

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg entekaviiria (monohydraattina).

Apuaineet: yksi tabletti sisältää 120,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tabletti on valkoisesta luonnonvalkoiseen ja kolmikulmainen, ja siinä on toisella puolella merkintä "BMS" ja toisella puolella "1611".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Baraclude on tarkoitettu hepatiitti B -viruksen (HBV) aiheuttaman kroonisen infektion hoitoon (ks. kohta 5.1) aikuispotilailla, joilla on

- kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aktiiviseen tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Sekä kompensoidussa että dekompensoidussa maksasairaudessa tämä käyttöaihe perustuu kliinisiin tutkimustuloksiin potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja, ja joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen HBV-infektio. Lisätietoa liittyen potilaisiin, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, katso kohdat 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Kompensoitu maksasairaus

Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja: suositeltu annos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Potilaat, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut (lamivudiinihoidon aikana on havaittu viremiaan viittaavia merkkejä tai on todettu lamivudiiniresistenssille tunnusomaisia mutaatioita [LVDr-mutaatiot]) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1): suositeltu annos on 1 mg kerran vuorokaudessa. Lääke tulee ottaa tyhjän mahaan (yli 2 tuntia ennen ateriala tai yli 2 tuntia aterian jälkeen) (ks. kohdat 5.2).

Dekompensoitu maksasairaus

Suositusannos on 1 mg kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan. Annos on otettava vähintään 2 tuntia ennen aterialta tai aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Potilaat, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Hoidon kesto

Hoidon optimaalista kesto ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisten potilaiden hoitoa on jatkettava ainakin HBe-serokonversioon asti (HBeAg:n häviäminen ja HBV-DNA:n häviäminen sekä HBe-vasta-aineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3 - 6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää (ks. kohta 4.4).
- HBeAg-negatiivisilla potilailla hoitoa on jatkettava ainakin HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Jos hoitoa jatketaan pitempään kuin 2 vuotta, suositellaan hoidon säännöllistä uudelleenarviointia, jotta voidaan varmistua siitä, että valittu hoito on edelleen potilaalle sopiva.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi, ei suositella hoidon lopettamista.

Iäkkäät potilaat: annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Annos on sovitettava potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. annossuositus munuaisten vajaatoiminnassa ja kohta 5.2).

Sukupuoli ja etninen tausta: annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen eikä etnisen taustan perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämistä seuraavan taulukon mukaisesti suositellaan, jos kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, myös potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD). Päivittäisen annoksen pienentämistä suositellaan Baraclude-oraaliliuoksen avulla alla olevan taulukon mukaisesti. Vaihtoehtoisesti, jos oraaliliuosta ei ole saatavilla, annoksen pienentäminen voidaan toteuttaa annosväliä harventamalla alla olevan taulukon mukaisesti. Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Baraclude-annostus*	
	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa	Maksasairaus, johon lamivudiinihoito ei tehoa tai joka on dekompensoitu
≥ 50	0,5 mg kerran vuorokaudessa	1 mg kerran vuorokaudessa
30-49	0,25 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 48. tunti	0,5 mg kerran vuorokaudessa
10-29	0,15 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 72. tunti	0,3 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 48. tunti
< 10 Hemodialyysi tai CAPD**	0,05 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 5.-7. vuorokausi	0,1 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 72. tunti

* jos annos on < 0,5 mg, suositellaan Baraclude-oraaliliuosta

** hemodialyysipäivinä entekaviiri annetaan hemodialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

Pediatriset potilaat: Baracluden turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Baraclude otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta: annoksen pienentämistä suositellaan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

Hepatiitin pahenemisvaiheet: kroonisen B-hepatiitin spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä, ja niille on tyypillistä ohimenevä seerumin ALAT-arvon nousu. Joillakin potilailla seerumin ALAT-arvo saattaa suurentua viruslääkityksen aloittamisen jälkeen, kun seerumin HBV-DNA-pitoisuus pienenee (ks. kohta 4.8). Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla hoidonaikaiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat 4 - 5 viikon (mediaani) kuluttua. Jos potilaalla on kompensoitu maksasairaus, tällaiseen seerumin ALAT-arvon nousuun ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuden suurenemista eikä maksan dekompensoitua. Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, maksan dekompensoitua vaara saattaa suurentua hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Hepatiitin akuuttia pahenemista on todettu myös B-hepatiittilääkityksen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoidonjälkeisiin pahenemisvaiheisiin liittyy yleensä HBV-DNA-pitoisuuden suureneminen, ja ne näyttävät useimmiten korjautuvan itsestään. Vaikeakaan pahenemista ja myös kuolemantapauksia on kuitenkin raportoitu.

Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, hoidonjälkeiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat keskimäärin 23 - 24 viikon kuluttua (mediaani), ja suurin osa todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa on seurattava toistuvasti sekä kliinisten tutkimusten että laboratoriokokeiden avulla vähintään 6 kuukauden ajan B-hepatiitin lääkehoidon päättymisen jälkeen. B-hepatiittilääkitys voidaan mahdollisesti aloittaa uudelleen tarvittaessa.

