány 23% (23/102) volt, a halálozási okok pedig általában a májjal voltak összefüggésben, ahogy az ebben a betegcsoportban várható. A vizsgálat folyamán előforduló hepatocellularis carcinoma (HCC) kumulatív aránya 12% (12/102) volt. A súlyos nemkívánatos események általában a májjal voltak összefüggésben, és a vizsgálat folyamán észlelt kumulatív gyakoriságuk 69% volt. Azoknál a betegeknél, akiknél magas volt a kiindulási CTP-pontszám, nagyobb volt a súlyos nemkívánatos események kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok eltérései: az entekavir-kezelést kapott, dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél 48 héten át egy esetben sem fordult elő a normálérték felső határának 10-szeresét és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó SGPT (ALAT)-emelkedés, és a betegek 1%-ánál mértek a kiindulási érték kétszeresét meghaladó SGPT (ALAT)-emelkedést, valamint a normálérték felső határának kétszeresét és a kiindulási érték kétszeresét meghaladó összbilirubinszintet. A betegek 30%-ánál mértek < 2,5 g/dl alatti albuminszintet, 10%-nál a kiindulási érték háromszorosát meghaladó lipázszintet, 20%-nál pedig < 50 000/mm³ thrombocytaszámot.

Tapasztalatok HIV társfertőzésben szenvedő betegeken: az entekavir mellékhatás profilja hasonlóan mutatkozott a HBV monoinfekcióban szenvedő betegeken és a limitált számú HIV/HBV társfertőzésben szenvedő, lamivudint tartalmazó HAART (highly active antiretroviral therapy = magas aktivitású antiretrovirális terápia) kezelésben részesülő betegeken vizsgálva (lásd 4.4 pont).

Nem/életkor: nem volt számottevő különbség az entekavir mellékhatás profiljában sem a nemek között (a betegek ≈ 25%-a nő volt a klinikai vizsgálatok során), sem az életkor függvényében (a betegek ≈ 5%-a 65 év feletti volt).

Feltételezett mellékhatások bejelentése: A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az entekavir betegek körében jelentett túladagolásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Egészséges egyéneken, akik legfeljebb 14 napon át naponta maximálisan 20 mg-ot vagy egyszeri maximálisan 40 mg-os dózist kaptak, nem jelentkeztek váratlan mellékhatások. Ha túladagolás fordul elő, a beteget megfigyelés alatt kell tartani, hogy kialakulnak-e a toxicitás tünetei, és szükség esetén standard szupportív terápiában kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok

ATC-kód: J05AF10

Hatásmechanizmus: az entekavir, egy HBV polimeráz ellenes aktivitással rendelkező guanozin nukleozid analóg, foszforiláció révén aktív trifoszfát (TP) formává alakul, amelynek intracelluláris felezési ideje 15 óra. Az entekavir-TP a természetes szubsztrát, a dezoxiguanozin-TP kompetitoraként gátolja a virális polimeráz enzim mindhárom funkcióját: (1) a HBV polimeráz priming-jét, (2) a negatív DNS szál reverz transzkripcióját a pregenom messenger RNS-ről, és (3) a pozitív HBV DNS szál szintézisét. Az entekavir-TP K_i értéke a HBV DNS polimerázra vonatkoztatva 0,0012 μM . Az entekavir-TP a celluláris α , β és δ DNS-polimeráz 18-40 μM közötti kinetikai inhibíciós konstanssal (K_i) jellemezhető gyenge inhibitora. Ezenfelül még nagyfokú entekavir expozíció sem okozott a HepG2 sejteken releváns, a γ polimerázra vagy a mitochondriális DNS szintézisre irányuló mellékhatásokat ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antivirális aktivitás: az entekavir 0,004 μM -os koncentrációban gátolja a HBV DNS szintézisét (50%-os csökkenést okozó koncentráció: EC_{50}) vad típusú HBV törzsekkel fertőzött humán HepG2 sejtekben. Az entekavir átlagos EC_{50} értéke a HBV LVDr (rtL180M és rtM204V) típusaival szemben 0,026 μM (0,010 - 0,059 μM között) volt. Adefovir-rezisztens szubsztitúcióval rendelkező rtN236T vagy rtA181V rekombináns vírusok teljes mértékben megtartották érzékenységüket entekavirral szemben.

Az entekavir laboratóriumi és klinikai HIV-1 izolátumok paneljével szembeni, gátló hatékonyságának egy elemzése különböző sejteket és teszt körülményeket használva, 0,026-tól $> 10 \mu\text{M}$ -ig terjedő EC_{50} értékeket eredményezett. Alacsonyabb EC_{50} -értékeket figyeltek meg, amikor a tesztekben csökkent vírusszinteket használtak. Sejtkultúrában az entekavir az M184I szubsztituens szelektálódását eredményezte mikromoláris koncentrációkban, ami megerősíti a gátló aktivitást a magas entekavir-koncentrációknál. Az M184V szubsztituens tartalmazó HIV variánsoknál az entekavirral szembeni csökkent érzékenységet tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

HBV kombinációs vizsgálatokban a sejtkultúrában, széles koncentrációtartományon belül az abakavir, a didanozin, a lamivudin, a sztavudin, a tenofovir vagy a zidovudin nem antagonizálták az entekavir anti-HBV aktivitását. HIV antivirális vizsgálatokban az entekavir mikromoláris koncentrációknál nem antagonizálta a fenti hat nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) vagy emtricitabin anti-HIV aktivitását a sejtkultúrában.

Rezisztencia sejtkultúrában: a reverz transzkriptázban rtM204V és rtL180M szubsztituenseket tartalmazó vad típusú HBV, LVDr vírusok entekavir iránti érzékenysége a 8-ad részére csökkent.

Egyéb, entekavir-rezisztenciát (ETVr-t) okozó aminosav változások inkorporációja, mint az rtT184, rtS202 vagy rtM250, csökkenti az entekavir iránti érzékenységet a sejt kultúrában. A klinikai izolátumokon megfigyelt szubsztitúciók (rtT184A, C, F, G, I, L, M vagy S; rtS202 C, G vagy I; és/vagy rtM250I, L vagy V) tovább csökkentették az entekavir iránti érzékenységet, a vad típusú vírusok érzékenységének 16-od - 741-ed részére. Az rtA181C aminosav szubsztitúciót az rtL180M és az rtM204V szubsztitúciókkal kombinációban tartalmazó lamivudin-rezisztens törzsek az entekavir iránti fenotípusos érzékenységet 16-od - 122-ed részére csökkentették. Az ETVr-t okozó szubsztitúciók az rtT184, rtS202 és rtM250 reziduumokban csak mérsékelt hatást fejtettek ki az entekavir iránti érzékenységre és több mint 1000 beteg mintáinak vizsgálata alapján a lamivudin-rezisztenciát (LVDr-t) okozó szubsztitúciók hiányában ezt nem figyelték meg. A rezisztencia oka a módosult HBV reverz transzkriptázhoz történő csökkent inhibitor kötődés, és a rezisztens HBV csökkent replikációs kapacitást mutat a sejt kultúrában.

Klinikai tapasztalatok: az entekavir terápiás előnyeit szövettani, virológiai, biokémiai és szerológiai reakciók alapján, 48 hetes, 1633 krónikus hepatitis B fertőzésben és dekompenzált májbetegségben szenvedő felnőtt betegen, bizonyított virális replikáció esetén végzett aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokat követően határozták meg. Ezen kívül az entekavir biztonságosságát és hatásosságát értékelték egy olyan aktív kontrollos vizsgálatban is, amelyben 191, HBV-fertőzött, dekompenzált májbetegségben szenvedő beteg, valamint egy olyan klinikai vizsgálatban, amelyben 68, HBV és HIV keresztfertőzött beteg vett részt.

A szövettani javulást a kompenzált májbetegeknél elvégzett vizsgálatokban a Knodell necro-inflammatorikus pontszámoknak a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 2 -pontos csökkenésével definiálták, azzal a feltétellel, hogy egyidejűleg a Knodell fibrosis pontszám értékek ne romoljanak. A 4-es Knodell Fibrosis Pontszámú (cirrhosisos) betegek kezelésre adott válaszreakciói hasonlóak voltak, mint az összes hatásossági paraméter által meghatározott általános válaszreakciók (valamennyi betegnek kompenzált májbetegsége volt). A magas kezdeti Knodell necro-inflammatorikus értékek (> 10) a nukleozid terápia naiv betegeknél tapasztalt nagyobb mértékű szövettani javulással voltak összefüggésbe hozhatók. A normál felső érték kétszeresét elérő vagy azt meghaladó kezdeti SGPT (ALAT) szintek és kezdeti HBV DNS $9,0 \log_{10}$ kópia/ml alatti vagy ezzel megegyező szintek a virológiai válasz magasabb értékével jártak (a 48. héten HBV DNS < 400 kópia/ml) nukleozid terápia naiv HBeAg-pozitív betegeknél. Tekintet nélkül a kezdeti értékekre, a betegek többsége hisztológiai és virológiai választ mutatott a kezelésre.

Kompenzált májbetegségben szenvedő, nukleozid terápia naiv betegeken szerzett tapasztalatok:

Az alábbi táblázat egy 48 hetes, randomizált, kettősvak vizsgálat eredményeit tartalmazza, melynek során az entekavirt (ETV) a lamivudinnal (LVD) hasonlították össze HBeAg pozitív (022) és HBeAg negatív (027) betegeken.

