KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPAGARD 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her film kaplı tablet 1 mg entekavir'e eşdeğer 1.065 mg entekavir monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:
FD&C Yellow No.6 (E110) 0.25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Turuncu renkli, beşgen, bir yüzü Sanovel logolu, film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HEPAGARD,

- aktif viral replikasyon bulgusu, sürekli yüksek serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve histolojik aktif inflamasyon ve/veya fibroz kanıtı olan kompanse karaciğer hastalığı
- dekompanse karaciğer hastalığı (bkz. Bölüm 4.4)

olan yetişkinlerde kronik hepatit B virüsü (HBV) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Hem kompanse hem de dekompanse karaciğer hastalığı için bu endikasyon, hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif HBV enfeksiyonu olan nükleosit tedavisi almamış hastalardaki klinik çalışma verilerine dayanmaktadır. Lamivudin-refrakter hepatit B hastalarına istinaden bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1.

HEPAGARD aynı zamanda aktif viral replikasyon kanıtı olan ve serum ALT düzeylerinin sürekli yükseldiği ya da orta ila şiddetli inflamasyonun ve/veya fibrozisin histolojik kanıtı bulunan kompanse karaciğer hastalığı olan, en az 32,6 kg vücult ağırlığına sahip, nükleosit tedavisi almamış pediyatrik hastalarda kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde de endikedir. Pediyatrik hastalarda tedaviyi başlatma kararına istinaden bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde;

Pozoloji**:**

Kompanse karaciğer hastalığı

Nükleosid-naif hastalar: Önerilen doz tok ya da aç karnına günde bir kere 0,5 mg'dır.

Lamivudine yanıt vermeyen hastalar (ör. lamivudin tedavisi sırasında viremi kanıtı olanlar veya lamivudin dirençli [LVDr] mutasyonları bulunanlar) (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1): yetişkinler için önerilen doz aç karnına (yemeklerden en az 2 saat önce ya da 2 saat sonra) günde bir defa 1 mg'dır (bkz. Bölüm 5.2). LVDr mutasyonlarının varlığında, entekavir monoterapisi yerine entekavir artı ikinci bir antiviral ajanın (lamivudin veya entekavirle çapraz direnç paylaşmayan) kombinasyon halinde kullanılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Dekompanse karaciğer hastalığı

Dekompanse karaciğer hastalığı olan yetişkin hastalar için önerilen doz günde bir kere 1 mg'dır ve aç karnına alınmalıdır (yemeklerden en az 2 saat önce ya da 2 saat sonra) (bkz. Bölüm 5.2). Lamivudine yanıt vermeyen hepatit B hastaları için bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi için en uygun süre bilinmemektedir. Tedavinin kesilmesi aşağıdaki durumlarda düşünülebilir:

- HBeAg pozitif yetişkin hastalarda tedavi, HBe serokonversiyonu (HBeAg kaybı, HBV DNA kaybı ile birlikte en az 3-6 ay aralıklarla alınan art arda iki serum numunesinde anti HBe tespiti) sağlandıktan sonra en az 12 ay daha veya HBs serokonversiyonuna ya da etkililik kaybına kadar uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

- HBeAg negatif yetişkin hastalarda tedavi, en az HBs serokonversiyonuna veya etkililik kaybı kanıtı olana kadar uygulanmalıdır. 2 yıldan uzun süren uzatılmış tedavilerde, devam eden seçilmiş tedavinin hasta için halen uygun olduğunun doğrulanması için düzenli olarak yeniden değerlendirme yapılması tavsiye edilir.

Dekompanse karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona uygun doz için HEPAGARD 0,5 mg Tablet mevcuttur.

Pediyatrik hastaları tedavi etme kararı, bireysel hasta gereksinimlerini dikkatli bir şekilde göz önüne alarak ve temel histolojik bilgilerin değerini de dahil ederek, mevcut pediyatrik tedavi kılavuzlarına bağlı olarak yapılmalıdır. Sürekli tedavi ile uzun süreli virolojik baskılamanın yararları, dirençli hepatit B virüsünün ortaya çıkışı da dahil olmak üzere, uzatılmış tedavi risklerine karşı hesaba katılmalıdır.

HBeAg pozitif kronik hepatit B'ye bağlı kompanse karaciğer hastalığı olan pediyatrik hastaların tedavisinden en az 6 ay önce serum ALT'si sürekli olarak yükselmelidir. HBeAg negatif hastalığı olan hastalarda bu süre en az 12 aydır.

Vücut ağırlığı en az 32,6 kg olan pediyatrik hastalara, yemeklerle birlikte veya ayrı olarak günde bir 0,5 mg tablet uygulanmalıdır.

Pediyatrik hastalar için tedavi süresi

Tedavi için en uygun süre bilinmemektedir. Güncel pediyatrik uygulama kılavuzlarına göre, tedavinin kesilmesi aşağıdaki durumlarda düşünülebilir:

- HBeAg pozitif pediyatrik hastalarda, saptanamayan HBV DNA ve HBeAg serokonversiyonu (en az 3-6 ay arayla iki ardışık serum örneğinde HBeAg kaybı ve anti-HBe tespiti) sağlandıktan sonra tedavi en az 12 ay daha veya HBs serokonversiyonuna kadar ya da etkililik kaybına kadar uygulanmalıdır. Tedavi kesildikten sonra serum ALT ve HBV DNA seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
- HbeAg negatif pediyatrik hastalarda, tedavi HBs serokonversiyonuna kadar ya da etkililik kaybına kadar uygulanmalıdır.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

Uygulama şekli:

HEPAGARD oral yoldan alınır. Nükleosid-naif hastalarda, önerilen doz tok ya da aç karnına günde bir kere 0,5 mg'dır. HEPAGARD, lamivudine dirençli HBV veya dekompanse karaciğer hastalarında aç karnına (yemekten yaklaşık 2 saat önce veya yaklaşık 2 saat sonra) alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Entekavir başlıca böbrekler tarafından elimine edilir. Entekavirin klerensi, azalan kreatinin klerensiyle birlikte azalmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Hemodiyaliz veya sürekli ambulatuar peritoneal diyaliz (CAPD) hastaları dahil, < 50 ml/dk kreatinin klerensine sahip hastalarda, doz ayarlaması yapılması tavsiye edilir. Önerilen doz değişiklikleri sınırlı sayıda verinin değerlendirilmesine dayanmaktadır ve güvenlilik ve etkililikleri klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, virolojik yanıt yakından takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen HEPAGARD dozları

Kreatinin klirensi (ml/dk)	**HEPAGARD dozajı**	
	Nükleosid kullanmamış hastalar	**Lamivudine yanıt vermeyen hastalar veya dekompanse karaciğer hastalığı**
≥ 50	Günde bir kez 0,5 mg	Günde bir kez 1 mg
30 - 49	48 saatte bir 0,5 mg	Günde bir kez 0,5 mg
10 - 29	72 saatte bir 0,5 mg	48 saatte bir 0,5 mg
< 10 Hemodiyaliz veya CAPD*	5-7 günde bir 0,5 mg	72 saatte bir 0,5 mg

** Hemodiyaliz günlerinde, entekavir hemodiyalizden sonra uygulanır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda HEPAGARD dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Geriyatrik popülasyon: HEPAGARD dozunun yaşa göre ayarlanmasına gerek yoktur. Doz hastanın böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır (bkz. Böbrek yetmezliğindeki doz önerileri ve Bölüm 5.2).

Cinsiyet ve ırk: Cinsiyete ve ırka göre doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktik asidoz ve steatozlu şiddetli hepatomegali: Nükleosid analogların kullanımı sonucu, genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatoz ile birlikte görülen, kimi zaman fatal olan laktik asidoz (hipoksemi yokluğunda) bildirilmiştir. Entekavir bir nükleosid analoğu olduğu için bu risk dışlanamaz. Nükleosid analogları ile tedavi, hızla yükselen aminotransferaz seviyeleri, ilerleyen hepatomegali ya da nedeni bilinmeyen metabolik/laktik asidoz ortaya çıktığında kesilmelidir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi benign sindirim semptomları laktik asidoz gelişimine işaret edebilir. Bazen ölümcül sonuçlarla birlikte olan ağır vakalar pankreatit, karaciğer yetmezliği/hepatik steatoz, böbrek yetmezliği ve yüksek serum laktat seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hepatomegali, hepatit ya da karaciğer hastalığı açısından bilinen diğer risk faktörlerine sahip her hastada (özellikle obez kadınlarda) nükleosid analoğu reçetelerken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar yakından izlenmelidir.

Aminotransferazlarda tedaviye verilen yanıta bağlı yükselmeler ile potansiyel olarak laktik asidoz ile ilgili artışları ayırt edebilmek açısından, doktorlar ALT değişikliklerinin kronik hepatit B'nin diğer laboratuvar bulgularındaki iyileşmeler ile ilişkili olduğundan emin olmalıdırlar.