Dekompensoitu maksasairaus: vakavia maksaan kohdistuneita haittatapahtumia (syy-yhteydestä riippumatta) on esiintynyt enemmän potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, erityisesti potilailla, joilla on Child–Pugh-asteikon luokan C sairaus, kuin potilailla, joilla on kompensoitu maksan toiminta. Lisäksi dekompensoitua maksasairautta sairastavilla voi olla suurentunut maitohappoasidoosi ja erityisten munuaisiin kohdistuvien haittatapahtumien, kuten hepatorenaalisen oireyhtymän, vaara. Siksi tällaisten potilaiden kliinisiä ja laboratorioparametrejä on seurattava tarkoin (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1).

Maitohappoasidoosi ja vaikea hepatomegalia, johon liittyy rasvamaksa: nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia (ilman hypoksemiaa), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, ja se on liittynyt yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Koska entekaviiri on nukleosidianalogi, tätä vaaraa ei voida sulkea pois. Hoito nukleosidianalogeilla on lopetettava, jos aminotransferaasiarvot nousevat nopeasti tai havaitaan etenevää hepatomegaliaa tai metabolista asidoosia/maitohappoasidoosia, jonka syytä ei tunneta. Hyvänlaatuiset ruoansulatuselimistön oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, voivat viitata maitohappoasidoosin kehittymiseen. Vaikeat tapaukset, joista osa johti kuolemaan, liittyivät haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan tai rasvamaksaan, munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin suuriin laktaattipitoisuuksiin. Varovaisuutta on syytä noudattaa aina, kun nukleosidianalogeja määrätään potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia,

hepatiitti tai muita maksasairausten tunnettuja riskitekijöitä. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Jotta hoitovasteesta johtuva aminotransferaasiarvojen nousu voitaisiin erottaa mahdollisista maitohappoasidoosiin liittyvistä kohonneista arvoista, on varmistettava, että ALAT-arvon muutoksiin liittyy samanaikaisesti kroonisen B-hepatiitin muiden laboratorioarvojen paraneminen.

Resistenssi ja erityiset varotoimet potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut: mutaatiot lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita koodaavassa HBV-polymeraasissa voivat johtaa sekundaarisiiin substituutioihin, kuten entekaviiriresistenssiin (ETVr) liittyviin substituutioihin. Osalla niistä potilaista, joilla lamivudiinihoito epäonnistui oli ETVr-substituutioita kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 jo ennen hoidon alkamista. Potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV, on suurempi riski kehittää myöhemmin resistenssi entekaviirille kuin potilailla, joilla ei ole lamivudiiniresistenssiä. Tutkimuksissa, joissa lamivudiinihoito oli epäonnistunut potilailla, kumulatiivinen todennäköisyys genotyypin entekaviiriresistenssin ilmaantumiseen oli 1 vuoden hoidon jälkeen 6 %, 2 vuoden hoidon jälkeen 15 %, 3 vuoden hoidon jälkeen 36 %, 4 vuoden hoidon jälkeen 47 % ja 5 vuoden hoidon jälkeen 51 %. Virologista vastetta tulee säännöllisesti seurata potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut ja soveltuva resistenssimääritys tulee tehdä. Niille potilaille, joiden virologinen vaste 24 viikon entekaviirihoidon jälkeen ei ole paras mahdollinen, tulee harkita hoidon muuttamista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Aiemmin lamivudiiniresistentiksi todettuun HBV:hen liittyy maksasairausten vaikeusasteesta riippumatta suurentunut vaara myöhemmästä entekaviiriresistenssistä. Dekompensoidussa maksasairaudessa virologisen vasteen menettämiseen voi liittyä maksan perussairausten aiheuttamia vakavia kliinisiä komplikaatioita. Jos potilaalla on siis sekä dekompensoitu maksasairaus että lamivudiiniresistentti HBV, on harkittava pelkän entekaviirihoidon sijasta yhdistelmähoitoa entekaviirillä ja jollakin toisella viruslääkkeellä (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa).

Maksansiirtopotilaat: tiedot entekaviirin tehosta ja turvallisuudesta maksansiirtopotilaiden hoidossa ovat vähäisiä. Siklosporiinia tai takrolimuusia saavien maksansiirtopotilaiden munuaisten toiminta on selvitettävä huolellisesti ennen entekaviirihoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen C- tai D-hepatiitti: entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia niiden potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C tai D -virusinfektio.

Samanaikainen ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV)/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saa samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa: entekaviiriä ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät samanaikaisesti saa tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-resistenssin kehittymistä on havaittu, kun entekaviiriä käytettiin kroonisen B-hepatiitin hoitoon HIV-potilaille, jotka eivät saaneet HAART-hoitoa (highly active antiretroviral therapy) (ks. kohta 5.1). Siksi entekaviiriä ei tule käyttää potilaille, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa HAART-hoitoa. Entekaviiriä ei ole tutkittu HIV-infektion hoidossa eikä sitä suositella käytettävän siinä käyttöaiheessa.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa: entekaviiriä on tutkittu 68 potilaalla, joilla oli samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-hoitoa (ks. kohta 5.1). Entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia HbeAg-negatiivisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio. Rajoitettua käyttökokemusta on potilailla, joilla on HIV-infektio ja alhainen CD4-solujen määrä (< 200 solua/mm³).

Yleistä: potilaille on selitettävä, ettei entekaviirihoidon ole osoitettu vähentävän hepatiitti B-viruksen tartuntavaaraa, ja siksi asianmukaisia varotoimenpiteitä on edelleen noudatettava.