	Nukleozid terápia naív betegek			
	HBeAg pozitív (022.sz.klinikai vizsgálat)		HBeAg negatív (027.sz. klinikai vizsgálat)	
	ETV 0,5 mg naponta egyszer	LVD 100 mg naponta egyszer	ETV 0,5 mg naponta egyszer	LVD 100 mg naponta egyszer
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Szöveti javulás ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrosis pontszám javulás	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrosis pontszám rosszabbodás	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Vírusszám csökkenés (log ₁₀ kópia/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNS nem mutatható ki (< 300 kópia/ml PCR-rel (polimeráz- láncreakcióval) meghatározva) ^c	67%*	36%	90%*	72%
SGPT (ALAT) normalizáció (≤ 1-szerese a normálérték felső határának)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg seroconversio	21%	18%		

*p érték vs lamivudin < 0,05

^a értékelhető kiindulási hisztológiával rendelkező betegek (kiindulási Knodell necro-inflammatorikus pontszám ≥ 2)

^b elsődleges végpont

^c Roche Cobas Amplicor PCR vizsgálat (LLOQ (mennyiségi meghatározás alsó határa) = 300 kópia/ml)

Lamivudin-refrakter, kompenzált májbetegségben szenvedő betegeken szerzett tapasztalatok:

Egy randomizált, kettősvak vizsgálatban HBeAg pozitív lamivudin-refrakter betegeken (026) a kiinduláskor a betegek 85% -ában voltak jelen LVD_r mutációk, a vizsgálat megkezdésekor a lamivudint kapó betegeket vagy napi egyszeri 1 mg entekavirra állították át, mellőzve a kiürülési (wash out) periódust, illetve az átfedési (overlap) időszakot (n = 141), vagy folytatták a napi 100 mg-os lamivudin-kezelést (n = 145). A 48. heti eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

	Lamivudin-refrakter betegek	
	HBeAg pozitív (026. sz. klinikai vizsgálat)	
	ETV 1,0 mg naponta egyszer	LVD 100 mg naponta egyszer
n	124 ^a	116 ^a
Szöveti javulás ^b	55%*	28%
Ishak fibrosis pontszám javulás	34%*	16%
Ishak fibrosis pontszám rosszabbodás	11%	26%
n	141	145
Vírus szám csökkenés (log ₁₀ kópia/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNS nem mutatható ki (< 300 kópia/ml PCR-rel meghatározva) ^c	19%*	1%
SGPT (ALAT) normalizáció (≤ 1-szerese a normálérték felső határának)	61%*	15%
HBeAg seroconversio	8%	3%

*p érték vs lamivudin < 0,05

^a értékelhető kiindulási hisztológiával rendelkező betegek (kiindulási Knodell necro-inflammatorikus pontszám ≥ 2)

^b elsődleges végpont

^c Roche Cobas Amplicor PCR vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml)

A 48. kezelési hét utáni eredmények

A kezelést befejezték, ha az előre meghatározott terápiás válasz kritériumoknak a 48. héten vagy a kezelés második éve folyamán sikerült megfelelni. A terápiás válasz kritériumok az alábbiak voltak: a HBV virológiai szuppressziója (HBV DNS < 0,7 MEq/ml a bDNS-nél) és a HBeAg eliminálódása (HBeAg pozitív betegekben) vagy az SGPT (ALAT) kevesebb mint 1,25-szöröse a normálérték felső határának (HBeAg negatív betegekben). A kezelésre reagáló betegeket további 24 hét kezelésmentes perióduson át megfigyelés alatt tartották. Azokon a betegeken, akik megfeleltek a virológiai, de nem feleltek meg a szerológiai vagy biokémiai válasz kritériumoknak, folytatták a kezelést a kettős vizsgálatnak megfelelően. Azoknak a betegeknél, akiknél elmaradt a virológiai válasz, alternatív kezelést ajánlottak fel.

Nukleozid terápia naiv betegek:

HBeAg pozitív betegek (022. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 354) összesített eredményeit tekintve a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 80%-ában, PCR méréssel megállapítva, az SGPT (ALAT) normalizálódott 87%-ukban, 31%-os volt a HBeAg seroconversio és 2%-os a HBsAg seroconversio (5%-os a HBsAg elimináció). A lamivudin-kezelés végén (n = 355) kapott összesített eredmények az alábbiak voltak: a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 39% -ában, PCR meghatározással és az SGPT (ALAT) normalizálódott 79%-ukban, 26% -os volt a HBeAg seroconversio és 2%-os a HBsAg seroconversio (3% -os a HBsAg elimináció értéke). A kezelés végén azok közül a betegek közül, akiknek a kezelése 52 hét után is folytatódott (átlag 96 hétig) a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent PCR meghatározással a 243 entekavirral kezelt beteg 81%-ában és a lamivudin-kezelt betegek 39%-ában, miközben az SGPT (ALAT) normalizálódott (a normálérték felső határának ≤ 1 -szeresére) az entekavirral kezelt betegek 79%-ában és a lamivudinnal kezelték 68% -ában.

HBeAg negatív betegek (027. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 325) összesített eredményeit tekintve a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 94%-ában, PCR meghatározással és az SGPT (ALAT) normalizálódott 89%-ukban, ezzel szemben a lamivudinnal kezelt betegekben (n = 313) a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 77%-ában, PCR meghatározással és az SGPT (ALAT) normalizálódott 84%-ukban. 26 entekavirral kezelt és 28 lamivudinnal kezelt betegben, akiknek kezelése 52 hét után is folytatódott (átlagosan 96 hétig), a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent, PCR meghatározással az entekavirral kezelték 96%-ában, és a lamivudinnal kezelték 64%-ában a kezelés végén. Az SGPT (ALAT) normalizálódott (a normálérték felső határának ≤ 1 -szeresére) az entekavirral kezelt betegek 27%-ában és a lamivudinnal kezelték 21%-ában a kezelés végén.

Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a protokoll által előírt terápiás válasz kritériumoknak, ez a válasz fennmaradt a 24 hetes kezelés utáni követési periódusban is, a 022. sz. klinikai vizsgálatban az entekavirra reagálók 75%-ában (83/111), szemben a lamivudinra reagálók 73%-ával (68/93), míg a 027. sz. klinikai vizsgálatban az entekavirra reagálók 46%-ában (131/286), szemben a lamivudinra reagálók 31%-ával (79/253). A kezelés utáni követés 48. hetére a HBeAg-negatív betegek jelentős hányadánál a korábbi válasz megszűnt.

Májbiopszia eredmények: a pivotális nukleozid terápia naiv vizsgálatokból azon 57 HBeAg-pozitív (022) és HBeAg-negatív (027) beteg hosszú távú máj szövettani eredményeit értékelték, akiket a vizsgálat hosszú távú szakaszába vontak be. Az entekavir adagja napi 0,5 mg volt a pivotális vizsgálatokban (átlagos expozíció 85 hét) és napi 1 mg a meghosszabbított vizsgálatban (átlagos expozíció 177 hét) és 51 beteg lamivudint is kapott a meghosszabbított vizsgálat kezdetén (medián időtartam 29 hét). Az 57 betegből 55-nél (96%) szövettani javulást észleltek, ahogy azt előzőleg definiálták (lásd fent) és az 57-ből 50-nél (88%) az Ishak-féle fibrózis-pontszám ≥ 1 ponttal csökkent. Azoknál a betegeknél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor az Ishak-féle fibrózis-pontszáma ≥ 2 volt, 43 betegből 25-nél (58%) ez az érték ≥ 2 pontot csökkent. A vizsgálat megkezdésekor minden (10-ből 10) előrehaladott fibrózisban vagy cirrhosisban szenvedő betegnél (Ishak-féle fibrózis-pontszám 4, 5 vagy 6) ≥ 1 pont volt a csökkenés (átlagos csökkenés a kiindulási értékhez viszonyítva 1,5 pont). A hosszú távú biopszia idején, a HBV-DNS minden betegnél < 300 kópia/ml és 57-ből 49-nél (86%) a szérum SGPT (ALAT) nem volt magasabb a normálérték felső határánál. Mind az 57 beteg HBsAg-pozitív maradt.

Lamivudin-refrakter betegek:

HBeAg pozitív betegek (026. sz. klinikai vizsgálat): a maximálisan 96 hétig tartó entekavir-kezelés (n = 141) összesített eredményeit tekintve a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent 30%-ukban PCR meghatározással, az SGPT (ALAT) normalizálódott 85%-ukban; és 17%-ukban volt HBeAg seroconversio.

Annál a 77 betegnél, akik folytatták a kezelést az 52. héten túl is (átlagosan 96 hétig), a HBV DNS < 300 kópia/ml alá csökkent a betegek 40%-ában, PCR meghatározással, és 81%-ukban normalizálódott az SGPT (ALAT) (\leq 1-szerese a normálérték felső határának) a kezelés végén.

Életkor/nem:

Nem volt számottevő különbség az entekavir hatékonyságában sem a nemek között (\approx 25% volt a nők aránya a klinikai vizsgálatban) sem az életkor függvényében (a betegek \approx 5%-a volt > 65 éves).

Hosszú távú követéses vizsgálat

A 080-as vizsgálat egy olyan randomizált, megfigyeléses, nyílt, 4. fázisú klinikai vizsgálat volt, amely az entekavir-kezelés (ETV, n = 6216) illetve egyéb standard HBV nukleozid (sav)-kezelés (nem ETV, n = 6162) hosszú távú kockázatait értékelte krónikus hepatitis B vírus (CHB) fertőzésben szenvedő betegeken maximum 10 évig. A vizsgálatban értékelt legfontosabb klinikai események az alábbiak voltak: az összes rosszindulatú daganat (HCC és nem HCC típusú rosszindulatú daganatos események együttesen), a HBV okozta májbetegség progressziója, a nem HCC típusú rosszindulatú daganatok, a HCC, és a halálozások, beleértve a májkárosodással összefüggő halálozásokat is. Az ETV-kezelést a nem ETV-kezeléssel összehasonlítva, az előbbi nem járt együtt a rosszindulatú daganatok fokozott kockázatával ebben a vizsgálatban, sem az összes rosszindulatú daganat összesített végpontjának (ETV n = 331, nem ETV n = 337; HR=0,93 [0,8-1,1]), sem a nem HCC típusú rosszindulatú daganatok egyedi végpontjának (ETV n = 95, nem ETV n = 81; HR=1,1 [0,82-1,5]) értékelése alapján. A jelentett események a HBV okozta májbetegség progressziója és a HCC vonatkozásában hasonlóak voltak mindkét csoportban (ETV és nem ETV). A leggyakrabban jelentett rosszindulatú daganat mindkét csoportban (ETV és nem ETV) a HCC volt, amelyet a malignus gastrointestinalis daganat követett.