Hepatit alevlenmeleri: Hepatit B'de spontan alevlenmeler oldukça yaygındır ve serum ALT'da geçici artışlar ile karakterizedir. Antiviral tedaviye başlanmasının ardından, HBV DNA düzeyleri düşerken bazı hastalarda serum ALT artabilir *(*bkz. Bölüm 4.8*)*. Entekavir ile tedavi edilen hastalar arasında tedavi esnasındaki alevlenmelerin ortalama başlama zamanı 4-5 haftadır. Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda serum ALT'deki bu artışlara genellikle serum bilirubin konsantrasyonlarında bir artış ya da hepatik dekompanzasyon eşlik etmez. İlerlemiş karaciğer hastaları veya siroz hastaları hepatit alevlenmelerinin ardından hepatik dekompanzasyon açısından daha yüksek bir risk altındadırlar ve bu nedenle tedavi esnasında yakından izlenmelidirler.

Hepatit tedavisini kesen hastalarda akut hepatit alevlenmeleri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Tedavi sonrası alevlenmelerin çoğu, genellikle HBV DNA yükselmesi ile birlikte görülür ve çoğunlukla sınırlı olaylar gibi görünmektedir. Ancak, ölümcül olgular dahil şiddetli alevlenmeler bildirilmiştir.

Daha önce nükleosid tedavisi uygulanmamış hastaların entekavirle tedavisi sonrasında alevlenmeler başlangıçtan 23-24 haftalık bir ortalama süreye sahiptir ve bunların çoğu HBeAg negatif hastalarda bildirilmiştir *(*bkz. Bölüm 4.8*)*. Hepatit B tedavisi kesildikten 6 ay sonrasına

kadar klinik ve laboratuar takibi ile tekrarlayan aralıklarla karaciğer fonksiyonu izlenmelidir. Eğer uygunsa, hepatit B tedavisinin yeniden başlanması gerekebilir.

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar: Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda özellikle Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıf C hastalığı olanlarda, kompanse karaciğer fonksiyonu olan hastalardaki oranlara kıyasla, nedenselliğe bakılmaksızın daha yüksek oranda ciddi hepatik advers olay gözlenmiştir. Ayrıca, dekompanse karaciğer hastalığı olan hastaların karşı karşıya kaldığı laktik asidoz riski ve hepatorenal sendrom gibi spesifik renal advers olaylara ilişkin risk daha yüksek olabilir. Dolayısıyla, bu hasta popülasyonunda klinik ve laboratuar parametreler yakından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Lamivudine yanıt vermeyen hastalarda direnç ve özel önlemler: Lamivudin direnci sübstitüsyonlarını kodlayan HBV polimeraz mutasyonları, entekavire bağlı direnç (ETVr) dahil, takip eden sekonder sübstitüsyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Lamivudine yanıt vermeyen düşük bir hasta yüzdesinde, başlangıçta rtT184, rtS202 veya rtM250 kalıntılarında ETVr sübstitüsyonları bulunmuştur. Lamivudine dirençli HBV hastalarının takip eden entekavir direnci geliştirme riskleri, lamivudin direnci göstermeyen hastalardan daha yüksektir. Lamivudine yanıt vermeyen çalışmalarda 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl tedaviden sonra kümülatif genotipik entekavir direnci görülme olasılığı sırası ile %6, %15, %36, %47 ve %51 olmuştur. Lamivudine yanıt vermeyen popülasyonda virolojik yanıt sıklıkla izlenmeli ve uygun direnç testleri yapılmalıdır. 24 haftalık entekavir tedavisinden sonra virolojik yanıtı suboptimal olan hastalarda tedavi modifikasyonu düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Lamivudine dirençli HBV'ye ilişkin belgelenmiş öyküye sahip hastalarda tedaviye başlanırken entekavir monoterapisi yerine entekavir ve beraberinde ikinci bir antiviral ajanın (lamivudin veya entekavirle çapraz direnç paylaşmayan) kombinasyon halinde kullanılması düşünülmelidir.

Karaciğer hastalığının şiddetine bakmaksızın, önceden var olan lamivudine dirençli HBV ile takip eden artmış entekavir direnci riski arasında bağlantı kurulmaktadır; dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda virolojik ilerleme altta yatan karaciğer hastalığının ciddi klinik komplikasyonlarına eşlik edebilir. Bu yüzden, dekompanse karaciğer hastalığı ve lamivudine dirençli HBV olan hastalarda, entekavir monoterapisi yerine entekavir artı ikinci bir antiviral ajanın (lamivudin veya entekavirle çapraz direnç paylaşmayan) kombinasyon halinde kullanılması düşünülmelidir.

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV)/HBV ile ko-enfekte olan ve eşzamanlı antiretroviral tedavi görmeyen hastalar: Entekavir, HIV/HBV ile ko-enfekte olmuş ve aynı zamanda etkili HIV tedavisi almayan hastalarda değerlendirilmemiştir. Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HAART) görmeyen, HIV enfeksiyonu olan hastalarda kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde entekavir kullanıldığında, HIV direncinin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, HAART görmeyen HIV/HBV ko-enfekte hastalarda entekavir tedavisi kullanılmamalıdır. Entekavir, HIV enfeksiyonunun tedavisinde araştırılmamıştır ve bu amaçla kullanılması önerilmemektedir.

HIV/HBV ile ko-enfekte olan ve eşzamanlı antiretroviral tedavi gören hastalar: Entekavir HIV/HBV ko-enfeksiyonu görülen ve lamivudin içeren bir HAART rejimi uygulanan 68 yetişkin üzerinde araştırılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). HIV ile ko-enfekte HBeAg-negatif hastalarda entekavirin etkililiği konusunda hiçbir veri mevcut değildir. Düşük CD4 hücre sayımı (< 200 hücre/mm^3) görülen HIV ile ko-enfekte hastalardaki veriler sınırlıdır.

Pediyatrik popülasyon: Başlangıç HBV DNA'sı ≥ 8,0 $\log_{10}$ IU/ml olan pediyatrik hastalarda daha düşük bir virolojik yanıt oranı (HBV DNA < 50 IU/ml) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Entecavir bu hastalarda ancak potansiyel yararın çocuk üzerindeki potansiyel riske (örn. direnç) ağır basması durumunda kullanılmalıdır. Bazı pediyatrik hastalarda kronik aktif hepatit B'nin

uzun süreli ve hatta ömür boyu yönetimi gerekebileceğinden, entekavirin gelecekteki tedavi seçenekleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Önerilen doz değişiklikleri sınırlı verilerin ekstrapolasyonuna dayanmaktadır ve güvenlilikleri ve etkililikleri klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, virolojik yanıt yakından takip edilmelidir.

Karaciğer transplantı alıcıları: Siklosporin veya takrolimus alan karaciğer transplantı alıcılarında, entekavir tedavisinden önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Hepatit C veya D ile koenfeksiyon: Entekavirin hepatit C veya D virüsü ile koenfekte olmuş hastalarda etkililiğine ilişkin bir veri yoktur.

Genel: Hastalara, entekavirin HBV bulaşma riskini azalttığının kanıtlanmadığı ve bu nedenle uygun önlemlerin yine de alınması gerektiği söylenmelidir.

HEPAGARD, FD&C Yellow No.6 (E110) içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Entekavir, ağırlıklı olarak böbrekler tarafından elimine edildiğinden (bkz. Bölüm 5.2), Entekavir böbrek fonksiyonunu azaltan veya aktif tübüler sekresyon için rekabete giren tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, her iki tıbbi ürünün serum konsantrasyonlarını arttırabilir.

Lamivudin, adefovir dipivoksil ve tenofovir disoproksil fumarat dışında, entekavirin renal yoldan atılan ya da renal fonksiyonu etkileyen ilaçlar ile eş zamanlı uygulanmasının etkileri değerlendirilmemiştir. Entekavir bu tür tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.

Entekavir lamivudin, adefovir veya tenofovir ile birlikte uygulandığında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Entekavir, sitokrom (CYP450) enzimlerinin bir substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle entekavir ile CYP450 aracılı ilaç etkileşimlerinin meydana gelmesi olası değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popuülasyon: Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili kontraseptif metodlar kullanılmalıdır. Entekavirin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Gebelik dönemi: Gebe kadınlarda entekavir kullanımına dair yeterli veri yoktur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Entekavir gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Entekavirin anneden bebeğe HBV geçişi üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, neonatal HBV geçişini önlemek için uygun müdahalelere başvurulmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Entekavirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen toksikolojik veriler, entekavirin süte geçtiğini göstermiştir (ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlarda risk dışlanamaz.
Entekavir tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

Fertilite:

Entekavir uygulanan hayvanlarda yapılan toksikoloji çalışmaları, fertilitede bozulma olduğuna dair bir kanıt göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler araştırılmamıştır. Sersemlik, halsizlik ve uyuklama hali araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilen yaygın yan etkilerdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, entekavir ile en azından bir olası ilişkisi bulunan, herhangi bir şiddetteki en yaygın advers reaksiyonlar başağrısı (%9), yorgunluk (%6), sersemlik (%4) ve bulantıydı (%3). Entekavir tedavisi uygulanırken ve bırakıldıktan sonra hepatit alevlenmeleri de bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve *c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı*).

b. Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası gözlemler ile kronik hepatit B enfeksiyonu ve kompanse karaciğer hastalığı bulunan 1720 hastanın entekavir (n = 862) ya da lamivudin (n = 858) ile çift-kör tedavisi aldığı 107 hafta süren dört klinik çalışmaya dayanarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, laboratuvar anomalileri dahil, günde 0,5 mg entekavirin (medyan 53 hafta tedavi edilen nükleosid-tedavisi almamış 679 HbeAg pozitif veya negatif hasta), günde 1 mg entekavirin (medyan 69 hafta tedavi edilen lamivudine yanıt vermeyen 183 hasta) ve lamivudinin güvenlilik profilleri karşılaştırılabilir bulunmuştur.