Laktoosi: tämä valmiste sisältää 120,5 mg laktoosia yhtä 0,5 mg:n vuorokausiannosta kohti.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Näitä potilaita varten on saatavana laktoositon Baraclude-oraaliliuos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), munuaisten toimintaa heikentävien tai aktiivisesta tubulussekreetiosta kilpailevien muiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa jommankumman valmisteiden pitoisuutta seerumissa. Entekaviirin ja muiden munuaisten kautta erittyvien tai munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden yhteiskäytön vaikutuksia ei ole tutkittu lamivudiinia, adefoviiridipivoksiilia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia lukuun ottamatta. Mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumista on seurattava tarkoin, jos entekaviiria annetaan samanaikaisesti tällaisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun entekaviiria annettiin yhtäaikaan lamivudiinin, adefoviirin tai tenofoviirin kanssa.

Entekaviiri ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien substraatti, induktori eikä estäjä (ks. kohta 5.2). CYP450-välitteiset yhteisvaikutukset ovat siis epätodennäköisiä entekaviiria käytettäessä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset: koska mahdollisia kehittyvään sikiöön kohdistuvia riskejä ei tunneta, hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus: ei ole olemassa tarkkoja tietoja entekaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurina annoksina käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Baraclude-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Entekaviirin mahdollista vaikutusta HBV:n tarttumiseen äidistä vastasyntyneeseen ei ole tutkittu. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on siis ryhdyttävä vastasyntyneen suojelemiseksi HBV-tartunnalta.

Imetys: ei tiedetä, erittyykö entekaviiri äidinmaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet entekaviirin erittyvän maitoon (lisätietoja, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Baraclude-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys: toksikologiset eläinkokeet entekaviirilla eivät ole osoittaneet hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus, uupumus ja uneliaisuus ovat Baraclude-hoidon yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on kompensoitu maksasairaus, yleisimmät haittavaikutukset, joilla oli vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon kun kaikki vaikeusasteet otettiin huomioon, olivat päänsärky (9 %), väsymys (6 %), huimaus (4 %) ja pahoinvointi (3 %). Hepatiitin pahenemista entekaviirihoitoon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen on myös raportoitu (ks. kohta 4.4 ja

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu markkinoille tuonnin jälkeiseen seurantaan ja neljään kliiniseen tutkimukseen, joissa 1 720:lle kroonista B-hepatiittia ja kompensoitua maksasairautta sairastavalle potilaalle annettiin kaksoissokkoperiaatetta noudattaen entekaviiria (n = 862) tai lamivudiinia (n = 858) enintään 107 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili, mukaan lukien laboratorioarvoissa havaitut poikkeavuudet, olivat vertailukelpoiset entekaviirille 0,5 mg/vrk (679 HBeAg-positiivista tai -negatiivista potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja ja hoidon keston mediaani oli 53 viikkoa), entekaviirille 1 mg/vrk (183 potilasta, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja hoidon keston mediaani oli 69 viikkoa) ja lamivudiinille.

Haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	harvinainen: anafylaktoidinen reaktio
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	yleinen: unettomuus
<i>Hermosto:</i>	yleinen: päänsärky, huimaus, uneliaisuus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleinen: oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleinen: transaminaasin lisääntyminen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	melko harvinainen: ihottuma, alopesia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleinen: väsymys

Maitohapposidoositapauksia on raportoitu, ja ne liittyivät usein maksan dekompensoitioon, muuhun vakavaan lääketieteelliseen tilaan tai lääkealtistumiselle (ks. kohta 4.4).

Yli 48 viikkoa jatkunut hoito: uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tullut esiin, kun entekaviirihoitoa jatkettiin 96 viikon (mediaani) ajan.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laboratorioarvojen muutokset: Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 5 prosentilla potilaista ALAT-arvo nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, ja < 1 prosentilla ALAT-arvo nousi > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna sekä kokonaisbilirubiini > 2 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna että > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Albumiiniarvo < 25 g/l esiintyi < 1 prosentilla potilaista, amylaasiarvo nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla potilaista, lipaasiarvo nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 11 prosentilla potilaista ja trombosyytit olivat $< 50\ 000/\text{mm}^3$ < 1 prosentilla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut, 4 prosentilla ALAT nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja alle 1 prosentilla ALAT nousi > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja kokonaisbilirubiini > 2 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Amylaasiarvo oli > 3 -kertainen lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla, lipaasiarvo oli > 3 -kertainen lähtöarvoon verrattuna 18 prosentilla ja trombosyyttiä $< 50\ 000/\text{mm}^3$ alle 1 prosentilla potilaista.

Pahenemisvaiheet hoidon aikana: tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista ja 4 prosentilla lamivudiinia saaneista. Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla aikaisempi

lamivudiinihoito oli epäonnistunut, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista ja 11 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista. Entekaviiria saaneiden potilaiden hoidonaikainen ALAT-arvon nousu ilmaantui 4–5 viikon (mediaani) kuluessa, korjautui yleensä itsestään hoitoa jatkettaessa ja suurimmassa osassa tapauksista siihen liittyi virusmäärän pieneneminen $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ joko ennen ALAT-nousua tai sen aikana. Maksan toimintaa tulisi seurata säännöllisesti hoidon aikana.