Speciális populációk

Dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek: a 048. sz. vizsgálatban 191 HBeAg pozitív vagy negatív, krónikus HBV fertőzésben és igazolt dekompenzált májbetegségben (definíció: 7 vagy annál magasabb CTP-pontszám) szenvedő beteg kapott naponta 1 mg entekavirt vagy naponta 10 mg adefovir-dipivoxilt. A betegek között voltak olyanok, akik HBV-kezelést még nem kaptak, illetve előzetesen már kezelték (kivéve az entekavirrel, adefovir-dipivoxillel vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal végzett előzetes kezelést). A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos CTP-pontszáma 8,59 volt, és a betegek 26%-a a CTP C stádiumba tartozott. Az átlagos kiindulási MELD pontszám (Model for End Stage Liver Disease – Végstádiumú májbetegség modell) 16,23 volt. A PCR-rel meghatározott átlagos szérumban HBV DNS 7,83 log₁₀ kópia/ml volt, az átlagos szérumban SGPT (ALAT) pedig 100 U/l; a vizsgálat megkezdésekor a betegek 54%-a volt HBeAg pozitív és 35%-ánál fordult elő LVDr-t okozó szubsztitúció. Az elsődleges végpont, azaz a PCR-rel meghatározott szérumban HBV DNS szintben a vizsgálat megkezdése és a 24. hét között bekövetkezett átlagos változás vonatkozásában az entekavir jobb volt, mint az adefovir-dipivoxil. A kiválasztott vizsgálati végpontok 24. és 48. héten kapott eredményeit a táblázat mutatja be.

	24. hét		48. hét	
	ETV 1 mg naponta egyszer	Adefovir- dipivoxil 10 mg naponta egyszer	ETV 1 mg naponta egyszer	Adefovir- dipivoxil 10 mg naponta egyszer
n	100	91	100	91
HBV DNS ^a				
Nem kimutatható (<300 kópia/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás (log ₁₀ kópia/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil vagy javult CTP-pontszám ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD pontszám A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg veszteség ^b	1%	0	5%	0
A következők normalizálása: ^f				
SGPT (ALAT) (≤1 x ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 x LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 x ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Prothrombin idő (≤1 x ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR vizsgálat (LLOQ = 300 kópia/ml).

^b NC=F (vizsgálatot be nem fejező=sikertelen), a kezelést az elemzés hete előtt befejezők, beleértve a halálozás, hatástalanság, nemkívánatos esemény, non-compliance/az utókövetés során előforduló lemorzsolódás sikertelenségnek tekintendők (pl. HBV DNS ≥ 300 kópia/ml)

^c NC=M (vizsgálatot be nem fejező=hiányzó)

^d A CTP-pontszám kiindulási értékhez viszonyított csökkenése vagy változatlanlansága.

^e A kiindulási átlagos MELD pontszám 17,1 volt az ETV és 15,3 az adefovir-dipivoxil esetében.

^f A nevező a vizsgálat megkezdésekor kóros értékekkel rendelkező betegek száma.

* p<0,05

ULN=a normálérték felső határa, LLN=a normálérték alsó határa.

A hepatocellularis carcinoma kialakulásáig vagy a halálozásig (amelyik előbb következett be) eltelt idő a két kezelési csoportban hasonló volt. A vizsgálat folyamán megfigyelt kumulatív halálozási arány az entekavirral kezelt betegeknél 23% (23/102), az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknél pedig 33% (29/89) volt, a hepatocellularis carcinoma vizsgálat folyamán megfigyelt kumulatív aránya az entekavirral kezelt betegeknél 12% (12/102), az adefovir-dipivoxillal kezelt betegeknél pedig 20% (18/89) volt.

A kiinduláskor LVD_r-t okozó szubsztitúcióval rendelkezők esetében azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási HBV DNS érték 300 kópia/ml alatti, 44% volt az entekavirt és 20% az adefovirt kapó betegeknél a 24. héten, és 50% volt az entekavirt és 17% az adefovirt kapó betegeknél a 48. héten.

HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal HAART-kezelésben részesülnek: a 038. számú klinikai vizsgálatot 67 HbeAg pozitív és 1 HBeAg negatív HIV társfertőzésben szenvedő betegen végezték. A betegeknek stabil, kontrollált HIV fertőzésük volt (HIV RNS < 400 kópia/ml) rekurrens HBV viraemiával, lamivudint tartalmazó HAART-kezelés mellett. HAART-rezsimek nem tartalmaztak emtricitabint vagy tenofovir-dizoproxil-fumarátot. A vizsgálat kezdetén az entekavirral kezelt betegek előzetesen átlagosan 4,8 évig lamivudin terápiában részesültek, az átlagos CD4 szám 494 sejt/mm³ volt (csak 5 betegnél volt a CD4 szám < 200 sejt/mm³). A betegek továbbra is részesültek lamivudin-kezelésben, majd kiegészítésül vagy napi 1 mg entekavirt (n = 51) vagy placebo (n = 17) szedtek 24 héten át, ezt követően további 24 héten keresztül valamennyien entekavirt kaptak. A 24. héten a HBV víruszám csökkenés szignifikánsan magasabb volt az entekavir

csoportban (-3,65 vs 0,11 log₁₀ kópia/ml emelkedés). Az eredetileg entekavir-kezelésre kijelölt betegekben a HBV DNS csökkenés a 48. hétre -4,20 log₁₀ kópia/ml volt, az SGPT (ALAT) normalizálódott az abnormális kiindulási értékkel rendelkezők 37%-ában és egyetlen betegnél sem fordult elő HBeAg seroconversio.

HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegek, akik egyúttal nem részesülnek HAART-kezelésben: az entekavirt nem értékelték azon HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak hatásos HIV-kezelést. HIV RNS csökkenésről számoltak be HIV/HBV társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik HAART nélkül részesültek entekavir monoterápiában. Néhány esetben M184V HIV variáns szelektálódását figyelték meg, aminek jelentősége lehet a betegek esetleges jövőbeli HAART-rezsimek kiválasztásában. Ennek következtében ilyen helyzetben a HIV-rezisztencia potenciális kialakulása miatt az entekavirt nem szabad alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Májtranszplantált recipiensek: a napi egyszeri 1 mg entekavir biztonságosságát és hatásosságát 65, olyan betegnél értékelték egy egykaros vizsgálatban, aki a krónikus HBV fertőzés szövődményei miatt májtranszplantátumot kapott, és a transzplantáció időpontjában a HBV DNS mennyisége <172 NE/ml (megközelítőleg 1000 kópia/ml) volt. A vizsgálati populáció 82%-a férfi, 39%-a fehér és 37%-a ázsiai volt, 49 éves átlagéletkorral. A transzplantáció időpontjában a betegek 89%-ának HBeAg-negatív betegsége volt. A hatásosság szempontjából értékelhető (legalább 1 hónapig kapott entekavirt) 61 beteg közül 60 kapott még a transzplantációt követő profilaxis rezsim részeként hepatitis B immunglobulint (HBIG) is. Eközül a 60 beteg közül 49 kapott több mint 6 hónapig HBIG terápiát. A transzplantációt követő 72. héten az 55 megfigyelt beteg egyikében sem fordult elő HBV virológiai recidíva [definíció szerint HBV DNS ≥50 NE/ml (megközelítőleg 300 kópia/ml)], és nem jelentettek virológiai recidívát a további hat beteg értékelésének idejében sem. A transzplantációt követően mind a 61 betegnél HBsAg eltűnés következett be, és később közülük 2, a nem kimutatható HBV DNS ellenére (<6 NE/ml), HBsAg-pozitív lett. Az ebben a vizsgálatban észlelt nemkívánatos események gyakorisága és jellege hasonló volt a májtranszplantátumot kapott betegeknél várhatóval, valamint az entekavir ismert biztonságossági profiljával.

Gyermekek és serdülők: A 189-es vizsgálat az entekavir hatásosságát és biztonságosságát értékelő, 180, korábban nukleoziddal még nem kezelt, 2 - < 18 éves, HBeAg-pozitív krónikus hepatitis B fertőzésben és kompenzált májbetegségben szenvedő, emelkedett SGPT (ALAT) értékkel rendelkező gyermekkel és serdülővel végzett vizsgálat. A betegeket vak elrendezésben 0,015 mg/kg-tól legfeljebb napi 0,5 mg entekavirral (N = 120) vagy placebóval (N = 60) végzett kezelésre randomizálták (2:1 arányban). A randomizációt korcsoportonként stratifikálták (2 - 6 év; > 6 - 12 év és > 12 - < 18 év). A kiindulási demográfiai jellemzők és a HBV okozta betegség jellemző tulajdonságai a 2 terápiás kar és az életkor kohorszok esetén hasonlóak voltak. A vizsgálatba való belépéskor az átlagos HBV DNS 8,1 log₁₀ NE/ml és az átlagos SGPT (ALAT) 103 E/l volt a vizsgálati populációban. A fő hatásossági végpontok 48. heti és 96. heti eredményei az alábbi táblázatban láthatók.

	Entekavir		Placebo*
	48. hét	96. hét	48. hét
n	120	120	60
HBV DNS < 50 NE/ml és HBeAg szerokonverzió ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNS < 50 NE/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg szerokonverzió ^a	24,2%	36,7%	10,0%
SGPT (ALAT) normalizáció ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNS < 50 NE/ml ^a			
Kiindulási HBV DNS < 8 log ₁₀ NE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Kiindulási HBV DNS ≥ 8 log ₁₀ NE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (vizsgálatot be nem fejező=sikertelen)

* A 48. hétig HBe szerokonverziót nem mutató, placebo csoportba randomizált betegek a vizsgálat második évére átkerültek a nyílt elrendezésű entekavir csoportba; így randomizált összehasonlítási adatok csak a 48. hétig állnak rendelkezésre.

A gyermekek rezisztenciájának felmérése a korábban nukleozidot nem kapott, HBeAg-pozitív krónikus HBV-fertőzéssel élő gyermekekkel végzett két klinikai vizsgálat (028 és 189) adatain alapul. A két vizsgálat 183 olyan betegről nyújt rezisztenciával kapcsolatos adatokat, akiket az 1. évben kezeltek és megfigyeltek, valamint 180 olyan betegről, akiket a 2. évben kezeltek és megfigyeltek. A genotípus meghatározása minden olyan beteg esetében megtörtént, (ha volt elérhető vérminta), akinél vírusátörés történt a 96. hétre, vagy a HBV DNS ≥ 50 NE/ml volt a 48. vagy a 96. hétre. A 2. évben két betegnél figyeltek meg ETV_r-vel szembeni genotípusos rezisztenciát (1,1%-os összesített rezisztencia valószínűség a 2. évben).