En azından muhtemelen entekavir tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar vücut sistemi organ sınıfına göre aşağıda listelenmiştir.

Sıklık; çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden

hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır. Her sıklık gruplandırmasında istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anaflaktoid reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, uyku hali

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Kusma, ishal, bulantı, dispepsi

Hepatobilier hastalıklar
Yaygın: Transaminazlarda artış

Deri ve deri altı doku hastalıklar
Yaygın olmayan: Alopesi, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

Sıklıkla hepatik dekompensasyonda, başka ciddi tıbbî durumlar ya da ilaç maruziyetleri ile bağlantılı olarak laktik asidoz vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

48 haftadan sonraki tedavi: Medyan 96 haftalık süre boyunca entekavir ile sürekli tedavi herhangi bir yeni güvenlilik işareti ortaya çıkarmamıştır.

c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Laboratuvar test anomalileri: Yapılan klinik çalışmalarda, nükleosid almamış hastaların %5'inde başlangıç değerinin 3 katından fazla ALT artışı, %1'den azında başlangıç değerinin 2 katından fazla ALT artışı ile NÜS (Normal Üst Sınır)'ın ve başlangıç değerinin 2 katından fazla total biluribin değerleri oluşmuştur. Bu hastaların %1'inden azında albumin değeri <2,5 mg/dl, %2'sinde amilaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla, %11'inde lipaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla olmuştur. %1'inden azında trombosit sayısı 50.000/mm^3'ün altına düşmüştür.

Yapılan klinik çalışmalarda, lamivudine yanıt vermeyen hastaların %4'ünde başlangıç değerinin 3 katından fazla ALT artışı, %1'den azında başlangıç değerinin 2 katından fazla ALT artışı ile NÜS'ün ve başlangıç değerinin 2 katından fazla total biluribin değerleri oluşmuştur. Bu hastaların %2'sinde amilaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla, %18'inde lipaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla olmuş, %1'inden azında trombosit sayısı 50.000/mm^3'ün altına düşmüştür.

Tedavi sırasında alevlenmeler: Nükleosid almamış hastalar ile yapılan çalışmalarda, entekavir ile tedavi edilen hastaların %2'sinde ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %4'ünde NÜS'ün >10 katı, başlangıcın ise > 2 katı ALT artışları kaydedilmiştir. Lamivudine yanıt vermeyen hastalarda yapılan çalışmalarda, tedavi devam ederken entekavir alan hastaların %2'sinde ve

lamivudin ile tedavi edilen hastaların %11'inde NÜS'ün > 10 katı ve başlangıcın > 2 katı ALT artışları ortaya çıkmıştır. Entekavir ile tedavi edilen hastalarda, tedavi devam ederken medyan 4-5 haftada ALT artışları görülmüş, genellikle tedavi sürerken ortadan kaybolmuş ve çoğu vakada, ALT artışından önce gelen ya da aynı zamanda gerçekleşen viral yükteki ≥ 2 $\log_{10}$/ml düşüş ile bağlantılı bulunmuştur. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatit alevlenmeleri: Entekavir tedavisi dahil anti-hepatit B virüsü tedavisini kesen hastalarda akut hepatit alevlenmeleri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Nükleosid almamış hastalarla yapılan çalışmalarda, tedavi sonrası takip döneminde entekavir ile tedavi edilen hastaların %6'sında ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %10'unda ALT artışları (normalin üst sınırının >10 katı ve referansın [minimum başlangıç veya son dozlam sonu ölçümü] >2 katı) görülmüştür. Entekavir ile tedavi edilen nükleosid almamış hastalar arasında ALT artışları tedavi başlangıcından itibaren 23-24 haftalık bir medyana sahiptir ve ALT artışlarının %86'sı (24/28) HBeAg negatif hastalarda meydana gelmiştir. Lamivudine yanıt vermeyen hastalarda yapılan çalışmalarda sadece sınırlı sayıda hasta takip edilebilmiştir. Entekavir ile tedavi edilen hastaların %11'inde ALT artışı görülürken, lamivudin ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde tedavi sonrası takip sırasında ALT artışı gelişmemiştir.

Klinik çalışmalarda eğer hasta daha önce belirlenen bir yanıta ulaşmışsa entekavir tedavisi kesilmiştir. Eğer tedavi yanıtına bakmaksızın tedavi kesilirse tedavi sonrası ALT alevlenmelerinin oranları daha yüksek olabilir.

d. Pediyatrik Popülasyon

Entekavir'in 2 ila <18 yaşındaki pediyatrik hastalardaki güvenliliği, kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerde yapılan iki klinik araştırmaya dayanmaktadır; Faz 2 farmakokinetik çalışması (çalışma 028) ve Faz 3 çalışması (çalışma 189). Bu çalışmalar, medyan 99 hafta süreyle entekavir ile tedavi edilen 195 HBsAg-pozitif nükleosid tedavisi almamış deneklerde deneyim sağlar. Entekavir ile tedavi gören pediyatrik hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar, aşağıdaki istisna dışında, yetişkinlerde yapılan entekavir klinik çalışmalarında gözlemlenenlerle tutarlı olmuştur (bkz. Bölüm 4.8, a. Güvenlilik profilinin özeti ve bölüm 5.1):

- Çok yaygın advers reaksiyon: Nötropeni

e. Diğer özel popülasyonlar

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalardaki deneyim: Hastaların 1 mg/gün entekavir (n=102) ya da 10 mg/gün adefovir dipivoksil (n=89) aldığı randomize, açık etiketli, karşılaştırmalı bir çalışmada dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda entekavirin güvenlilik profili değerlendirilmiştir (çalışma 048). 48 hafta boyunca entakavir tedavisi gören hastalarda, *b. Advers reaksiyonların tablo halinde listesi*ne ilave olarak bir advers reaksiyon [kanda bikarbonat düşüşü (%2)] gözlenmiştir. Çalışma sırasındaki kümülatif ölüm oranı %23 bulunmuş (23/102), ölüm nedenleri, bu popülasyonda beklendiği gibi, karaciğere bağlı olmuştur. Çalışma sırasındaki kümülatif hepatosellüler karsinoma (HCC) oranı %12 (12/102) idi. Ciddi advers olaylar genellikle karaciğer kaynaklıydı ve kümülatif sıklıkları %69'du. Başlangıç CTP skorları yüksek olan hastaların ciddi advers olay geliştirme riskleri daha fazlaydı (bkz. Bölüm 4.4).

Laboratuar testi anomalileri: 48 hafta entekavir ile tedavi edilen dekompanse karaciğer hastalığı olan hastaların hiçbirinde NÜS'ün 10 katından, başlangıcın 2 katından fazla ALT artışı görülmemiştir ve hastaların %1'inin ALT'leri başlangıç değerinin 2 katından fazla artmış ve total bilirubinleri de NÜS'ün ve başlangıcın 2 katından fazla artmıştır. Hastaların %30'unun

albumin düzeyleri 2,5 g/dl'den daha az, %10'unun lipaz düzeyleri başlangıcın 3 katından fazla olmuş, %20'sinin trombositleri 50.000/mm^3'ün altına düşmüştür.

HIV ile ko-enfekte olan hastalardaki deneyim: Entekavirin, lamivudin içeren HAART (yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi) rejimi uygulanan sınırlı sayıdaki HIV/HBV ko-enfekte hastadaki güvenlilik profili, monoenfekte HBV hastalarındaki güvenlilik profiline benzer bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet/yaş: Cinsiyet (klinik çalışmalardaki kadınların ≈ %25'i) ve yaş (>65 yaş üstü hastaların ≈ %5'i) açısından entekavirin güvenlilik profilinde belirgin herhangi bir fark bulunmuyordu.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır**.** Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar**.** Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir**.** (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; telefon: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Hastalarda entekavir aşırı dozuna ilişkin bildirilmiş sınırlı bir deneyim vardır. 14 güne kadar 20 mg/gün dozları alan veya 40 mg'a kadar tek doz alan sağlıklı kişilerde istenmeyen advers etkiler ortaya çıkmamıştır. Aşırı doz durumunda, hasta toksisite kanıtları yönünden gözlem altında tutulmalı ve gerekirse standart destekleyici bakım verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antiinfektifler, sistemik kullanıma yönelik antiviraller, direkt etkili antiviraller, nükleosit ve nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AF10

Etki mekanizması:

HBV polimeraza karşı aktiviteye sahip bir guanozin nükleosid analoğu olan entekavir, intraselüler yarı-ömrü 15 saat olan aktif trifosfat (TP) formuna fosforillenir. Doğal substrat olan deoksiguanozin-TP ile rekabete giren entekavir-TP, viral polimerazın 3 aktivitesini inhibe eder: (1) HBV polimerazın primingi, (2) negatif sarmal DNAsının pregenomik haberci RNA'dan ters transkripsiyonu ve (3) pozitif HBV DNA sarmalının sentezi. HBV DNA polimeraz için entekavir-TP'nin K_i değeri 0,0012 μM'dir. Entekavir-TP; α, β ve δ selüler DNA polimerazların zayıf bir inhibitörü olup K_i değerleri 18 ila 40 μM'dir. İlaveten, yüksek entekavir maruziyetlerinin HepG2 hücrelerindeki mitokondriyal DNA sentezi üzerinde veya γ polimeraz üzerinde herhangi bir yan etkisi yoktur (K_i> 160 μM).