Pahenemisvaiheet hoidon päättymisen jälkeen: hepatiitin akuutteja pahenemisvaihteita on raportoitu hepatiitti B -viruslääkityksen, myös entekaviirihoidon (ks. kohta 4.4), lopettamisen jälkeen. Tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 6 prosentilla entekaviiria saaneista ja 10 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa kohonneita ALAT-arvoja ($> 10 \times$ normaaliarvon yläraja ja $> 2 \times$ vertailuarvo [alhaisin lähtöarvo tai viimeinen mittaushoidon päättyessä]). Entekaviiria saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvon nousu ilmaantui 23–24 viikon (mediaani) kuluttua, ja 86 % (24/28) ALAT-nousuista todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla. Tutkimuksissa, joihin osallistuneiden potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joissa vain pieni osa potilaista oli mukana seurannassa, kohonneita ALAT-arvoja todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa 11 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään lamivudiinia saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa entekaviirihoito lopetettiin, jos potilaat saavuttivat etukäteen määritellyn hoitovasteen. Hoidonjälkeiset ALAT-nousut saattavat lisääntyä, jos hoito lopetetaan hoitovasteesta riippumatta.

d. Muut erityisryhmät

Kokemus valmisteen käytöstä dekompensoidun maksasairauden hoidossa: Entekaviirin turvallisuutta dekompensoidun maksasairauden hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, avoimessa vertailututkimuksessa (tutkimus 048), jossa 102 potilasta sai entekaviiria 1 mg/vrk ja 89 potilasta sai adefoviiridipivoksiilia 10 mg/vrk.

Alakohdan b *Haittavaikutustaulukossa* lueteltujen haittavaikutusten lisäksi ilmeni yksi uusi haittavaikutus: entekaviirilla hoidetuilla potilailla veren bikarbonaattipitoisuus pieneni 2 % viikon 48 loppuun mennessä. Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli 23 % (23/102).

Kuolinsyyt liittyivät yleensä maksaan, mikä on tässä potilasryhmässä odotettavaa.

Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli 12 % (12/102). Vakavat haittatapahtumat liittyivät yleensä maksaan, ja niiden kumulatiivinen esiintymistiheys tutkimuksen aikana oli 69 %. Suuri Child–Pugh-pistemäärä lähtötilanteessa suurensi vakavien haittatapahtumien kehittymisvaaraa (ks. kohta 4.4).

Poikkeavat laboratorioarvot: Viikolla 48 yhdelläkään entekaviirilla hoidetulla potilaalla, jolla oli dekompensoitu maksasairaus, ei ollut ALAT-arvo suurentunut sekä $> 10 \times$ normaaliarvon yläraja että $> 2 \times$ lähtöarvo. Yhdellä prosentilla potilaista ALAT-arvo oli suurentunut $> 2 \times$ lähtöarvo ja kokonaisbilirubiiniarvo $> 2 \times$ normaaliarvon yläraja ja $> 2 \times$ lähtöarvo. Albumiiniarvo oli 30 prosentilla potilaista $< 2,5 \text{ g/dl}$; lipaasipitoisuus oli 10 prosentilla potilaista $> 3 \times$ lähtöarvo ja trombosyyttiarvo oli 20 prosentilla potilaista $< 50\,000/\text{mm}^3$.

Samanaikainen HIV-infektio: kokemukset rajallisesta määrästä potilaita, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-kolmoishoitoa (highly active antiretroviral therapy), osoittivat, että entekaviirin turvallisuusprofiili oli tässä ryhmässä samanlainen kuin potilailla, joilla oli pelkkä HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli/ikä: entekaviirin turvallisuusprofiilissa ei havaittu selvää eroa sukupuolten (kliinisissä tutkimuksissa $\approx 25 \%$ naisia) eikä eri ikäryhmien ($\approx 5 \%$ potilaista > 65 -vuotiaita) välillä.

4.9 Yliannostus

Potilailla raportoiduista entekaviirin yliannostustapauksista on vähän tietoja. Odottamattomia haittavaikutuksia ei esiintynyt terveillä tutkimushenkilöillä, joille annettiin entekaviiria enintään 20 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan ja kerta-annoksina enintään 40 mg. Yliannostustapauksissa on seurattava mahdollisia toksisuuteen viittaavia merkkejä ja aloitettava tavanomaiset tukihoidotoimenpiteet tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset
ATC-koodi: J05AF10

Vaikutusmekanismi: entekaviiri, guanosiininukleosidianalogi, jonka vaikutus kohdistuu HBV-polymeraasiin, fosforyloituu tehokkaasti aktiiviseksi trifosfaatiksi (TP), jonka puoliintumisaika solun sisällä on 15 tuntia. Kilpailemalla luonnollisen substraatin, deoksiguanosiinitrifosfaatin, kanssa entekaviiritrifosfaatti estää toiminnallisesti viruspolymeraasin kolmea toimintoa: 1) HBV-polymeraasin aktivoitumisen, 2) negatiivisen DNA-säikeen käänteiskopioinnin pregenomisesta lähetti-RNA:sta ja 3) positiivisen HBV-DNA-säikeen synteessin. Entekaviiritrifosfaatin K_i HBV:n DNA-polymeraasille on 0,0012 μM . Entekaviiritrifosfaatti on solun DNA-polymeraasien α , β ja δ heikko estäjä, ja K_i -arvot sijoittuvat alueelle 18 - 40 μM . Suurilla entekaviiripitoisuuksilla ei ollut myöskään merkittäviä haitallisia vaikutuksia γ -polymeraasiin eikä mitokondrioiden DNA-synteisiin HepG2-soluissa ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antiviraalinen teho: entekaviiri esti HBV:n DNA-synteesiä (50 %:n väheneminen, EC_{50}) 0,004 μM :n pitoisuuksina villin tyypin HBV:lla transfektoiduissa ihmisen HepG2-soluissa. Entekaviirin EC_{50} -arvon mediaani LVDr-HBV:ta vastaan (rtL180M ja rtM204V) oli 0,026 μM (0,010–0,059 μM). Rekombinantit virukset, jotka koodaavat adefoviirille resistenttejä substituutioita kohdassa rtN236T tai rtA181V, pysyivät täysin herkkinä entekaviirille.