Klinikai rezisztencia felnőtteknél: a klinikai vizsgálatokban kezdetben 0,5 mg entekavirral (nukleozid naiv) vagy 1,0 mg entekavirral (lamivudin-refrakter) kezelés alatt álló betegnél a 24. héten vagy azt követően a PCR HBV DNA mérésével követték a rezisztencia kialakulását. 240 héten át az ETV_r szubsztitúciókra utaló az rtT184, rtS202 vagy rtM250-nél mutatózó genotípusos jeleket a nukleozid naiv vizsgálatokban 3 entekavir-kezelt betegnél (közülük 2 tapasztalt virológiai áttörést) azonosítottak (lásd a táblázatot). Ezeket a szubsztitúciókat csak az LVDr szubsztitúciók (rtM204V és rtL180M) jelenléte mellett figyelték meg.

Genotípusos entekavir-rezisztencia kifejlődése az 5. évig, nukleozid-naiv vizsgálatok során					
	1. év	2. év	3. év ^a	4. év ^a	5. év
Rezisztencia miatt kezelt és ellenőrzött betegek ^b	663	278	149	121	108
A betegeknek a következőkben felsoroltak kialakulása, egy adott évben:					
- genotípusos ETV _r ^c kifejlődése	1	1	1	0	0
- genotípusos ETV _r ^c virológiai áttöréssel ^d	1	0	1	0	0
A következőkben felsoroltak kumulatív valószínűsége:					
- Genotípusos ETV _r ^c kifejlődése	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- Genotípusos ETV _r ^c virológiai áttörés ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Az eredmények az 1 mg entecavir-lamivudin kombinációs kezelés három éves adatait mutatják (melyet egy hosszú távú entecavir kezelés követett), nevezetesen a három éves adatokat a 149 kezelt betegből 147 beteg esetében, illetve az összes beteg esetében a négyéves és ötéves kombinációs kezelés adatait, illetve ezen felül a három éves kezelés adatait a 149 kezelt betegből 130 beteg esetében (medián 20 hét) és az ötéves adatokból a 121 kezelt betegből 1 beteg adatát (medián 1 hét).

^b Beleszámítanak azok a betegek akiknél a kezelés alatt legalább egy PCR HBV DNS mérést végeztek a 24. héten vagy azt követően egészen az 58. hétig (1 év), az 58. hét után egészen a 102. hétig (2. év), a 102. hét után a 156. hétig (3. év), a 156. hét után a 204. hétig (4. év), vagy a 204. hét után a 252. hétig (5. év).

^c Ezen betegeknek LVDr szubsztitúciók is találhatóak

^d A HBV DNS $\geq 1 \log_{10}$ emelkedése a minimumhoz viszonyítva PCR-rel mérve, amelyet egymást követő mérésekkel vagy a vizsgált időszak végén igazoltak.

ETV_r szubsztitúciókat (ezenkívül LVDr szubsztitúciók [rtM204V/I ± rtL180M]) a lamivudin-refrakter, entekavirral kezelt és rezisztenciára ellenőrzött betegek izolátumai között 10/187 (5%-ban) figyeltek meg bevétele során, amely arra utal, hogy az előzetes lamivudin-kezelés ezeknek a rezisztens szubsztituenseknek a szelekcióját okozhatja, és amelyek előfordulási gyakorisága alacsony az entekavir-kezelést megelőzően. A 240. hét alatt, 10 betegből 3-nál tapasztaltak virológiai visszaesést ($\geq 1 \log_{10}$ emelkedés a minimumhoz viszonyítva). A lamivudin-refrakter vizsgálatokban a 240 hétig bezárólag felmerülő entekavir-rezisztenciát az alábbi táblázat foglalja össze.

Genotípusos entekavir-rezisztencia az 5. évig, lamivudin-refrakter vizsgálatok során					
	1. év	2. év	3. év ^a	4. év ^a	5. év ^a
Rezisztencia miatt kezelt és ellenőrzött betegek ^b	187	146	80	52	33
A betegeknél a következőkben felsoroltak kialakulása, egy adott évben:					
- genotípusos ETVr ^c kifejlődése	11	12	16	6	2
- genotípusos ETVr ^c virológiai áttöréssel ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
A következőkben felsoroltak kumulatív valószínűsége:					
- genotípusos ETVr ^c kifejlődése	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotípusos ETVr ^c virológiai áttöréssel ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Az eredmények az entecavir-lamivudin kombinációs kezelés adatait mutatják (melyet egy hosszú-távú entecavir kezelés követett), nevezetesen a három éves adatokat a 80 kezelt betegből 48 beteg esetében (medián 13 hét), illetve a négyéves adatokból az 52 kezelt betegből 10 beteg adatait (medián 38 hét) és az ötéves adatokból a 33 kezelt betegből 1 beteg adatát (medián 16 hét).

^b Beleszámítanak azok a betegek akiknél a kezelés alatt legalább egy PCR HBV DNS mérést végeztek a 24. héten vagy azt követően egészen az 58. hétig (1 év), az 58. hét után egészen a 102. hétig (2. év), a 102. hét után a 156. hétig (3. év), a 156. hét után a 204. hétig (4. év), a 204. hét után a 252. hétig (5. év).

^c Ezen betegeknél LVD_r szubsztitúciók is találhatóak

^d A HBV DNS $\geq 1 \log_{10}$ emelkedése a minimumhoz viszonyítva PCR-rel mérve, amelyet egymást követő mérésekkel vagy a vizsgált időszak végén igazoltak

^e bármely évben jelentkező ETV_r; virológiai áttörés egy konkrét évben

A HBV DNS $<10^7 \log_{10}$ kópia/ml kiindulási értékkel rendelkező lamivudin-refrakter betegek 64%-a (9/14) <300 kópia/ml HBV DNS értéket ért el a 48. héten. Ennél a 14 betegnél alacsonyabb arányban fordult elő genotípusos entekavir-rezisztencia (kumulatív valószínűség 18,8% az 5 éves nyomonkövetés során), mint az egész vizsgálati populációban (lásd táblázat). Továbbá, a lamivudin-refrakter betegek akik $<10^4 \log_{10}$ kópia/ml HBV DNS értéket értek el PCR-rel a 24. héten, kisebb arányban voltak rezisztensek, mint akik ezt nem érték el (5 éves kumulatív valószínűség 17,6% [n=50] szemben a 60,5%-kal [n=135]).

II és III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített elemzése: A forgalomba hozatalt követően, 17 II. és III. fázisú klinikai vizsgálatból származó entekavir-rezisztencia adatok összesített elemzése során az entekavir kezelés alatt 1461 betegből 5-nél mutatták ki a kialakult entekavir rezisztencia-asszociált rtA181C szubsztitúciót. Ezt a szubsztitúciót csak a lamivudin rezisztencia-asszociált rtL180M és rtM204V szubsztitúciók jelenlétében mutatták ki.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: az entekavir gyorsan felszívódik, maximális plazma koncentrációját átlagosan 0,5 - 1,5 óra alatt éri el. Abszolút biohasznosulását még nem határozták meg. A gyógyszer változatlan formában vizelettel való kiürülése alapján a biohasznosulás legalább 70% -ra tehető. A c_{max} és az AUC értékek dózisfüggően emelkednek 0,1 - 1 mg entekavir ismételt adagolását követően. A steady-state napi egyszeri adagolással 6 - 10 nap alatt érhető el, ≈ 2 -szeres akkumuláció mellett. A steady-state c_{max} és c_{min} értékek 0,5 mg-os adagnál 4,2 illetve 0,3 ng/ml, 1 mg-os adagnál pedig 8,2 illetve 0,5 ng/ml. A tabletta és a belsőleges oldat egészséges önkénteseken vizsgálva bioekvivalensnek mutatkozott; így a két gyógyszerformát egymással helyettesíthetőnek találták.

0,5 mg entekavirnak standard magas zsír tartalmú táplálékkal (945 kcal, 54,6 g zsír) vagy alacsony zsír tartalmú táplálékkal (379 kcal, 8,2 g zsír) való együttes alkalmazása a felszívódás kismértékű elhúzódását (1 - 1,5 óra táplálkozást követően vs. 0,75 óra éhgyomorral), a c_{max} 44 - 46%-os és az AUC

18 - 20%-os csökkenését eredményezte. A táplálékkal történő bevitel okozta alacsonyabb c_{max} és AUC értékeknek nincs klinikai jelentőségük nukleozid terápia naív betegeken, azonban befolyásolhatják a kezelés hatékonyságát lamivudin-refrakter betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Eloszlás: az entekavir becsült eloszlási térfogata meghaladja a test teljes víztérfogatát. Humán szérum fehérjékhez való kötődése *in vitro* \approx 13%.

Biotranszformáció: az entekavir nem szubsztrátja, inhibitora vagy induktora a CYP450 enzimrendszernek. ^{14}C -entekavir adagolását követően oxidatív vagy acetilált metabolitok egyáltalán nem, fázis II típusú metabolitok, glükuronid és szulfát konjugátumok pedig csekély mennyiségben voltak megfigyelhetők.

Elimináció: az entekavir elsősorban a vesén keresztül eliminálódik, steady-state esetén a bevitt gyógyszer adag kb. 75%-a változatlan formában a vizelettel ürül. A vese clearance független a bevitt dózistól és 360 - 471 ml/min tartományban mozog, ami arra utal, hogy az entekavir mind glomerulus filtratio, mind tubuláris secretio révén kiválasztódik. Csúskoncentrációk elérése után az entekavir plazma koncentrációk bi-exponenciális csökkenést mutatnak \approx 128 - 149 óras terminális felezési idővel. A megfigyelt gyógyszer akkumulációs index napi egyszeri adagolás esetén \approx 2-szeres, jelezve, hogy az effektív akkumulációs félidő kb. 24 óra.

Májkárosodás: a közepesen súlyos illetve súlyos májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú betegek farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak.