Antiviral aktivite:

Entekavirin, yabanıl tip HBV ile transfekte edilen insan HepG2 hücrelerinde 0,004 μM konsantrasyonundaki HBV DNA sentezini inhibe etmiştir (%50 azalma, EC_{50}). LVD dirençli HBV (rtL180M ve rtM204V) karşısındaki entekavir için medyan EC_{50} değeri 0,026 μM idi (aralık 0,010-0,059 μM). rtN236T veya rtA181V'de adefovire dirençli substitüsyonları kodlayan rekombinant virüsler entekavire tamamen duyarlı kalmıştır.

Farklı hücrelerde ve tayin şartlarında bir takım laboratuar ve klinik HIV-1 izolatına karşı entekavirin inhibe edici aktivitesi analiz edilmiş ve EC_{50} değerlerinin 0,026 ila > 10 μM arasında olduğu görülmüştür; tayinde azaltılmış virüs düzeyleri kullanıldığı zaman EC_{50} değerleri daha düşük çıkmıştır. Hücre kültüründe, entekavir mikromolar konsantrasyonlarda M184I sübsitüsyonunu seçerek yüksek entekavir konsantrasyonlarında inhibe edici baskısını doğrulamıştır. M184V sübstitüsyonu içeren HIV varyantları entekavire karşı daha duyarlılık kaybı göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hücre kültüründeki HBV kombinasyon tayinlerinde, abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir veya zidovudin geniş bir konsantrasyon aralığında entekavirin anti-HBV aktivitesine karşı antagonistik etki göstermemiştir. HIV antiviral tayinlerinde, mikromolar konsantrasyonlarda entekavir, bu altı NRTI'nın ya da emtrisitabinin anti-HIV aktivitesine karşı antagonist değildi.

Hücre kültüründe direnç:

Yabanıl (wild) tip HBV'ye göre, ters transkriptaz içerisinde rtM204V ve rtL180M sübstitüsyonlarını içeren LVD dirençli virüsleri entekavire karşı 8 kat daha az duyarlılık gösterir. ETVr aminoasit değişikliklerine rtT184, rtS202 ve/veya rtM250'nin dahil edilmesi hücre kültüründeki entekavir duyarlılığını azaltır. Klinik izolatlarda gözlenen sübstitüsyonlar (rtT184A, C, F, G, I, L, M veya S; rtS202 C, G veya I; ve/veya rtM250I, L veya V) entekavire duyarlılığı yabanıl tip virüse kıyasla 16 ila 741 kat azaltmaktadır. Aminoasit sübstitüsyonu rtA181C ile kombinasyon halinde rtL180M artı rtM204V gözlenen lamivudine dirençli suşlar entekavirin fenotipik duyarlılığında 16 ila 122 katlık azalmalara yol açmıştır. rt184, rtS202 ve rtM250 rezidülerinde ETVr sübstitüsyonlar tek başlarına entekavire duyarlılıkta sadece ortalama bir etki yaratırlar ve sekanslama yapılan 1000'den fazla hastada, LVDr yokluğunda gözlenmemiştir. Dirence, değişikliğe uğramış HBV ters transkriptaza bağlanan indirgenmiş inhibitör aracılık eder ve dirençli HBV, hücre kültüründe indirgenmiş replikasyon kapasitesi sergiler.

Klinik deneyim:

Kronik hepatit B enfeksiyonu, viral replikasyon bulguları ve kompanse karaciğer hastalığı olan 1633 erişkin hasta ile yapılan aktif kontrollü klinik çalışmalarda 48 haftalık tedavi sonrası histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtlara dayalı olarak yararı kanıtlanmıştır. Entekavirin güvenliliği ve etkililiği ayrıca dekompanse karaciğer hastalığı olan 191 HBV ile enfekte hastanın yer aldığı aktif kontrollü bir klinik çalışma ile HBV ve HIV ile ko-enfekte 68 hastanın yer aldığı bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Kompanse karaciğer hastalarındaki çalışmalarda, histolojik iyileşme Knodell fibroz skorunda kötüleşme olmadan başlangıç değerine göre Knodell nekro-enflamatuar skorda ≥ 2 puanlık düşüş olarak tanımlanmıştır. Başlangıç Knodell Fibroz skoru 4 (siroz) olan hastalar için yanıtlar, tüm etkililik sonuç ölçümleri üzerinde genel yanıtlara benzerdi (tüm hastalarda kompanse karaciğer hastalığı vardı). Nükleosid almamış hastalarda yüksek başlangıç Knodell nekroenflamatuar skorları (>10) daha yüksek histolojik düzelme ile ilişkilendirilmiştir. Nükleosid almamış HBeAg pozitif hastalarda, başlangıç ALT seviyeleri ≥ normal üst sınırın 2 katı ve başlangıç HBV DNA ≤ 9.0 log10 kopya/ml değerleri daha yüksek virolojik yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir (48.hafta HBV DNA < 400 kopya/ml). Başlangıç özelliklerine bakılmaksızın hastaların çoğunluğu tedaviye histolojik ve virolojik olarak yanıt vermiştir.

Kompanse karaciğer hastalığı olan nükleosid almamış hastalardan edinilen deneyimler:

HBeAg pozitif (022) ve HBeAg negatif (027) hastalarda entekaviri (ETV) lamivudin (LVD) ile karşılaştıran 48 haftalık randomize, çift kör çalışmaların sonuçları tabloda verilmiştir.

	Daha önce nükleosid kullanmamış olanlar			
	HBeAg Pozitif (çalışma 022)		HBeAg Negatif (çalışma 027)	
	Günde bir kez ETV 0,5 mg	Günde bir kez LVD 100 mg	Günde bir kez ETV 0,5 mg	Günde bir kez LVD 100 mg
n	314 [a]	314 [a]	296 [a]	287 [a]
Histolojik iyileşme [b]	%72∗	%62	%70∗	%61
Ishak fibröz skorunda iyileşme	%39	%35	%36	%38
Ishak fibröz skorunda kötüleşme	%8	%10	%12	%15
n	354	355	325	313
Viral yük azalması (log_{10} kopya/ml)	-6,86∗	-5,39	-5,04	-4,53
Saptanamayan HBV DNA (PCR'ye göre < 300 kopya/ml)[c]	%67∗	%36	%90	%72
ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS)	%68∗	%60	%78∗	%71
HBeAg Serokonversiyonu	%21	%18		

∗ lamuvidin karşısında p değeri <0,05

[a] değerlendirilebilir başlangıç histolojisi olan hastalarda (başlangıç Knodell nekro-enflamatuar skoru ≥ 2 olan hastalar)

[b] primer sonlanım noktası

[c] Roche Cobas Amplicator PCR analizi (LLOQ = 300 kopya/mL)

Lamivudine yanıt vermeyen, kompanse karaciğer hastalarıyla edinilen deneyimler:

HBeAg pozitif, lamivudine yanıt vermeyen hastalarda yapılan (026), hastaların %85'inin başlangıçta LVDr mutasyonları gösterdiği randomize, çift kör çalışmada, çalışmanın başlangıcında lamivudin alan hastalar, arınma veya çakışma dönemi olmadan (n=141) günde bir kez entekavir 1 mg'a geçmiş veya günde bir kez 100 mg lamivudine devam etmişlerdir (n=145). 48 haftalık sonuçlar tabloda verilmiştir.

	Lamivudine yanıt vermeyen	
	HBeAg pozitif (çalışma 026)	
	Günde bir kez ETV 1 mg	Günde bir kez LVD 100 mg
n	124 [a]	116 [a]
Histolojik iyileşme [b]	%55*	%28
Ishak fibröz skorunda iyileşme	%34*	%16
Ishak fibröz skorunda kötüleşme	%11	%26
n	141	145
Viral yük azalması (log_{10} kopyaları/ml)[c]	-5,11*	-0,48
Saptanamayan HBV DNA (PCR'ye göre < 300 kopya/ml)[c]	%19*	%1
ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS)	%61*	%15
HBeAg Serokonversiyonu	%8	%3

* lamuvidin karşısında p değeri <0,05

[a] değerlendirilebilir başlangıç histolojisi olan hastalarda (başlangıç Knodell nekro-enflamatuar skoru ≥ 2 olan hastalar)

[b] primer sonlanım noktası

[c] Roche Cobas Amplicator PCR analizi (LLOQ = 300 kopya/mL)

48 haftadan uzun süren tedaviden elde edilen sonuçlar:

Önceden belirtilen yanıt kriterleri 48 haftada veya tedavinin ikinci yılında karşılandığında tedavi kesilmiştir. Yanıt kriterleri, HBV virolojik supresyonu (bDNA'ya göre HBV DNA< 0,7 MEq/ml) ve HBeAg kaybı (HBeAg pozitif hastalarda) veya ALT < 1,25 x NÜS'tü (HBeAg negatif hastalarda). Yanıt veren hastalar tedaviden sonra 24 hafta daha takip edilmişlerdir. Virolojik yanıt kriterlerini karşılayan fakat serolojik veya biyokimyasal yanıt kriterlerini karşılamayan hastalar kör tedaviye devam etmişlerdir. Virolojik yanıt vermeyen hastalara alternatif tedavi önerilmiştir.