Tutkittaessa useita laboratorio- ja kliinisiä HIV-isolaatteja eri soluissa ja erilaisissa tutkimusolosuhteissa saatiin entekaviirin inhibitorisen tehon EC_{50} -arvoksi pitoisuus välillä 0,026–> 10 μM ; alempia EC_{50} -arvoja havaittiin, kun tutkimuksessa käytettiin pienempää virusmäärää. Soluviljelmissä entekaviiri selekoi M184I-substituution mikromolaarisina pitoisuuksina vahvistaen näin inhibitorisen paineen korkeilla entekaviiripitoisuuksilla. HIV-variantit, joissa esiintyi M184V-substituutio, menettivät herkkyyttään entekaviirille (ks. kohta 4.4).

HB-viruksella tehdyssä yhdistelmäkokeessa soluviljelmissä abakaviiri, didanosini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja tsidovudiini eivät estäneet entekaviirin HB-virukseen kohdistuvia vaikutuksia erisuuruisia pitoisuuksia tutkittaessa. HI-viruksella tehdyissä antiviraalisissa tutkimuksissa entekaviiri mikromolaarisina pitoisuuksina ei estänyt näiden kuuden NRTI-valmisteiden eikä emtrisitabiinin HI-virukseen kohdistuvia vaikutuksia.

Resistenssi soluviljelmässä: niiden LVDr-virusten, joiden käänteiskopioijaentsyymissä on rtM204V- ja rtL180M-substituutioita, herkkyyden entekaviirille on 8 kertaa heikompi kuin villin tyypin HB-virusten. Jos näiden lisäksi esiintyy ETVr-aminohappomuutoksia kohdissa rtT184, rtS202 ja/tai rtM250, entekaviiriherkkyyden heikkenee soluviljelmässä. Kliinisissä isolaateissa havaitut substituutiot (rtT184A, C, F, G, I, L, M tai S; rtS202 C, G tai I; ja/tai rtM250I, L tai V) aiheuttavat lisäksi 16–741 kertaa heikomman entekaviiriherkkyyden villin tyypin viruksen herkkyyteen verrattuna. Pelkästään kohdissa rtT184, rtS202 ja rtM250 todetuilla ETVr-substituutioilla on vain heikko vaikutus entekaviiriherkkyyteen eikä niitä ole havaittu LVDr-substituutioiden puuttuessa yli 1000 sekvenssoidussa potilasnäytteessä. Resistenssin välittymisen aiheuttaa estäjien heikentyneet

sitoutuminen HBV:n käänteiskopioijaentsyymiin ja resistentti HBV osoittaa alentunutta replikaatiokykyä soluviljelmässä.

Kliiniset kokemukset: hyöty on osoitettu histologisen, virologisen, biokemiallisen ja serologisen vasteen perusteella 48 hoitoviikon jälkeen kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty aktiivista vertailuvalmistetta. Tutkimuksissa oli mukana 1 633 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio, merkkejä viruksen replikaatiosta ja kompensoitu maksasairaus. Entekaviirin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu myös kliinisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria verrattiin toiseen vaikuttavaan aineeseen 191 potilaalla, joilla oli dekompensoidun maksasairauden lisäksi hepatiitti B -infektio. Entekaviiria on tutkittu myös toisessa kliinisessä tutkimuksessa 68 potilaalla, joilla oli sekä HIV että HBV.

Kompensoitua maksasairautta koskeneissa tutkimuksissa histologisen vasteen kriteerinä oli Knodellin nekroinflammatorisen indeksin pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtöarvosta ilman Knodellin fibroosi-indeksin heikkenemistä. Potilailla, joilla Knodellin fibroosi-indeksin lähtöarvo oli 4 (kirroosi), vaste oli vertailukelpoinen kaikkiin vastemittareihin perustuvan kokonaisvasteen osalta (kaikilla potilailla oli kompensoitu maksasairaus). Hoidon alussa määritettyihin Knodellin nekroinflammatorisen indeksin korkeisiin arvoihin (> 10) liittyi selvempi histologinen paraneminen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja. HBeAg-positiiviset potilaat, jotka eivät olleet saaneet nukleosidihoitoa aikaisemmin ja joilla ALAT-arvo oli vähintään kaksinkertainen normaaliarvon ylärajasta ja HBV-DNA:n määrä oli $\leq 9,0 \log_{10}$ kopiota/ml hoidon alussa, saivat virologisen vasteen useammin (HBV-DNA < 400 kopiota/ml, hoitoviikko 48). Enemmistöllä potilaista havaittiin histologisia ja virologisia vasteita hoidolle lähtötilanteesta huolimatta.