Vesekárosodás: az entekavir clearance értéke csökken a kreatinin-clearance csökkenésével. 4 órán át tartó hemodialízis a bevitt dózisnak \approx 13% -át, míg a CAPD a 0,3%-át távolította el. Az entekavir farmakokinetikáját (krónikus hepatitis B fertőzésben nem szenvedő) betegeken egyszeri 1 mg adag bevitelét követően az alábbi táblázat mutatja:

	Kiindulási kreatinin-clearance (ml/min)				Súlyos, Hemodializált (n = 6)	Súlyos, CAPD-val kezelt (n = 4)
	Nem károsodott > 80 (n = 6)	Enyhe > 50; \leq 80 (n = 6)	Közepes 30-50 (n = 6)	Súlyos 20-< 30 (n = 6)		
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Májtranszplantációt követő állapot: az entekavir expozíció HBV-fertőzött, májtranszplantált recipienseken stabil ciklosporin-A vagy takrolimusz (n = 9) adagok mellett \approx 2 -szerese volt a normál vesefunkciójú, egészséges egyének expozíciójának. A megváltozott vesefunkció eredményezte az entekavir expozíció fokozódását ezeken a betegeken (lásd 4.4 pont).

Nem: az AUC 14% -kal magasabb volt nőknél, mint férfiakon a vesefunkcióban és a testsúlyban fennálló különbségek miatt. Miután az adagolást a kreatinin-clearance és testsúly különbségeknél megfelelően módosították, a továbbiakban nem mutatkozott eltérés az entekavir expozícióban a férfiak és a nők között.

Időskorúak: az entekavir farmakokinetikájának korfüggését oly módon vizsgálták, hogy 65 - 83 éves (átlag életkor nőknél 69 év, férfiaknál 74 év) időskorú személyeket 20 - 40 éves (átlag életkor nőknél 29 év, férfiaknál 25 év) fiatalokkal hasonlítottak össze. Az AUC 29% -kal magasabb volt az idősebbeknél a fiatalokhoz viszonyítva, ami főként a vesefunkcióban és a testsúlyban fennálló különbségeknek tulajdonítható. Miután az adagolást a kreatinin-clearance és testsúly különbségeknek megfelelően módosították, az AUC 12,5%-kal mutatott magasabb értéket az idősebbeknél a fiatalokhoz viszonyítva. A 16 - 75 év közöttieken végzett populációs farmakokinetikai analízis szerint a kor nem befolyásolja szignifikáns mértékben az entekavir farmakokinetikáját.

Rassz: a populációs farmakokinetikai analízis szerint a rassz nem befolyásolja szignifikáns mértékben az entekavir farmakokinetikáját. Következtetéseket azonban csak a kaukázusi és az ázsiai csoportokra vonatkozóan lehet levonni, mivel a többi kategóriába tartozókból túl kevés számú személyt vizsgáltak.

Gyermekek és serdülők: az entekavir dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikáját (028-as vizsgálat) 24, korábban nukleozidot nem kapott, 2 - < 18 éves, kompenzált májbetegségben szenvedő, HBsAg-pozitív gyermekgyógyászati betegnél értékelték. A napi egyszeri 0,015 mg/kg-os, de legfeljebb 0,5 mg entekavir dózist kapó, korábban nukleozidot nem kapott betegeknek az entekavir-expozíció hasonló volt a napi egyszeri 0,5 mg-os dózist kapó felnőtteknél elért expozícióhoz. Ezeknél a betegeknek a c_{max} 6,31 ng/ml, az AUC(0-24) 18,33 ng óra/ml és a c_{min} 0,28 ng/ml volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyákon ismételt adagolással végzett toxikológiai vizsgálatokban a központi idegrendszerben reverzibilis perivascularis inflammatio volt megfigyelhető, amelyre nézve meghatározták a toxikus hatást még nem okozó (no-effect), a tervezett humán expozíció (0,5 illetve 1 mg) 19 illetve 10-szeresének megfelelő dózisokat. Más állatfajokon nem tapasztaltak ilyen jellegű kóros eltéréseket ismételt adagolással végzett vizsgálatokban, beleértve a majmokon végzett vizsgálatokat is, ahol 1 éven át naponta a humán entekavir expozíció ≥ 100 -szorosának tették ki az állatokat.

Reproduktív toxikológiai vizsgálatokban, ahol az állatokat legfeljebb 4 hétig kezelték, az entekavir nem befolyásolta a fertilitást sem a hím, sem a nőstény patkányokban még magasabb dózisoknál sem. Testicularis elváltozásokat (tubuli seminiferi degeneratio) figyeltek meg ismételt adagolással végzett toxikológiai vizsgálatok során rágcsálókon és kutyákon a humán expozíció ≥ 26 -szorosában. Majmokon végzett 1 éves vizsgálatokban nem tapasztaltak testicularis elváltozásokat.

Vemhes patkányoknak és nyulaknak adagolva az entekavirt sem embryo-, sem maternális toxicitást nem észleltek a humán expozíció ≥ 21 -szeresénél. Magas expozíció esetén patkányokon maternális toxicitást, embryo-foetalis toxicitást (resorptiók), alacsonyabb foetalis testsúlyt, fark és vertebraalis malformatiókat, csökkent ossificatiót (a csigolyák, a sternum és a phalanx területén), extra lumbalis csigolyákat és bordákat figyeltek meg. Nyulakon nagy dózisok alkalmazásakor embryo-foetalis toxicitást (resorptiók), csökkent ossificatiót (hyoid), és a 13. borda gyakoribb előfordulását tapasztalták. Egy patkányokon végzett peri-postnatalis vizsgálatban az utódokon nem észleltek mellékhatásokat. Egy másik vizsgálatban, ahol az entekavirt 10 mg/kg-os dózisban szoptató vemhes patkányoknak adagolták, mind a magzati entekavir expozíció, mind az entekavir anyatejjel való kiválasztódása bizonyítást nyert. A 4. - 80. posztnatalis napok között entekavirt kapott fiatal patkányoknál a regenerációs időszak alatt (110. - 114. posztnatalis nap), — de az adagolási periódus alatt nem, — az akusztikus megriadási válasz közepes mértékű csökkenését észlelték a 0,5 mg-os vagy az azzal egyenértékű gyermekgyógyászati dózis mellett embereknél észlelhető AUC ≥ 92 -szeres értékénél. Figyelembe véve ezt a dózistartományt, nem valószínű, hogy ennek az eredménynek klinikai jelentősége lenne.

Nem találtak genotoxicitásra utaló jeleket sem Ames mikrobiológiai mutagenitási teszten, sem emlősejt génmutációs teszten, sem pedig szíriai hörcsög embryo sejtekkel végzett transzformációs teszten. Patkányokon végzett micronucleus vizsgálat és DNS repair vizsgálat szintén negatív eredménnyel járt.

Az entekavir elastogen hatásának bizonyult humán lymphocyta kulturákban a klinikai alkalmazás során elérhetőnél lényegesen magasabb koncentrációkban.

Kétéves karcinogenitási vizsgálatok: hím egereken emelkedett a tüdő tumorok előfordulási gyakorisága a humán dózisok (0,5 mg és 1 mg) ≥ 4 -szeresét illetve ≥ 2 -szeresét alkalmazva. A tumor kifejlődését a tüdőben pneumocyta proliferatio előzte meg, amelyet nem tapasztaltak patkányokon, kutyákon vagy majmokon, ami azt mutatja, hogy az egereken megfigyelt tüdő tumor kialakulásának meghatározó lépése valószínűleg faj-specifikus. Egyéb daganatok, így például hím és nőtény patkányokban agyi gliomák, hím egerekben májkarcinomák, nőtény egerekben benignus vascularis tumorok, és nőtény patkányokban májadenomák és karcinomák csak élethosszig tartó magas expozíciók esetén fordultak elő nagyobb számban. Azonban a toxicitást nem okozó szinteket nem sikerült pontosan meghatározni. A fenti elváltozások emberre vonatkoztatott prediktív értéke nem ismeretes. A klinikai adatokat lásd az 5.1 pontban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

maltitol (E965)
nátrium-citrát
vízmentes citromsav
metil-para-hidroxi-benzoát (E218)
propil-para-hidroxi-benzoát (E216)
narancs aroma (akácia és természetes aromák)
nátrium-hidroxid (a pH 6-ra történő beállításához)
sósav (a pH 6-ra történő beállításához)
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető vízzel, más oldószerrel vagy más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Felbontás után az oldat a tartályon feltüntetett lejárati ideig használható fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A 210 ml belsőleges oldat HDPE tartályban, gyermekbiztos (polipropilén) kupakkal kerül forgalomba. Minden dobozban egy (polipropilén) adagolókanál található, 0,5 ml-től 10 ml-ig terjedő beosztással ellátva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/343/005

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. június 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. június 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

CATALENT ANAGNI S.R.L., Loc. Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, 03012 Anagni (FR), Olaszország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZON (TARTÁLY ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS) ÉS A TARTÁLY CÍMKÉN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 0,5 mg filmtabletta
entekavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg entekavir filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buborékcsoomagolás: 30 x 1 filmtabletta

90 x 1 filmtabletta

Tartály csomagolás: 30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Buborékcsoomagolás:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

Tartály csomagolás:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Buborékcsoomagolás:	EU/1/06/343/003	30 x 1 filmtabletta
	EU/1/06/343/006	90 x 1 filmtabletta
Tartály csomagolás:	EU/1/06/343/001	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz./Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Külső doboz: Baraclude 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 0,5 mg tableta
entekavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZON (TARTÁLY ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS) ÉS A TARTÁLY CÍMKÉN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 1 mg filmtabletta
entekavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg entekavir filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Buborékcsoomagolás: 30 x 1 filmtabletta

90 x 1 filmtabletta

Tartály csomagolás: 30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható/EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Buborékcsoomagolás:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti dobozban tárolandó.

Tartály csomagolás:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Buborékcsomagolás:	EU/1/06/343/004	30 x 1 filmtabletta
	EU/1/06/343/007	90 x 1 filmtabletta
Tartály csomagolás:	EU/1/06/343/002	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz./Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Külső doboz: Baraclude 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 1 mg tableta
entekavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ DOBOZON ÉS A TARTÁLYON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baraclude 0,05 mg/ml belsőleges oldat
entekavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml belsőleges oldat 0,05 mg entekavirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maltitolt, E216 és E218 tarósítószerket is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

210 ml belsőleges oldatot tartalmazó tartály.
Adagolókanál

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Külső doboz: Felhasználható/EXP

Tartály: EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/343/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Külső doboz: Gy.sz./Lot
Tartály: LOT

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Külső doboz: Baraclude 0,05 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Baraclude 0,5 mg filmtabletta entekavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Baraclude és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Baraclude szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Baraclude-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Baraclude-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BARACLUDGE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Baraclude filmtabletta egy olyan vírusellenes gyógyszerkészítmény, amelyet hepatitisz B vírus (HBV) okozta idült (hosszan tartó), fertőző májgyulladás kezelésére alkalmaznak felnőtteken. A Baraclude alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a mája károsodott, de a máj még megfelelően működik (kompenzált májbetegség) és olyan betegeknél is, akiknek a mája károsodott, és nem működik megfelelően (dekompenzált májbetegségben).