Nükleosid almamış:

HBeAg pozitif (çalışma 022): 96 haftaya kadar entekavir ile tedavi (n = 354), PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml için %80, ALT normalizasyonu için %87, HBeAg serokonversiyonu için %31 ve HBsAg serokonversiyonu için %2'lik (HBsAg kaybı için %5) kümülatif yanıt oranları ile sonuçlanmıştır. Lamivudin için (n=355), kümülatif yanıt oranları PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml için %39, ALT normalizasyonu için %79, HBeAg serokonversiyonu için %26 ve HBsAg serokonversiyonu için %2'ydi (HBsAg kaybı için %3).

Dozlamanın sonunda, tedaviye 52 haftadan fazla (medyan 96 hafta) devam eden hastalar arasında, entekavir ile tedavi edilen 243 hastadan %81'i ve lamivudin ile tedavi edilen 164 hastadan %39'u PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml sonucunu elde ederken, entekavir ile tedavi edilenlerin %79'unda, lamivudin ile tedavi edilenlerin %68'inde ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS) ortaya çıkmıştır.

HBeAg negatif (çalışma 027): Entekavir ile 96 haftaya kadar süren tedavide (n=325), kümülatif yanıt oranları PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml için %94, ALT normalizasyonu için %89 iken lamivudin ile tedavi edilen hastalarda (n=313) PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml için %77, ALT normalizasyonu için %84'tü. Tedaviye 52 haftadan fazla (medyan 96 hafta) devam eden entekavir ile tedavi gören 26, lamivudin ile tedavi gören 28 hasta için, entekavir ile tedavi edilen hastaların %96'sı ve lamiduvin ile tedavi edilen hastaların %64'ü, dozlamanın sonunda PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml sonucunu elde etmiştir. Entekavir ile tedavi edilen hastaların %27'sinde ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %21'inde ALT normalizasyonu (≤1 kat NÜS) görülmüştür.

Protokol ile belirlenmiş yanıt kriterlerini karşılayan hastalar için, çalışma 022'de entekavire yanıt verenlerin %75'inde (83/111), lamivudine yanıt verenlerin %73'ünde (68/93); çalışma 027'de ise entekavire yanıt verenlerin %46'sında (131/286), lamivudine yanıt verenlerin %31'inde (79/253) tedavi sonrası 24 haftalık takip döneminde yanıtlar korunmuştur. Tedavi sonrası 48 haftaya kadar, önemli sayıda HBeAg negatif hastada yanıt kaybolmuştur.

Karaciğer biyopsi sonuçları: 022 (HBeAg pozitif) ve 027 (HBeAg negatif) pivot nükleosid almamış çalışmalarında uzun süreli bir geçiş çalışmasına kaydolan 57 hasta, uzun süreli karaciğer histolojisi sonuçları açısından değerlendirilmiştir. Entekavir dozajı, pivot çalışmalarda günde 0,5 mg (ortalama maruziyet 85 hafta), geçiş çalışmasında günde 1 mg (ortalama maruziyet 177 hafta) olup, geçiş çalışmasındaki 51 hasta başlangıçta ayrıca lamivudin de almıştır (medyan süre 29 hafta). Bu hastaların 55/57'si (%96) önceden tanımlanan şekilde (yukarıya bakınız) histolojik iyileşme kaydetmiş, 50/57'sinin (%88) Ishak fibroz skorları ≥ 1 puan düşmüştür. Başlangıç Ishak fibroz skorları ≥ 2 olan hastaların 25/43'ünde (%58) ≥ 2 puan düşüş görülmüştür. Başlangıçta ilerlemiş fibrozu ya da sirozu olan (Ishak fibroz skoru 4, 5 veya 6) hastaların tümünde (10/10) ≥ 1 puan düşüş görülmüştür (başlangıçtan medyan düşüş 1,5 puandı). Uzun dönem biyopsisinde, bütün hastalarda HBV DNA < 300 kopya/ml, 49/57 (%86) hastada NÜS'ün ≤ 1 katı serum ALT bulunmuştur. 57 hastanın tümü HBsAg pozitif olarak kalmıştır.

Lamivudine yanıt vermeyen:

HBeAg pozitif (çalışma 026): 96 haftaya kadar entekavir ile tedavi (n=141) PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml için %30, ALT normalizasyonu için %85 ve HBeAg serokonversiyonu için %17'lik kümülatif yanıtla sonuçlanmıştır.

Entekavir tedavisine 52 haftadan fazla (medyan 96 hafta) devam eden 77 hasta için, dozlamanın sonunda hastaları %40'ında PCR'ye göre HBV DNA<300 kopya/ml, %81'inde ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS) sonuçları elde edilmiştir.

Yaş/cinsiyet:

Etkililikte, cinsiyete (klinik çalışmalara katılanların ≈ %25'i kadındır) veya yaşa (hastaların ≈ %5'i 65 yaşın üzerindedir) dayalı belirgin bir fark görülmemiştir.

Uzun Süreli Takip Çalışması

Çalışma 080, kronik HBV (CHB) enfeksiyonu olan hastalarda 10 yıla kadar entekavir tedavisinin (ETV, n = 6.216) veya diğer bakım standardı HBV nükleosid (asit) tedavisinin (ETV dışı) (n = 6.162) uzun süreli risklerini değerlendirmek üzere randomize, gözlemsel açık etiketli bir Faz 4 çalışmasıydı. Çalışmada değerlendirilen ana klinik sonuç olayları genel malign neoplazmlar (bileşik HCC ve HCC dışı malign neoplazm olayları), karaciğer ilişkili HBV hastalık ilerlemesi, HCC dışı malign neoplazmlar, HCC ve karaciğer ilişkili ölümler dahil olmak üzere ölümlerdi. Bu çalışmada, ETV, genel malign neoplazmların birleşik sonlanım

noktası (ETV n=331, ETV dışı n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]) veya HCC dışı malign neoplazmın her bir sonlanım noktasıyla (ETV n=95, ETV dışı n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]) değerlendirildiği gibi ETV dışı kullanımı ile kıyaslandığında artan malign neoplazm riski ile ilişkilendirilmemiştir. Karaciğer ilişkili HBV hastalığı ilerlemesi ve HCC için bildirilen olaylar hem ETV hem de ETV dışı gruplarda benzerdi. Hem ETV hem de ETV dışı gruplarda en sık bildirilen malignite HCC ardından da gastrointestinal malignitelerdi.

Özel popülasyonlar

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar: 048 çalışmasında, HBeAg pozitif veya negatif kronik HBV enfeksiyonu ve 7 ya da daha yüksek CTP skoru olarak tanımlanan hepatik dekompensasyon bulgusu olan 191 hasta günde bir kez 1 mg entekavir veya günde bir kez 10 mg adefovir dipivoksil almıştır. Hastalar ya daha önce herhangi bir HBV tedavisi almamış ya da tedavi edilmişlerdi (entekavir, adefovir dipivoksil ya da tenofovir disoproksil fumarat hariç). Başlangıçta, hastaların ortalama CTP skorları 8,59'du ve hastaların %26'sı CTP Sınıf C idi. Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli'nin (MELD) ortalama başlangıç skoru 16,23'tü. PCR ile ortalama serum HBV DNA 7,83 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama serum ALT değeri 100 U/l idi; hastaların %54'ü HBeAg pozitifti, hastaların %35'inde başlangıçta LVDr sübstitüsyonları vardı. 24. haftada PCR ile serum HBV DNA'da başlangıçtan itibaren ortalama değişikliğin primer etkililik sonlanım noktası açısından entekavir, adefovir dipivoksilden üstündü. 24. ve 48. haftalardaki seçilmiş çalışma sonlanım noktalarına ait sonuçlar tabloda gösterilmiştir.