Kompensoitu maksasairaus potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja:

Taulukossa on esitetty 48 viikon tulokset satunnaistetuista kaksoissokkotutkimuksista, joissa entekaviiria (ETV) verrattiin lamivudiiniin (LVD) HBeAg-positiivisten (022) ja HBeAg-negatiivisten (027) potilaiden hoidossa.

	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa			
	HBeAg-positiiviset (tutkimus 022)		HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027)	
	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologinen paraneminen ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	8 %	10 %	12 %	15 %
N	354	355	325	313
Virusmäärän pieneneminen (\log_{10} kopiota/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg-serokonversio	21 %	18 %		

*p-arvo lamivudiiniin verrattuna $< 0,05$

^a potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

^b primaarinen tulosmuuttuja

^c Roche Cobas AmpliCor PCR assay (herkkyysraja (LLOQ) = 300 kopiota/ml)

Kompensoitua maksasairautta sairastavat, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut:

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana HBeAg-positiivisia potilaita, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut (026), ja 85 prosentilla potilaista oli lähtötilanteessa LVDr-mutaatioita. Potilaat, jotka saivat lamivudiinihoitoa tutkimukseen otettaessa, joko siirtyivät entekaviiriin (1 mg kerran vuorokaudessa) ilman lääkkeitöntä (washout) tai päällekkäisen lääkityksen jaksoa (n = 141) tai jatkoivat lamivudiinihoitoa annostuksella 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Taulukossa ovat tulokset viikolla 48.

	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut	
	HBeAg-positiivisia (tutkimus 026)	
	ETV 1,0 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	124 ^a	116 ^a
Histologinen paraneminen ^b	55 %*	28 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	34 %*	16 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	11 %	26 %
N	141	145
Virusmäärän pieneneminen (log ₁₀ kopiota/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) ^c	19 %*	1 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	61 %*	15 %
HBeAg-serokonversio	8 %	3 %

*p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

^apotilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

^bprimaarinen tulosmuuttaja

^cRoche Cobas AmpliCor PCR assay (herkkyysraja (LLOQ) = 300 kopiota/ml)

Tulokset, kun hoito on jatkunut yli 48 viikkoa:

Hoito lopetettiin, kun etukäteen määritetyt vastekriteerit saavutettiin joko 48 viikon kuluttua tai toisen hoitovuoden aikana. Vastekriteerit olivat HBV:n virologinen väheneminen (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml bDNA-menetelmällä) ja HBeAg:n häviäminen (HBeAg-positiivisilta potilailta) tai ALAT < 1,25-kertainen normaalialueen ylärajaan verrattuna (HBeAg-negatiivisilla potilailla). Kun hoitovaste oli todettu, potilaita seurattiin vielä 24 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Potilaat, jotka täyttivät virologiset mutta eivät serologisia tai biokemiallisia vastekriteerejä, jatkoivat sokkoutettua hoitoa. Ellei virologista hoitovastetta todettu, potilaalle tarjottiin vaihtoehtoista hoitoa.

Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa:

HBeAg-positiiviset (tutkimus 022): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 354) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 80 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 87 %, kun kriteerinä oli ALAT--arvon normalisoituminen, 31 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (5 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Lamivudiinin (n = 355) kumulatiivinen hoitovaste oli 39 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 79 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 26 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (3 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Hoidon päättyessä ryhmässä, joka jatkoi hoitoa yli 52 viikon ajan (mediaani 96 viikkoa), 81 prosentilla 243:sta entekaviiria saaneesta potilaasta ja 39 prosentilla 164:stä lamivudiinia saaneesta potilaasta PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja ALAT-arvo oli normalisoitunut (≤ 1 x ULN) 79 prosentilla entekaviiria saaneista ja 68 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista.

HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 325) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 94 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 89 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (n = 313) kumulatiivinen vaste oli 77 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 84 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Entekaviiria saaneista potilaista 26 ja lamivudiinia saaneista 28 jatkoi hoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), ja näistä entekaviiria saaneista 96 prosentilla ja lamivudiinia saaneista 64 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml hoidon päättyessä. ALAT-arvo oli normalisoitunut ($\leq 1 \times \text{ULN}$) 27 prosentilla entekaviiria saaneista ja 21 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista hoidon päättyessä.

Niillä potilailla, joilla tutkimussuunnitelman mukaiset vastekriteerit täyttyivät, hoitovaste säilyi koko 24 viikkoa kestäneen hoidonjälkeisen seurannan ajan entekaviiria saaneista 75 prosentilla (83/111) ja lamivudiinia saaneista 73 prosentilla (68/93) tutkimuksessa 022 ja entekaviiria saaneista 46 prosentilla (131/286) ja lamivudiinia saaneista 31 prosentilla (79/253) tutkimuksessa 027. Hoidon jälkeisen 48 viikon seurannan aikana vaste hävisi merkittäväällä osalla HbeAg-negatiivisista potilaista.