A Baraclude filmtablettát a krónikus (hosszan tartó) HBV-fertőzés kezelésére 2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazzák. A Baraclude olyan gyermekeknél alkalmazható, akiknek a mája károsodott, de még megfelelően működik (kompenzált májbetegség).

A hepatitisz B vírus fertőzés májkárosodáshoz vezethet. A Baraclude csökkenti a vírus mennyiségét az Ön szervezetében, és javítja a máj állapotát.

2. Tudnivalók a BARACLUDGE szedése előtt

Ne szedje a Baraclude-ot

ha allergiás (túlérzékeny) az entekavirra vagy a Baraclude a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Baraclude szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha veséjével problémák vannak vagy voltak, erről tájékoztassa kezelőorvosát.** Ez azért fontos, mivel a Baraclude a vesén keresztül választódik ki és távozik az Ön szervezetéből, ezért lehetséges, hogy Önnél szükségessé válhat az adag, illetve adagolás módosítása.
- **ne hagyja abba a Baraclude szedését a kezelőorvos utasítása nélkül,** mivel hepatitisze (fertőző májgyulladása) súlyosbodhat a kezelés megszakítása után. A Baraclude kezelés abbahagyása után kezelőorvosa folytatja az Ön megfigyelését és több hónapig vérmintákat vesz Öntől vizsgálat céljából.

- **beszélje meg kezelőorvosával, hogy Önnek van-e problémája a májával,** és ha igen, ez milyen módon befolyásolhatja az Ön Baraclude kezelését.
- **ha HIV (humán immunhiány vírus) fertőzésben is szenved,** erről feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát. Ne alkalmazza a Baraclude-ot hepatitisz B fertőzés kezelésére, amíg egyidejűleg HIV-ellenes kezelésben részesül, mert a HIV-kezelés hatékonysága ezzel csökkenhet. A Baraclude nem alkalmas a HIV-fertőzés kezelésére.
- **a Baraclude szedése nem gátolja meg, hogy Ön másokat megfertőzzön hepatitisz B vírussal (HBV-vel)** nemi kapcsolat révén vagy a testnedvekkel (pl. vérrel) történő szennyeződés által. Ezért fontos megfelelő óvintézkedéseket tenni annak érdekében, hogy mások HBV vírussal való megfertőződését megelőzzük. A HBV fertőzés veszélyének fokozottan kitett személyek számára oltóanyag (vakcina) is hozzáférhető.
- **a Baraclude a gyógyszereknek egy olyan csoportjához tartozik, amelyek ún. laktacidózist** (a tejsav kóros felszaporodását a vérben) és máj-megnagyobbodást **okozhatnak.** Az olyan tünetek, mint például a hányinger, hányás és gyomorfájás a laktacidózis kialakulását jelezhetik. Ezek a ritka, de súlyos mellékhatások esetenként végzetes kimenetelűek lehetnek. A laktacidózis nőknél gyakrabban fordul elő, különösen, ha jelentősen túlsúlyosak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát a Baraclude kezelés időtartama alatt.

közölje kezelőorvosával, **ha Ön korábban már kapott idült hepatitisz B vírus elleni kezelést.**

Gyermekek és serdülők

A Baraclude nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb vagy a 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Baraclude

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Baraclude egyidejű bevétele étellel és itallal

A legtöbb esetben a Baraclude-ot a táplálékkal együtt vagy attól függetlenül is beveheti. Ha azonban korábban olyan gyógyszeres kezelést kapott, amely lamivudin hatóanyagot tartalmazott, a következőket kell figyelembe vennie. Ha Ön azért lett átállítva a Baraclude-ra, mert a lamivudin-kezelés eredménytelennek bizonyult, a Baraclude-ot naponta egyszer, éhgyomorral kell bevennie. Ha májbetegsége nagyon előrehaladott, kezelőorvosa ebben az esetben is arra fogja utasítani, hogy a Baraclude-ot éhgyomorral vegye be. Az éhgyomorral történő bevétel azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezés előtt kell bevenni.

A gyermekek és serdülők (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között) a Baraclude-ot étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetik.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. A Baraclude használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. A Baraclude-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha kezelőorvosa erre kifejezetten utasítást ad. Fontos, hogy a fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a Baraclude kezelés alatt, hogy elkerüljék a teherbe esést.

A Baraclude kezelés idején nem szabad gyermekét szoptatnia. Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy az entekavir, a Baraclude hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejjel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szédülés, fáradtság és álomosság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha aggályai vannak ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

A Baraclude laktózt tartalmaz

Ez a készítmény laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a BARACLUDGE–ot?

Nem minden betegnek kell azonos adagot szednie a Baraclude-ból.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőtteknél a készítmény javasolt adagja 0,5 mg vagy 1 mg naponta egyszer, amelyet szájon át kell bevenni (azaz lenyelni).

Az Ön gyógyszer adagja az alábbiaktól függ:

volt-e korábban HBV fertőzése, és azt milyen gyógyszerrel kezelték.

voltak-e korábban vese problémái. Kezelőorvosa a szokásosnál alacsonyabb adagot is előírhat Önnek vagy arra utasíthatja, hogy napi egyszeri alkalomnál ritkábban vegye be a gyógyszert. milyen állapotban van a mája.

Gyermekek és serdülők számára (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között), , gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot a gyermek testtömege alapján. 10 kg és 32,5 kg közötti testtömegű betegeknél a Baraclude belsőleges oldat alkalmazása ajánlott. A 32,6 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek belsőleges oldatot vagy 0,5 mg-os tablettát kell adni. Az adagokat naponta egyszer, szájon át kell bevenni. A 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál könnyebb gyermekeknél a Baraclude-nak nincs adagolási javaslata.

A kezelőorvos olyan dózist fog megállapítani, amely megfelelő az Ön számára. Annak érdekében, hogy a gyógyszer hatása teljes mértékben érvényesülhessen, valamint a kezelés során kialakuló rezisztencia csökkentése miatt, nagyon fontos, hogy a kezelőorvos által előírt napi adagot bevegye. Kezelőorvosa útmutatásának megfelelő ideig alkalmazza a Baraclude-ot. A kezelőorvosa közölni fogja Önnel, ha a kezelést be kell fejezni és ennek időpontját is tudatni fogja.

Bizonyos betegeknek éhgyomorra kell bevennie a Baraclude-ot (lásd **A Baraclude egyidejű bevétele étellel és itallal a 2. pontban**). Ha kezelőorvosa arra ad utasítást, hogy a Baraclude-ot éhgyomorra vegye be, akkor az éhgyomor azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezése előtt.

Ha az előírtnál több Baraclude-ot vett be

Azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha elfelejtette bevenni a Baraclude-ot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen dózist sem. Ha elfelejt bevenni egy Baraclude adagot, pótolja ezt, mielőtt eszébe jut és ezt követően vegye be a következő adagot a megfelelő időpontban. Ha közel van a következő bevétel időpontja, akkor már ne vegye be az elmulasztott adagot. Várjon és az előírás szerinti időpontban vegye be a következő dózist. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Baraclude szedését a kezelőorvos utasítása nélkül

Néhány betegen nagyon súlyos májgyulladásos tünetek léptek fel, amikor abbahagyták a Baraclude szedését. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha a kezelés megszakítását követően bármilyen változást észlel betegsége tüneteiben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Baraclude-dal kezelt betegeken az alábbi mellékhatások előfordulását jelentették:

Felnőttek

- Gyakori (100-ból legalább 1 betegnél): fejfájás, álmatlanság (alvásképtelenség), fáradtság, (extrém fáradtság), szédülés, aluszékonyság (álmoság), hányás, hasmenés, hányinger, emésztési zavarok (gyomorrontás) és a májenzimek értékeinek növekedése a vérképben.
- Nem gyakori (1000-ból legalább 1 betegnél): kiütés, hajhullás.
- Ritka (10 000-ból legalább 1 betegnél): súlyos allergiás reakció

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a fent leírt, felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz, az alábbi különbséggel:

- Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből legalább 1 betegnél): alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely fontos szerepet játszik a fertőzések leküzdésében).

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BARACLUDGE-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon, buborékcsomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buborékcsomagolás: legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti dobozban tárolandó.

Tartály csomagolás: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Baraclude

- A készítmény hatóanyaga az entekavir. 0,5 mg entekavir filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: kroszpovidon, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz és povidon
Tabletta bevonat: hipromellóz, makrogol 400, titán-dioxid (E171) és Poliszorbát 80 (E433).

Milyen a Baraclude külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta (tabletták) fehér, ill. csaknem fehér és háromszög alakú. Egyik oldalán a "BMS" jelzéssel, a másikon "1611" jelzéssel ellátott tabletták. A Baraclude 0,5 mg filmtabletta 30 x 1 vagy 90 x 1 filmtablettát tartalmazó dobozban van forgalomban (adagonként perforált buboréksomagolásban) és tartályban, mely 30 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

Gyártó:

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Olaszország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Baraclude 1 mg filmtabletta entekavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Baraclude és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Baraclude szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Baraclude-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Baraclude-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BARACLUDGE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Baraclude filmtabletta egy olyan vírusellenes gyógyszerkészítmény, amelyet hepatitisz B vírus (HBV) okozta idült (hosszan tartó), fertőző májgyulladás kezelésére alkalmaznak felnőtteken. A Baraclude alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a mája károsodott, de a máj még megfelelően működik (kompenzált májbetegség) és olyan betegeknél is, akiknek a mája károsodott, és nem működik megfelelően (dekompenzált májbetegségben).

A Baraclude filmtablettát a krónikus (hosszan tartó) HBV-fertőzés kezelésére 2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazzák. A Baraclude olyan gyermekeknél alkalmazható, akiknek a mája károsodott, de még megfelelően működik (kompenzált májbetegség).