	24. Hafta		48. Hafta	
	ETV günde bir kez 1 mg	Adefovir Dipivoksil günde bir kez 10 mg	ETV günde bir kez 1 mg	Adefovir Dipivoksil günde bir kez 10 mg
n	100	91	100	91
HBV DNA [a]				
Saptanamayan oran (<300 kopya/ml) [b]	%49*	%16	%57*	%20
Başlangıçtan itibaren ortalama değişiklik (log_{10} kopya/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil ya da iyileşmiş CTP skoru [b,d]	%66	%71	%61	%67
MELD skorunda Başlangıçtan itibaren ortalama değişiklik [c,e]	-2	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg kaybı [b]	%1	0	%5	0
Normalizasyon: [f]				
ALT (≤ 1 X NÜS) [b]	46/78 (%59)*	28/71 (%39)	49/78 (%63)*	33/71 (%46)
Albumin (≥ 1 X NAS) [b]	20/82 (%24)	14/69 (%20)	32/82 (%39)	20/69 (%29)
Bilirubin (≤ 1 X NÜS) [b]	12/75 (%16)	10/65 (%15)	15/75 (%20)	18/65 (%28)
Protrombin zamanı (≤ 1 X NÜS) [b]	9/95 (%9)	6/82 (%7)	8/95 (%8)	7/82 (%9)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR tayini (LLOQ = 300 kopya/ml).

[b] NC=F (bitirmeyen=başarısız), tedavi analiz haftasından önce kesildi demektir, nedenleri ölüm, etkisizlik, advers olay, tedaviye uymamak, takip kaybı olabilir. (ör., HBV DNA ≥ 300 kopya/ml)

[c] NC = M (bitirmeyen=eksik)

[d] CTP skorunda azalma ya da başlangıca göre değişim olmaması demektir.

[e] Başlangıçtaki ortalama MELD skoru ETV'de 17,1, adefovir dipivoksilde 15,3'tü.

[f] Başlangıçta değerleri anormal olan hastalara oranla

* p<0,05

NÜS= normal üst sınır, NAS=normal alt sınır.

HCC başlangıcına veya ölüme kadar geçen süre (hangisi önce olursa) iki tedavi grubu arasında benzerdi; çalışmadaki kümülatif ölüm oranları entekavir ve adefovir dipivoksil ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %23 (23/102) ve %33 (29/89) olmuş, çalışmadaki kümülatif HCC oranları ise entekavir ve adefovir dipivoksilde sırasıyla %12 (12/102) ve %20 (18/89) olarak bulunmuştur.

Başlangıçta LVDr sübstitüsyonları olan hastalardan entekavir alanların %44'ünün, adefovir alanların ise %20'sinin HBV DNA'ları 24. haftada <300 kopya/ml olmuş, bu oranlar 48. haftada entekavir grubunda %50, adefovir grubunda %17 olarak ölçülmüştür.

Eş zamanlı HAART alan HIV/HBV ile ko-infekte özel hasta popülasyonları: Çalışma 038 HIV ile ko-infekte 67 HBeAg pozitif ve 1 HBeAg negatif hastayı kapsıyordu. Lamivudin içeren HAART rejiminde, hastalarda HBV viremi tekrarlaması ile stabil kontrollü HIV (HIV RNA <

400 kopya/ml) bulunuyordu. HAART rejimlerinde emtrisitabin ya da tenofovir dizoproksil fumarat bulunmuyordu. Başlangıçta entekavir ile tedavi edilen hastalar daha önce medyan süresi 4,8 yıl olan lamivudin tedavisi görmüştü ve 494 hücre/mm^3'lük medyan CD4 sayısına (CD4 sayısı < 200 hücre/mm^3 olan sadece 5 hasta ile) sahipti. Hastalar lamivudin tedavilerine devam ettiler ve 24 hafta boyunca günde 1 kez 1 mg entekavir (n = 51) ya da plasebo (n = 17) almak üzere atandılar ve bunu tümünün entekavir aldıkları ek bir 24 hafta izledi. 24. haftada HBV viral yükündeki azalma entekavir ile önemli oranda daha yüksekti (0,11 log_{10} kopya/ml'lik bir artışa karşılık -3,65). Başlangıçta entekavir tedavisi almak üzere atanan hastalar için 48. haftada HBV DNA'daki azalma -4,20 log_{10} kopya/ml'ydi, başlangıçta normal olmayan ALT'ye sahip hastaların %37'sinde ALT normalizasyonu gerçekleşmiş ve hiçbiri HBeAg serokonversiyonuna ulaşamamıştır.

Eş zamanlı HAART almayan HIV/HBV ile ko-enfekte hastalar: Entekavir, aynı zamanda etkili HIV tedavisi almayan HIV/HBV ko-enfekte hastalarda değerlendirilmemiştir. HAART olmadan entekavir monoterapisi alan HIV/HBV ko-enfekte hastalarda HIV RNA azalmaları bildirilmiştir. Bazı durumlarda, hastanın gelecekte alabileceği HAART tedavilerinin seçiminde etkileri bulunan HIV M184V varyantının seçimi gözlenmiştir. Bu nedenle, potansiyel HIV direnci gelişimi nedeniyle bu ortamda entekavir kullanılmamalıdır *(*bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer nakli hastaları: Günde bir kez 1 mg entekavirin güvenliliği ve etkililiği, kronik HBV enfeksiyonu komplikasyonları nedeniyle karaciğer nakli uygulanan ve nakil sırasında HBV DNA düzeyi <172 IU/ml (yaklaşık 1000 kopya/ml) olan 65 hasta üzerinde yürütülen tek kollu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunun %82'si erkek, %39'u Beyaz, %37'si ise Asyalıydı ve ortalama yaş 49'du; hastaların %89'u nakil sırasında HBeAg-negatif hastalık sergilemekteydi. Etkililik açısından değerlendirilebilir olan (en az 1 ay süresince entekavir almış olan) 61 hastanın 60'ı aynı zamanda nakil sonrası profilaksi rejiminin bir parçası olarak hepatit B immünoglobulini (HBIg) almıştı. Bu 60 hastanın 49'u 6 aydan daha uzun süre HBIg tedavisi gördü. Nakilden sonraki 72. Haftada gözlenen 55 vakanın hiçbirinde virolojik HBV rekürrensi [HBV DNA ≥50 IU/ml (yaklaşık 300 kopya/ml) şeklinde tanımlanmıştır] ortaya çıkmadı ve gizleme anında kalan 6 hastada bildirilmiş virolojik rekürrens mevcut değildi. 61 hastanın tümünde nakil sonrasında HBsAg kaybı olmuş ve bunların 2'si HBV DNA (<6 IU/ml) halen tespit edilemez olmasına karşın daha sonra HBsAg pozitif hale gelmiştir. Bu çalışmadaki advers olayların sıklığı ve yapısı karaciğer nakli uygulanmış olan hastalarda beklenenlerle ve entekavirin bilinen güvenlilik profiliyle tutarlıydı.

Pediyatrik Popülasyon:
Çalışma 189 nükleosid tedavisi almamış 2 ila < 18 yaşlarında HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonlu, kompanse karaciğer hastalığı ve yükselmiş ALT değeri olan 180 pediyatrik ve yetişkinde gerçekleştirilmiş bir entecavir etkililik ve güvenlilik çalışmasıdır. Hastalar, 0,015 mg/kg entekavir ila 0,5 mg/gün (N = 120) veya plasebo (N = 60) ile kör tedavi almak üzere randomize edildi (2:1). Randomizasyon, yaş grubuna göre katmanlara ayrıldı (2 ila 6 yaş; > 6 ila 12 yaş; ve > 12 ila < 18 yaş). Temel demografi ve HBV hastalığı özellikleri, 2 tedavi kolu arasında ve yaş kohortları arasında karşılaştırıldı. Çalışmaya girişte, çalışma popülasyonunda ortalama HBV DNA 8,1 log10 IU/ml ve ortalama ALT 103 U/l idi. 48. hafta ve 96. haftadaki ana etkililik sonlanım noktalarına ilişkin sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

	Entekavir		Plasebo*
	48.Hafta	96. Hafta	48.Hafta
n	120	120	60
HBV DNA<50 IU/ml ve HBeAg serokonversiyon[a]	%24,2	%35,8	%3,3
HBV DNA<50 IU/ml [a]	%49,2	%64,2	%3,3
HBeAg serokonversiyon[a]	%24,2	%36,7	%10,0
ALT normalizasyon[a]	%67,5	%81,7	%23,3
HBV DNA<50 IU/ml [a] Başlangıç HBV DNA< 8 $\log_{10}$ IU/ml Başlangıç HBV DNA ≥8 $\log_{10}$ IU/ml	%82,6 (38/46) %28,4 (21/74)	%82,6 (38/46) %52,7 (39/74)	%6,5 (2/31) %0 (0/29)

NC=F (bitirmeyen=başarısız)

* 48. haftaya kadar HBe-serokonversiyonu olmayan plaseboya randomize edilen hastalar, çalışmanın ikinci yılında açık etiketli entekavire geçti. Bu nedenle, randomize karşılaştırma verileri yalnızca 48. Hafta süresince mevcuttur.

Pediyatrik direnç değerlendirmesi, iki klinik çalışmada (028 ve 189) HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan nükleosid tedavisi almamış pediyatrik hastalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Birinci yılda tedavi edilen ve izlenen 183 hasta ve ikinci yılda tedavi edilen ve izlenen 180 hasta olmak üzere, iki çalışmadan direnç verileri sağlanır. 96. hafta boyunca virolojik ilerleme gösteren veya 48. hafta veya 96. haftada HBV DNA ≥ 50 IU/ml olan tüm hastalar için genotipik değerlendirmeler yapıldı.