Maksabiopsian tulokset: 57 pivotaalitutkimuksien potilaista, joilla ei ollut aikaisempaa nukleosidihoitoa, tutkimuksesta 022 (HBeAg-positiiviset) ja tutkimuksesta 027 (HBeAg-negatiiviset), osallistui pitkääikäiseen jatkotutkimukseen ja heiltä arvioitiin pitkäaikaiset maksan histologiset tulokset. Entekaviirin annos oli 0,5 mg vuorokaudessa pivotaalitutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 85 viikkoa) ja 1 mg vuorokaudessa jatkotutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 177 viikkoa), jatkotutkimuksen potilaista 51 sai alussa myös lamivudiinia (mediaanikesto 29 viikkoa). Näistä potilaista 55/57 (96 %:lla) oli histologinen paraneminen, kuten aikaisemmin määritettiin (ks. edellä), 50/57 (88 %:lla) oli ≥ 1 pisteen huononeminen Ishakin fibroosi-indeksissä. Niillä potilailla, joilla Ishakin fibroosi-indeksin lähtötaso oli ≥ 2 , 25/43 (58 %:lla) oli ≥ 2 pisteen huonontuminen. Kaikilla (10/10) potilailla, joilla oli alkutilanteessa pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishakin fibroosi-indeksi 4, 5 tai 6) oli ≥ 1 pisteen huonontuminen (huonontumisen mediaani 1,5 pistettä lähtöarvosta). Pitkäikäisen biopsian hetkellä kaikilla potilailla HBV-DNA oli < 300 kopiota/ml ja 49/57 (86 %:lla) seerumin ALAT-arvo oli ≤ 1 kertaa ULN. Kaikilla 57 potilaalla HBsAg pysyi positiivisena.

Kun aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut:

HBeAg-positiiviset (tutkimus 026): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 141) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 30 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 85 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, ja 17 prosentilla potilaista todettiin HBeAg-serokonversio. Niistä 77 potilaasta, jotka jatkoivat entekaviirihoidon yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), 40 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja 81 prosentilla ALAT-arvo oli normalisoitunut ($\leq 1 \times \text{ULN}$) hoidon päättyessä.

Ikä/sukupuoli:

Entekaviirin teho ei riipu sukupuolesta tai iästä (≈ 25 % kliinisten tutkimusten potilaista naisia ja ≈ 5 % potilaista > 65-vuotiaita).

Erityisryhmät

Potilaat, joilla oli dekompensoitu maksasairaus: Tutkimukseen 048 osallistui 191 potilasta, joilla oli joko HBeAg-positiivinen tai -negatiivinen krooninen HBV-infektio ja näyttöä maksan dekompensoitua (määritelmä: Child–Pugh-pistemäärä vähintään 7). Potilaat saivat joko 1 mg entekaviiria kerran vuorokaudessa tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia kerran vuorokaudessa. Osa potilaista ei ollut saanut aikaisempaa HBV-hoitoa, osa oli sitä saanut (mukaan ei laskettu esihoitoa entekaviirilla, adefoviiridipivoksiililla tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla). Lähtötilanteessa Child–Pugh-pistemäärä oli keskimäärin 8,59 ja 26 prosentilla sairauden vaikeusaste oli Child–Pugh-asteikolla C. Lähtötilanteessa MELD (Model for End Stage Liver Disease) -pistemäärä, jonka avulla arvioidaan loppuvaiheen maksasairautta, oli keskimäärin 16,23. Seerumin HBV-DNA-pitoisuus PCR-testillä määritettynä oli keskimäärin 7,83 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvo oli

keskimäärin 100 U/l. Potilaista 54 prosenttia oli HBeAg-positiivisia ja 35 prosentilla oli lähtötilanteessa lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita. Entekaviiri oli tehokkaampi kuin adefoviiridipivoksiili ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin HBV-DNA-pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta PCR-testillä määritettynä viikolla 24) suhteen. Taulukossa on tulokset tutkimuksen valikoiduista päätetapahtumista viikoilla 24 ja 48.

	Viikko 24		Viikko 48	
	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk
Potilaita (n)	100	91	100	91
HBV-DNA ^a				
Osuus, joka ei ollut mitattavissa ^b (< 300 kopiota/ml) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (log ₁₀ kopiota/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Child–Pugh-pistemäärä vakaa tai parempi ^{b,d}	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD-pistemäärä Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg:n pieneneminen ^b	1 %	0	5 %	0
Seuraavien arvojen normalisoituminen ^f				
ALAT (≤ 1 x ULN) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumiini (≥ 1 x LLN) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubiini (≤ 1 x ULN) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombiiniaika (≤ 1 x ULN) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^aRoche COBAS AmpliCor PCR assay (herkkyysraja LLOQ = 300 kopiota/ml).

^bTutkimuksesta poispuodonneet = hoito epäonnistunut. Hoito keskeytynyt ennen analyysiviikkoa mm. seuraavista syistä: kuolema, tehon puuttuminen, haittatapahtuma, ohjeiden noudattamatta jättäminen/ tavoittamattomuus yhteydenotoista huolimatta (loss-to-follow-up). Nämä kaikki katsottiin hoidon epäonnistumiseksi (esim. HBV-DNA ≥ 300 kopiota/ml)

^cTutkimuksesta poispuodonneet = tutkittavaa ei tavoitettu yhteydenotoista huolimatta

^dMääritelmä: Child–Pugh-pistemäärän pienentynyt tai muuttumaton vs lähtötilanne

^eKeskimääräinen MELD-pistemäärä oli entekaviiriryhmässä 17,1 ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 15,3.

^fNimittäjä: potilaat, joilla poikkeavia lähtöarvoja

* $p < 0,05$

ULN = upper limit of normal, normaaliarvon yläraja. LLN = lower limit of normal, normaaliarvon alaraja.