A hepatitisz B vírus fertőzés májkárosodáshoz vezethet. A Baraclude csökkenti a vírus mennyiségét az Ön szervezetében, és javítja a máj állapotát.

2. Tudnivalók a BARACLUDGE szedése előtt

Ne szedje a Baraclude-ot

ha allergiás (túlérzékeny) az entekavirra vagy a Baraclude a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Baraclude szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha veséjével problémák vannak vagy voltak, erről tájékoztassa kezelőorvosát.** Ez azért fontos, mivel a Baraclude a vesén keresztül választódik ki és távozik az Ön szervezetéből, ezért lehetséges, hogy Önnél szükségessé válhat az adag, illetve adagolás módosítása.
- **ne hagyja abba a Baraclude szedését a kezelőorvos utasítása nélkül,** mivel hepatitisze (fertőző májgyulladása) súlyosbodhat a kezelés megszakítása után. A Baraclude kezelés abbahagyása után kezelőorvosa folytatja az Ön megfigyelését és több hónapig vérmintákat vesz Öntől vizsgálat céljából.

- **beszélje meg kezelőorvosával, hogy Önnek van-e problémája a májával,** és ha igen, ez milyen módon befolyásolhatja az Ön Baraclude kezelését.
- **ha HIV (humán immunhiány vírus) fertőzésben is szenved,** erről feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát. Ne alkalmazza a Baraclude-ot hepatitisz B fertőzés kezelésére, amíg egyidejűleg HIV-ellenes kezelésben részesül, mert a HIV-kezelés hatékonysága ezzel csökkenhet. A Baraclude nem alkalmas a HIV-fertőzés kezelésére.
- **a Baraclude szedése nem gátolja meg, hogy Ön másokat megfertőzzön hepatitisz B vírussal (HBV-vel)** nemi kapcsolat révén vagy a testnedvekkel (pl. vérrel) történő szennyeződés által. Ezért fontos megfelelő óvintézkedéseket tenni annak érdekében, hogy mások HBV vírussal való megfertőződését megelőzzük. A HBV fertőzés veszélyének fokozottan kitett személyek számára oltóanyag (vakcina) is hozzáférhető.
- **a Baraclude a gyógyszereknek egy olyan csoportjához tartozik, amelyek ún. laktacidózist** (a tejsav kóros felszaporodását a vérben) és máj-megnagyobbodást **okozhatnak.** Az olyan tünetek, mint például a hányinger, hányás és gyomorfájás a laktacidózis kialakulását jelezhetik. Ezek a ritka, de súlyos mellékhatások esetenként végzetes kimenetelűek lehetnek. A laktacidózis nőknél gyakrabban fordul elő, különösen, ha jelentősen túlsúlyosak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát a Baraclude kezelés időtartama alatt.

közölje kezelőorvosával, **ha Ön korábban már kapott idült hepatitisz B vírus elleni kezelést.**

Gyermekek és serdülők

A Baraclude nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb vagy a 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Baraclude

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Baraclude egyidejű bevétele étellel és itallal

A legtöbb esetben a Baraclude-ot a táplálékkal együtt vagy attól függetlenül is beveheti. Ha azonban korábban olyan gyógyszeres kezelést kapott, amely lamivudin hatóanyagot tartalmazott, a következőket kell figyelembe vennie. Ha Ön azért lett átállítva a Baraclude-ra, mert a lamivudin-kezelés eredménytelennek bizonyult, a Baraclude-ot naponta egyszer, éhgyomorral kell bevennie. Ha májbetegsége nagyon előrehaladott, kezelőorvosa ebben az esetben is arra fogja utasítani, hogy a Baraclude-ot éhgyomorral vegye be. Az éhgyomorral történő bevétel azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezés előtt kell bevenni.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. A Baraclude használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. A Baraclude-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha kezelőorvosa erre kifejezetten utasítást ad. Fontos, hogy a fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a Baraclude kezelés alatt, hogy elkerüljék a teherbe esést.

A Baraclude kezelés idején nem szabad gyermekét szoptatnia. Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy az entekavir, a Baraclude hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejvel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szédülés, fáradtság és álomosság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha aggályai vannak ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

A Baraclude laktózt tartalmaz

Ez a készítmény laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a BARACLUDE–ot?

Nem minden betegnek kell azonos adagot szednie a Baraclude-ból.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Felnőtteknél a készítmény javasolt adagja 0,5 mg vagy 1 mg naponta egyszer, amelyet szájon át kell bevenni (azaz lenyelni).

Az Ön gyógyszer adagja az alábbiaktól függ:

volt-e korábban HBV fertőzése, és azt milyen gyógyszerrel kezelték.

voltak-e korábban vese problémái. Kezelőorvosa a szokásosnál alacsonyabb adagot is előírhat Önnek vagy arra utasíthatja, hogy napi egyszeri alkalomnál ritkábban vegye be a gyógyszert.

milyen állapotban van a mája.

Gyermekek és serdülők számára (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között), , elérhető a Baraclude felsőleges oldat vagy a Baraclude 0,5 mg tableta.

A kezelőorvos olyan dózist fog megállapítani, amely megfelelő az Ön számára. Annak érdekében, hogy a gyógyszer hatása teljes mértékben érvényesülhessen, valamint a kezelés során kialakuló rezisztencia csökkentése miatt, nagyon fontos, hogy a kezelőorvos által előírt napi adagot bevegye. Kezelőorvosa útmutatásának megfelelő ideig alkalmazza a Baraclude-ot. A kezelőorvosa közölni fogja Önnel, ha a kezelést be kell fejezni és ennek időpontját is tudatni fogja.

Bizonyos betegeknek éhgyomorra kell bevennie a Baraclude-ot (lásd **A Baraclude egyidejű bevétele étellel és itallal a 2. pontban**). Ha kezelőorvosa arra ad utasítást, hogy a Baraclude-ot éhgyomorra vegye be, akkor az éhgyomor azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezése előtt.

Ha az előírtnál több Baraclude-ot vett be

Azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha elfelejtette bevenni a Baraclude-ot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen dózist sem. Ha elfelejt bevenni egy Baraclude adagot, pótolja ezt, mielőtt eszébe jut és ezt követően vegye be a következő adagot a megfelelő időpontban. Ha közel van a következő bevétel időpontja, akkor már ne vegye be az elmulasztott adagot. Várjon és az előírás szerinti időpontban vegye be a következő dózist. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Baraclude szedését a kezelőorvos utasítása nélkül

Néhány betegen nagyon súlyos májgyulladásos tünetek léptek fel, amikor abbahagyták a Baraclude szedését. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha a kezelés megszakítását követően bármilyen változást észlel betegségének tüneteiben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Baraclude-dal kezelt betegeken az alábbi mellékhatások előfordulását jelentették:

Felnőttek

- Gyakori (100-ból legalább 1 betegnél): fejfájás, álmatlanság (alvásképtelenség), fáradtság, (extrém fáradtság), szédülés, aluszékonyság (álmoság), hányás, hasmenés, hányinger, emésztési zavarok (gyomorrontás) és a májenzimek értékeinek növekedése a vérképben.
- Nem gyakori (1000-ból legalább 1 betegnél): kiütés, hajhullás.
- Ritka (10 000-ból legalább 1 betegnél): súlyos allergiás reakció

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a fent leírt, felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz, az alábbi különbséggel:

- Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből legalább 1 betegnél): alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely fontos szerepet játszik a fertőzések leküzdésében).

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BARACLUDGE-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon, buborékcsoomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buborékcsoomagolás: legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti dobozban tárolandó.

Tartály csomagolás: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Baraclude

- A készítmény hatóanyaga az entekavir. 1 mg entekavir filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: kroszpovidon, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz és povidon
Tabletta bevonat: hipromellóz, makrogol 400, titán-dioxid (E171) és vörös vas-oxid.

Milyen a Baraclude külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta (tabletták) rózsaszín és háromszög alakú. Egyik oldalán a "BMS" jelzéssel, a másikon "1612" jelzéssel ellátott tabletták. A Baraclude 1 mg filmtabletta 30 x 1 vagy 90 x 1 filmtablettát tartalmazó dobozban van forgalomban (adagonként perforált buborékcsoomagolásban) és tartályban, mely 30 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

Gyártó:

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Olaszország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Baraclude 0,05 mg/ml belsőleges oldat entekavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Baraclude és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Baraclude szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Baraclude-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Baraclude-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BARACLUDGE és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Baraclude belsőleges oldat egy olyan vírusellenes gyógyszerkészítmény, amelyet hepatitisz B vírus (HBV) okozta idült (hosszan tartó), fertőző májgyulladás kezelésére alkalmaznak felnőtteken. A Baraclude alkalmazható olyan betegeknek, akiknek a mája károsodott, de a máj még megfelelően működik (kompenzált májbetegség) és olyan betegeknek is, akiknek a mája károsodott, és nem működik megfelelően (dekompenzált májbetegségben).

A Baraclude belsőleges oldatot a krónikus (hosszan tartó) HBV-fertőzés kezelésére 2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti gyermekeknek és serdülőknél is alkalmazzák. A Baraclude olyan gyermekeknek alkalmazható, akiknek a mája károsodott, de még megfelelően működik (kompenzált májbetegség).

A hepatitisz B vírus fertőzés májkárosodáshoz vezethet. A Baraclude csökkenti a vírus mennyiségét az Ön szervezetében, és javítja a máj állapotát.

2. Tudnivalók a BARACLUDGE szedése előtt

Ne szedje a Baraclude-ot

- **ha allergiás (túlérzékeny)** az entekavirra vagy a Baraclude a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Baraclude szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **ha veséjével problémák vannak vagy voltak, erről tájékoztassa kezelőorvosát.** Ez azért fontos, mivel a Baraclude a vesén keresztül választódik ki és távozik az Ön szervezetéből, ezért lehetséges, hogy Önnél szükségessé válhat az adag, illetve adagolás módosítása.
- **ne hagyja abba a Baraclude szedését a kezelőorvos utasítása nélkül,** mivel hepatitisze (fertőző májgyulladása) súlyosbodhat a kezelés megszakítása után. A Baraclude kezelés

abba hagyása után kezelőorvosa folytatja az Ön megfigyelését és több hónapig vérmintákat vesz Öntől vizsgálat céljából.