İkinci yıl süresince, 2 hastada ETV'ye karşı genotipik direnç tespit edildi (ikinci yıl süresince kümülatif direnç olasılığı %1,1).

Yetişkinlerde klinik direnç:
Klinik çalışmalarda başlangıçta 0,5 mg (nükleosid almamış) ya da 1 mg (lamivudine yanıt vermeyen) entekavir ile tedavi edilip tedavilerinin 24. haftasında ya da daha sonra PCR HBV DNA ölçümleri yapılan hastalarda direnç gözlemlenmiştir.

Nükleosid uygulanmamış çalışmaların 240. Haftasında entekavir ile tedavi edilen 3 hastada rtT184, rtS202 veya rtM250'de genotipik ETVr sübstitüsyonları tanımlanmış, bunlardan 2'sinde virolojik alevlenme (bkz. Tablo) gelişmiştir. Bu sübstitüsyonlar yalnızca LVDr sübstitüsyonlarının (rtM204V ve rtL180M) varlığında gözlenmiştir.

Nükleosid Uygulanmamış Çalışmalarda 5. Yılda Ortaya Çıkan Genotipik Entekavir Direnci					
	Yıl 1	Yıl 2	Yıl 3[a]	Yıl 4[a]	Yıl 5[a]
Tedavi edilip direnç gözlemlenen hastalar[b]	663	278	149	121	108
Spesifik yılda hasta özellikleri:					
- genotipik ETVr[c]	1	1	1	0	0
- genotipik ETVr[c] ile virolojik alevlenme[d]	1	0	1	0	0
Kümülatif olasılıklar:					
- genotipik ETVr[c]	%0,2	%0,5	%1,2	%1,2	%1,2
- genotipik ETVr[c] ile virolojik alevlenme[d]	%0,2	%0,2	%0,8	%0,8	%0,8

[a] 3. yılda 149 hastanın 147'sinde 1 mg'lık entekavir dozu kullanılmıştır. 4. ve 5. yıllarda bütün hastalar kombine entekavir-lamivudin tedavisi almışlardır (bunu uzun süreli entekavir tedavisi izlemiştir); bir geçiş çalışmasında 3. yılda 149 hastadan 130'unun medyanı 20 hafta, 4. yılda 121 hastadan birinin medyanı 1 haftadır.

[b] 58. haftaya kadar (1. yıl) 24. haftada ya da daha sonra, 102. haftaya kadar (2. yıl) 58. haftadan sonra, 156. haftaya kadar (3. yıl) 102. haftadan sonra, 204. haftaya kadar (4. yıl) 156. haftadan sonra ya da 252. haftaya kadar (5. yıl) 204. haftada veya daha sonra tedavileri sırasında en az bir kere PCR ile HBV DNA ölçümleri yapılan hastaları kapsar.

[c] Hastalarda aynı zamanda LVDr sübstitüsyonları vardır.

[d] Birbirini izleyen ölçümler ile ya da *pencereli* (windowed) zaman noktasının sonunda doğrulandığı gibi PCR ile ölçülen HBV DNA'da en düşük değerin üzerinde ≥ 1 $\log_{10}$ artış.

Entekavir ile tedavi edilip direnç açısından izlenen lamivudine yanıt vermeyen 187 hastadan 10'unun (%5) başlangıç isolatlarında ETVr sübstitüsyonları (rtM204V/I ± rtL180M LVDr sübstitüsyonlarına ek olarak) gözlenmiştir. Bu, daha önceki lamivudin tedavisinin bu direnç sübstitüsyonlarını seçebildiğini ve bunların entekavir tedavisinden önce düşük bir sıklıkta bulunabildiğini göstermektedir. 240. haftada 10 hastanın 3'ünde virolojik alevlenme meydana gelmiştir (dip nokta üzerinde ≥ 1 $\log_{10}$ artış). Lamivudine yanıt vermeyen çalışmalarda 240. haftaya kadar ortaya çıkan entekavir direnci tabloda özetlenmiştir.

Lamivudine Yanıt Vermeyen Çalışmalarda 5. Yıla Kadar Ortaya Çıkan Genotipik Entekavir Direnci					
	Yıl 1	Yıl 2	Yıl 3[a]	Yıl 4 [a]	Yıl 5 [a]
Tedavi edilip direnç gözlemlenen hastalar[b]	187	146	80	52	33
Spesifik yılda hasta özellikleri:					
- genotipik ETVr[c]	11	12	16	6	2
- genotipik ETVr[c] ve virolojik alevlenme[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Kümülatif olasılıklar:					
- genotipik ETVr[c]	%6,2	%15	%36,3	%46,6	%51,45
- genotipik ETVr[c] ve virolojik alevlenme[d]	%1,1[e]	%10,7 [e]	%27 [e]	%41,3 [e]	%43,6 [e]

[a] Bir geçiş çalışmasında 3. yılda 80 hastanın 48'ine medyan 13 hafta, 4. yılda 52 hastanın 10'una medyan 38 hafta ve 5. yılda 33 hastanın 1'ine medyan 16 hafta uygulanan entekavir-lamivudin kombinasyon tedavisinin (ardından uzun süreli entekavir tedavisi) sonuçlarıdır.

[b] 58. haftaya kadar (1. yıl) 24. haftada ya da daha sonra, 102. haftaya kadar (2. yıl) 58. haftadan sonra, 156. haftaya kadar (3. yıl) 102. haftadan sonra, 204. haftaya kadar (4. yıl) 156. haftadan sonra ya da 252. haftaya kadar (5. yıl) 204. haftada veya daha sonra tedavileri sırasında en az bir kere PCR ile HBV DNA ölçümleri yapılan hastaları kapsar.

[c] Hastalarda aynı zamanda LVDr sübstitüsyonları vardır.

[d] Birbirini izleyen ölçümler ile ya da *pencereli* (windowed) zaman noktasının sonunda doğrulandığı gibi PCR ile ölçülen HBV DNA'da en düşük değerin üzerinde $\geq 1 \log_{10}$ artış.

[e] Herhangi bir yılda ortaya çıkan ETVr; spesifik bir yılda virolojik alevlenme.

Başlangıç HBV DNA'ları $< 10^7 \log_{10}$ kopya/ml olan, lamivudine yanıt vermeyen hastaların %64'ü (9/14) 48. haftada < 300 kopya/ml HBV DNA'ya ulaşmıştır. Bu 14 hastanın genotipik entekavir direnci oranları genel çalışma popülasyonundan daha düşüktü (5 yıllık takipte %18,8 kümülatif olasılık; bkz. Tablo). Ayrıca, 24. haftada PCR ile $< 10^4 \log_{10}$ kopya/ml HBV DNA'ya ulaşan lamivudine yanıt vermeyenhastalardaki direnç oranı bu sonucu vermeyenlerden daha düşüktü (5 yıllık kümülatif olasılıklar sırasıyla %17,6 [n= 50] ve %60,5 [n= 135]).

Faz 2 ve 3 Klinik Çalışmaların Entegre Analizi: 17 Faz 2 ve 3 klinik çalışmadan elde edilen entekavir direnci verilerininbir onay sonrası entegre analizinde, 1461 gönüllünün 5'inde entekavirle uygulanan tedavi sırasında rtA181C sübstitüsyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan entekavir direnci tespit edilmiştir. Bu sübstitüsyon yalnızca lamivudin direnci ile ilişkili rtL180M artı rtM204V sübstitüsyonlarının varlığında tespit edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Entekavir, hızla emilir ve 0,5-1,5 saat arasında pik plazma konsantrasyonları oluşur.

Mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Değişmemiş ilacın idrarla atılımına göre, biyoyararlanımının en az %70 olduğu tahmin edilmektedir. 0,1-1 mg arası multipl dozları takiben C_{maks} ve EAA değerlerinde dozla orantılı artış olmaktadır. Günde tek dozdan 6-10 gün sonra $\approx$ 2 katı birikim ile kararlı duruma gelir. C_{maks} ve kararlı durum C_{min}, 0,5 mg dozda sırasıyla 4,2 ve 0,3 ng/ml, 1 mg dozda sırasıyla 8,2 ve 0,5 ng/ml olmuştur.

Standart yüksek yağ içeren bir öğünle (945 kcal, 54,6 g yağ) veya hafif bir öğünle (379 kcal, 8,2 g yağ) birlikte 0,5 mg entekavir uygulaması emilimde minimum bir gecikmeyle (açlıkta 0,75 saat karşısında beslenmeyle 1-1,5 saat), C_{maks}'ta %44-46'lık bir azalma ve EAA'da %18-20'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır. Yiyecekler ile birlikte kullanıldığında C_{maks} ve EAA'nın daha düşük olmasının, nükleosid almamış hastalarda klinik ile ilişkili bir etkisi olmadığı ancak lamivudine dirençli hastalarda etkililik üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Entekavir için tahmini dağılım hacmi, toplam vücut sıvılarındanfazladır. İnsan serum proteinine *in vitro* bağlanması yaklaşık %13'tür.

Biyotransformasyon:

Entekavir CYP450 enzim sisteminin bir substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir. ^{14}C-entekavir uygulanmasını takiben oksidatif ya da asetillenmiş metabolitler gözlemlenmezken, az miktarda faz II metabolitlerine, glukuronid ve sülfat konjugatlarına rastlanmıştır.