- **beszélje meg kezelőorvosával, hogy Önnek van-e problémája a májával,** és ha igen, ez milyen módon befolyásolhatja az Ön Baraclude kezelését.
- **ha HIV (humán immunhiány vírus) fertőzésben is szenved,** erről feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát. Ne alkalmazza a Baraclude-ot hepatitisz B fertőzés kezelésére, amíg egyidejűleg HIV-ellenes kezelésben részesül, mert a HIV-kezelés hatékonysága ezzel csökkenhet. A Baraclude nem alkalmas a HIV-fertőzés kezelésére.
- **a Baraclude szedése nem gátolja meg, hogy Ön másokat megfertőzzön hepatitisz B vírussal (HBV-vel)** nemi kapcsolat révén vagy a testnedvekkel (pl. vérrel) történő szennyeződés által. Ezért fontos megfelelő óvintézkedéseket tenni annak érdekében, hogy mások HBV vírussal való megfertőződését megelőzzük. A HBV fertőzés veszélyének fokozottan kitett személyek számára oltóanyag (vakcina) is hozzáférhető.
- **a Baraclude a gyógyszereknek egy olyan csoportjához tartozik, amelyek ún. laktacidózist** (a tejsav kóros felszaporodását a vérben) és máj-megnagyobbodást **okozhatnak.** Az olyan tünetek, mint például a hányinger, hányás és gyomorfájás a laktacidózis kialakulását jelezhetik. Ezek a ritka, de súlyos mellékhatások esetenként végzetes kimenetelűek lehetnek. A laktacidózis nőknél gyakrabban fordul elő, különösen, ha jelentősen túlsúlyosak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát a Baraclude kezelés időtartama alatt.

közölje kezelőorvosával, **ha Ön korábban már kapott idült hepatitisz B vírus elleni kezelést.**

Gyermekek és serdülők

A Baraclude nem alkalmazható a 2 évesnél fiatalabb vagy a 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Baraclude

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Baraclude egyidejű bevétele étellel és itallal

A legtöbb esetben a Baraclude-ot a táplálékkal együtt vagy attól függetlenül is beveheti. Ha azonban korábban olyan gyógyszeres kezelést kapott, amely lamivudin hatóanyagot tartalmazott, a következőket kell figyelembe vennie. Ha Ön azért lett átállítva a Baraclude-ra, mert a lamivudin-kezelés eredménytelennek bizonyult, a Baraclude-ot naponta egyszer, éhgyomorral kell bevennie. Ha májbetegsége nagyon előrehaladott, kezelőorvosa ebben az esetben is arra fogja utasítani, hogy a Baraclude-ot éhgyomorral vegye be. Az éhgyomorral történő bevétel azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezés előtt kell bevenni.

A gyermekek és serdülők (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között) a Baraclude-ot étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetik.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha a közeljövőben terhességet tervez. A Baraclude használatának biztonságos voltát terhesség alatt nem igazolták. A Baraclude-ot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha kezelőorvosa erre kifejezetten utasítást ad. Fontos, hogy a fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak a Baraclude kezelés alatt, hogy elkerüljék a teherbe esést.

A Baraclude kezelés idején nem szabad gyermekét szoptatnia. Közölje kezelőorvosával, ha szoptat. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy az entekavir, a Baraclude hatóanyaga kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A szédülés, fáradtság és álomosság azonban gyakori mellékhatások, melyek hátrányosan befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha aggályai vannak ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

A Baraclude maltitolt, metil-parahidroxibenzoátot (E218), propil-parahidroxibenzoátot (E216) és nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény maltitolt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény metil-parahidroxibenzoátot (E218) és propil-parahidroxibenzoátot (E216) tartalmaz, amelyek túlérzékenységi (allergiás) reakciókat válthatnak ki (esetleg késleltetett formában).

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz milliliterenként, amely lényegében nátrium-mentes.

3. Hogyan kell szedni a BARACLUDGE–ot?

Nem minden betegnek kell azonos adagot szednie a Baraclude-ból.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A készítmény javasolt adagja 0,5 mg (10 ml) vagy 1 mg (20 ml) naponta egyszer, amelyet szájon át kell bevenni (azaz lenyelni).

Felnőtteknél a javasolt adag vagy 0,5 mg (10 ml) vagy 1 mg (20 ml), naponta egyszer, szájon át.

Az Ön gyógyszer adagja az alábbiaktól függ:

- volt-e korábban HBV fertőzése, és azt milyen gyógyszerrel kezelték.
- voltak-e korábban vese problémái. Kezelőorvosa a szokásosnál alacsonyabb adagot is előírhat Önnek vagy arra utasíthatja, hogy napi egyszeri alkalomnál ritkábban vegye be a gyógyszert. milyen állapotban van a mája.

Gyermekek és serdülők számára (2 éves és 18 évesnél fiatalabb életkor között), gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot a gyermek testtömege alapján. A Baraclude belsőleges oldat helyes adagját gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg alapján számolják ki, és naponta egyszer, szájon át kell bevenni, az alábbiak szerint:

Testtömeg	A belsőleges oldat napi egyszeri, javasolt adagja
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Legalább 32,6 kg	10,0 ml

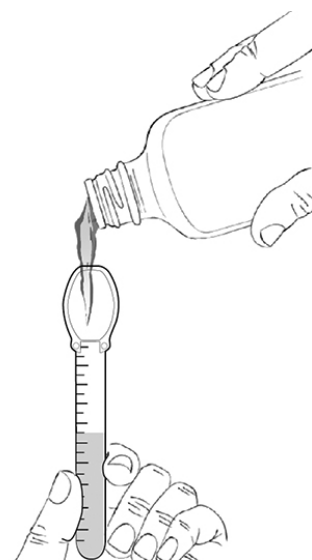
A 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál könnyebb gyermekeknél a Baraclude-nak nincs adagolási javaslata.

A kezelőorvos olyan dózist fog megállapítani, amely megfelelő az Ön számára. Annak érdekében, hogy a gyógyszer hatása teljes mértékben érvényesülhessen, valamint a kezelés során kialakuló rezisztencia csökkentése miatt, nagyon fontos, hogy a kezelőorvos által előírt napi adagot bevegye. Orvosa útmutatásának megfelelő ideig alkalmazza a Baraclude-ot. A kezelőorvosa közölni fogja Önnel, ha a kezelést be kell fejezni és ennek időpontját is tudatni fogja.

A Baraclude belsőleges oldat közvetlen bevételre szánt gyógyszerkészítmény. Ne hígítsa vagy keverje sem vízzel, sem bármely más anyaggal.

A Baraclude belsőleges oldat egy olyan mérőkanállal kerül forgalomba, amely 0,5-től 10 ml-ig terjedő beosztással van ellátva. Az alábbi módon használja a kanalat:

1. Tartsa a kanalat függőleges (felfelé irányuló) helyzetben, és fokozatosan töltsse fel az oldattal az előírt dózishoz megfelelő jelig. Ellenőrizze, hogy a megfelelő jelig töltötte-e az oldatot, oly módon, hogy emelje szemmagasságba a térfogatbeosztással ellátott mérőkanalat.
2. A gyógyszert közvetlenül a mérőkanálból vegye be.
3. Használat után minden alkalommal öblítse ki vízzel a mérőkanalat és hagyja a levegőn megszáradni.



Bizonyos betegeknek éhgyomorra kell bevennie a Baraclude-ot (lásd **A Baraclude egyidejű bevétele étellel és itallal a 2. pontban**). Ha kezelőorvosa arra ad utasítást, hogy a Baraclude-ot éhgyomorra vegye be, akkor az éhgyomor azt jelenti, hogy legalább 2 órával étkezés után és legalább 2 órával a következő étkezése előtt.

Ha az előírtnál több Baraclude-ot vett be

Azonnal kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha elfelejtette bevenni a Baraclude-ot

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen dózist sem. Ha elfelejt bevenni egy Baraclude adagot, pótolja ezt, mihamarabb észébe jut és ezt követően vegye be a következő adagot a megfelelő időpontban. Ha közel van a következő bevétel időpontja, akkor már ne vegye be az elmulasztott adagot. Várjon és az előírás szerinti időpontban vegye be a következő dózist. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Baraclude szedését a kezelőorvos utasítása nélkül

Néhány betegen nagyon súlyos májgyulladásos tünetek léptek fel, amikor abbahagyták a Baraclude szedését. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával, ha a kezelés megszakítását követően bármilyen változást észlel betegség tüneteiben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Baraclude-dal kezelt betegeken az alábbi mellékhatások előfordulását jelentették:

Felnőttek:

- Gyakori (100-ból legalább 1 betegnél): fejfájás, álmatlanság (alvásképtelenség), fáradtság, (extrém fáradtság), szédülés, aluszékonyság (álmoság), hányás, hasmenés, hányinger, emésztési zavarok (gyomorrontás) és a májenzimek értékeinek növekedése a vérképben.
- Nem gyakori (1000-ból legalább 1 betegnél): kiütés, hajhullás
- Ritka (10 000-ból legalább 1 betegnél): súlyos allergiás reakció

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a fent leírt, felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz, az alábbi különbséggel:

- Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből legalább 1 betegnél): alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely fontos szerepet játszik a fertőzések leküzdésében).

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BARACLUDGE-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Baraclude

- A készítmény hatóanyaga az entekavir. A belsőleges oldat 0,05 mg entekavirt tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: vízmentes citromsav, maltitol (E965), metil-para-hidroxi-benzoát (E218), propil-para-hidroxi-benzoát (E216), narancs aroma (akácia és természetes aroma), nátrium-citrát, nátrium-hidroxid, sósav és tisztított víz.

Milyen a Baraclude külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A belsőleges oldat tiszta, színtelen halványsárga oldat. A Baraclude 0,05 mg/ml belsőleges oldat 210 ml belsőleges oldatot tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy (polipropilén) mérőkanál található, 0,5 ml-től 10 ml-ig terjedő beosztással ellátva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

Gyártó:

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Olaszország

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

A mérőkanál gyártója: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

A Comar Plastics cég hivatalos képviselője az Európai Gazdasági Térségben: MDSS GmbH,
Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Németország.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.