Eliminasyon:

Entekavir ağırlıklı olarak böbreklerden elimine edilmekte olup kararlı durumda idrardan kazanılan değişmemiş ilacın oranı, dozun %75'idir. Renal klerens dozdan bağımsızdır ve 360-471 ml/dakika arasında olması, entekavirin hem glomerüler filtrasyona hem de net tübüler sekresyona uğradığını düşündürmektedir.

Pik düzeylere ulaştıktan sonra, entekavir plazma konsantrasyonları bi-eksponensiyal tarzda azalarak terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 128-149 saat olmaktadır; gözlemlenen ilaç birikme indeksinin, günde bir defalık dozla yaklaşık 2 kat olması, etkili bir birikme yarı-ömrünün yaklaşık 24 saat olduğunu düşündürmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensi azaldıkça entekavirin klerensi de azalmaktadır. 4 saatlik bir hemodiyaliz periyodunda dozun ≈ %13'ü, CAPD'yle ise %0,3'ü uzaklaştırılmıştır. Kronik hepatit B enfeksiyonu olmayan hastalara 1 mg'lık tek doz olarak uygulanmasının ardından entekavirin farmakokinetiği aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	Başlangıçtaki Kreatinin Klirensi (ml/dk)				Hemodiyaliz ile Kontrol Edilen Şiddetli	CAPD ile Kontrol Edilen Şiddetli
	Bozulmamış	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**		
	>80	>50; ≤80	30-50	20-<30		
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{maks} (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)
$EAA_{(0-T)}$ (ng·sa/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/dk) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (mL/dk) (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)

Karaciğer yetmezliği: Orta seviyeli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastaların farmakokinetik parametreleri, normal karaciğer fonksiyonlu hastalarınkine benzerdir.

Yaşlılar: Yaşın, entekavirin farmakokinetikleri üzerindeki etkisi, 65-83 yaş arası (ortalama yaş kadınlarda 69, erkeklerde 74) yaşlı gönüllülerle, 20-40 yaş arası (ortalama yaş kadınlarda 29, erkeklerde 25) genç gönüllülerin karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Esasen böbrek fonksiyonlarındaki ve ağırlıktaki farklılıklar nedeniyle, EAA genç hastalara göre yaşlılarda %29 daha yüksekti. Kreatinin klirensi ve vücut ağırlığındaki farklar ayarlandıktan sonra yaşlı hastalar genç hastalara göre %12,5 daha yüksek EAA'ya sahipti. 16-75 yaş arası hastaları kapsayan popülasyon farmakokinetik analizi yaşın entekavir farmakokinetiğini önemli oranda etkilemediğini göstermiştir.

Karaciğer transplantı sonrası: Stabil bir siklosporin A veya takrolimus (n=9) dozu almakta olan HBV enfeksiyonlu karaciğer transplantı alıcılarındaki entekavir maruziyeti, normal renal fonksiyonu olan sağlıklı deneklerdekinin yaklaşık 2 katı kadardı. Bu hastalarda değişen böbrek fonksiyonu, entekavire maruz kalınmasında artışa neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet: Renal fonksiyon ve ağırlık farklılıkları nedeni ile EAA kadınlarda erkeklerde olduğundan %14 daha fazlaydı. Kreatinin klerensi ve vücut ağırlığının etkileri çıkarıldığından erkek ve kadın vakaların maruziyetleri arasında bir fark kalmamıştır.

Irk: Popülasyon farmakokinetik analizinde entekavirin farmakokinetiği ırktan etkilenmemiştir. Ancak, bu sonuçlara yalnızca Beyaz ve Asya ırkından vakalar için varılabilir, çünkü diğer ırklardan çok az vaka vardır.

Pediyatrik popülasyon: Entekavirin kararlı durum farmakokinetiği, kompanse karaciğer hastalığı olan 2 ila < 18 yaşlarındaki 24 nükleosid almamış HBeAg-pozitif pediyatrik hastada değerlendirildi (çalışma 028). Günde bir kez 0,015 mg/kg entekavir dozunu maksimum 0,5

mg'a kadar alan nükleosid kullanmamış hastalardaki entekavir maruziyeti, günde bir kez 0,5 mg doz alan yetişkinlerde elde edilen maruziyete benzer olmuştur. Bu hastalar için C_{maks}, $EAA_{(0-24)}$ ve C_{min} sırasıyla 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml ve 0,28 ng/ml idi.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde tekrarlı doz toksikolojisi çalışmalarında, insanlardaki maruziyetin (sırasıyla 0,5 ve 1 mg) 19 ve 10 katına karşılık gelen etkisiz dozlarda merkezi sinir sisteminde geri çevrilebilir perivasküler enflamasyon gözlenmiştir. Bu bulgu, insanlara göre ≥ 100 kat maruziyetlerde 1 yıl boyunca her gün entekavir verilen maymunlar dahil diğer türlerdeki tekrarlı doz çalışmalarında gözlenmemiştir.

Hayvanlara 4 haftaya kadar entekavir verilen üreme toksikoloji çalışmalarında, erkek ya da dişi sıçanlarda yüksek maruziyetlerde bozulmuş fertilite bulgusu görülmemiştir. İnsanlara göre ≥26 kat maruziyetlerde kemirgen ve köpeklerde tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında testiküler değişiklikler (seminifer tübüler dejenerasyon) belirgindir. Maymunlarda 1 yıllık bir çalışmada hiçbir testiküler değişiklik yoktur.

Entekavir verilen gebe sıçan ve tavşanlarda, embriyotoksisite ve maternal toksisite için etkisiz seviyeler insanlardakilere göre ≥ 21 kat daha yüksek maruziyetlere karşılık gelmiştir. Sıçanlarda yüksek maruziyetlerde maternal toksisite, embriyofetal toksisite (rezorpsiyonlar), düşük fetal vücut ağırlığı, kuyruk ve omurga sakatlıkları, azalmış osifikasyon (omurlar, sternebralar ve falankslar) ve ekstra lumbar omurlar ve kaburgalar gözlenmiştir. Tavşanlarda yüksek maruziyette embriyofetal toksisite (rezorpsiyon), azalmış osifikasyon (hyoid) ve yüksek 13. kosta insidansı gözlenmiştir. Sıçanlarla yapılan bir peri-postnatal çalışmada yavrular üzerinde hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Entekavirin gebe-emziren sıçanlara 10 mg/kg dozunda verildiği farklı bir çalışmada hem entekavire fetal maruziyet ve hem de entekavirin süte geçişi gösterilmiştir. Doğumdan 4 ila 80 gün sonra entekavir uygulanan juvenil sıçanlarda, 0,5 mg doz ya da pediyatrik eşdeğer dozdakinin ≥92 katı EAA değerlerindeki dozlam döneminde değil ancak iyileşme döneminde (doğum sonrası 110 ila 114) kısmen azalmış akustik irkilme yanıtı kaydedilmiştir. Maruziyet sınırları düşünüldüğünde bu bulgunun klinik açıdan anlamlı olmayacağı düşünülmüştür.

Bir memeli hücresi gen mutasyon analizi olan, Ames mikrobik mutajenesite analizinde ve Syrian hamster embriyo hücreleri ile bir transformasyon analizinde genotoksisite bulgusu gözlemlenmemiştir. Sıçanlarda bir mikro çekirdek çalışması ve bir DNA tamiri çalışması da negatifti. Entekavir klinik olarak elde edilenden önemli oranda daha yüksek konsantrasyonlarda insan lenfosit kültürlerine klastojeniktir.

İki yıllık karsinojenesite çalışmaları: Erkek farelerde, insanlardaki 0,5 ve 1 mg'a karşı sırasıyla ≥ 4 ve ≥ 2 kat daha yüksek maruziyetlerde akciğer tümörleri insidansında artışlar gözlenmiştir. Tümör gelişiminin öncesinde sıçanlar, köpekler ya da maymunlarda gözlenmeyen akciğerde pnömosit proliferasyonu görülür. Bu durum muhtemelen türe özgü olarak farelerde gözlenen akciğer tümörü gelişiminde önemli bir olayı gösterir. Erkek ve dişi sıçanlarda beyin gliomları, erkek farelerde karaciğer karsinomları, dişi farelerde benign vasküler tümörler ve dişi sıçanlarda karaciğer adenomları ve karsinomları dahil olmak üzere diğer tümörlerin yüksek insidansları sadece yüksek hayat boyu maruziyetlerde görülmüştür. Ancak etkisiz seviyeler tam olarak belirlenememiştir. İnsanlar için bulguların tahmin edilebilirliği bilinmemektedir. Klinik veriler için bkz. Bölüm 5.1.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta
Mikrokristal selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Mannitol
Hidroksipropil metilselüloz
Kolloidal silikon dioksit
Sodyum stearil fumarat
0.1 N HCl asit çözeltisi
Titanyum dioksit (E171)
PEG 400
HPMC 6 cP
FD&C Yellow No.6 (E110)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 film kaplı tablet içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/643

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

01.06.2025