Aika maksasolukarsinooman ilmenemiseen tai kuolemaan (kumpi tahansa tapahtui ensin) oli molemmissa hoitoryhmässä samaa luokkaa: Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 23 % (23/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 33 % (29/89).

Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 12 % (12/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 20 % (18/89). Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa LVDr-substituutioita, HBV-DNA-pitoisuus oli viikolla 24 < 300 kopiota/ml entekaviiriryhmässä 44 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 20 prosentilla sekä viikolla 48 entekaviiriryhmässä 50 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 17 prosentilla.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saivat samanaikaisesti HAART-hoitoa: tutkimuksessa 38 annettiin entekaviiria tai lumevalmistetta 67 HbeAg-positiiviselle ja 1 HbeAg-negatiiviselle potilaalle, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilailla oli vakaa, hallinnassa oleva HIV-infektio (HIV-RNA < 400 kopiota/ml), johon liittyi toistuva HBV-viremia lamivudiinia sisältävän HAART-hoidon aikana. HAART-hoito ei sisältänyt emtrisitabiinia eikä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. Lähtötilanteessa entekaviiriryhmän potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli kestänyt 4,8 vuotta (mediaani), CD4-pitoisuuden mediaani oli 494 solua/mm³

(vain 5 potilaalla oli CD4-pitoisuus alle 200 solua/mm³). Potilaat jatkoivat lamivudiinia sisältävää yhdistelmähoitoa, johon lisättiin joko entekaviiri 1 mg kerran vuorokaudessa (n = 51) tai lume (n = 17). Tätä hoitoa jatkettiin 24 viikkoa, minkä jälkeen kaikki potilaat saivat entekaviiria vielä 24 viikon ajan. HB-virusten määrä oli 24 viikon kuluttua pienentynyt merkitsevästi enemmän entekaviiria saaneessa ryhmässä (-3,65 log₁₀ kopiota/ml; lumeryhmässä määrä suureni 0,11 log₁₀ kopiota/ml). Alun perin entekaviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla HBV-DNA-pitoisuus oli pienentynyt 48 viikon kuluttua -4,20 log₁₀ kopiota/ml, ja ALAT oli normalisoitunut 37 prosentilla niistä potilaista, joiden ALAT-lähtöarvo oli poikkeava. Yhdelläkään potilaalla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti HAART-hoitoa: entekaviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa samanaikaisesti tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-RNA-pitoisuuden laskua on raportoitu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio ja saavat entekaviiria ainoana lääkkeenä ilman HAART-hoitoa. Joissakin tapauksissa on havaittu valikoituvan sellaisia HIV-variantteja, joissa esiintyy M184V-substituutio, mikä vaikuttaa potilaan käytettävissä olevaan HAART-hoitovalikoimaan tulevaisuudessa. Siksi entekaviiri ei tule käyttää tässä tilanteessa, koska HIV-resistenssin kehittyminen on mahdollista (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat: Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Baracluden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa kroonisessa hepatiitti B:ssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Kliininen resistenssi: resistenssiä seurattiin tutkimuspotilailla, joita hoidettiin aluksi 0,5 mg:n (potilaan ensimmäinen nukleosidihoito) tai 1,0 mg:n (potilaan aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut) entekaviiriannoksella ja joille tehtiin hoidonaikainen HBV-DNA:n PCR-määritys viikolla 24 tai sen jälkeen.

Viikolle 240 asti ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettiin ETVr-substituutioiden genotyypisiä muutoksia kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 3 potilaalla, jotka saivat entekaviirihoitoa, ja näistä kahdella havaittiin virologisen vasteen menettäminen (ks. taulukko). Näitä substituutioita havaittiin vain LVDr-substituutioiden (rtM204V ja rtL180M) läsnä ollessa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiri-resistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 ^a	Vuosi 4 ^a	Vuosi 5 ^a
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin ^b	663	278	149	121	108
Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	1	0	1	0	0
Kumulatiivinen todennäköisyys:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa 1 mg:n entekaviiriannosta käytettiin 147 potilaalla 149:stä vuonna 3 sekä kaikilla potilailla vuosina 4 ja 5 ja entekaviiri-lamiduviniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 20 viikon (mediaani) ajan 130 potilaalla 149:stä vuonna 3 ja 1 viikon ajan 1 potilaalla 121:stä vuonna 4.

^b Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidonaikainen HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4), tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

^c Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

^d HBV-DNA-pitoisuuden (PCR) $\geq 1 \log_{10}$:n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

Lähtötilanteessa ETVr-substituutioita (LVDr-substituutioiden rtM204V/I \pm rtL180M lisäksi) havaittiin isolaateissa 5 prosentilla (10/187) entekaviiriä saaneista potilaista, joilla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joiden resistenssiä seurattiin, mikä osoittaa, että aikaisempi lamivudiinihoito voi valikoida nämä resistenssisubstituutiot ja että niitä voi esiintyä joissakin harvoissa tapauksissa myös ennen entekaviirihoitoa. Viikon 240 loppuun mennessä kolmella potilaalla kymmenestä esiintyi virologisen vasteen menettämistä (= 1 \log_{10} nousu alhaisimmasta arvosta). Kehittyvä entekaviiri-resistenssi tutkimuksissa, joissa aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut viikon 240 loppuun mennessä, on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiri-resistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset, joissa aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 ^a	Vuosi 4 ^a	Vuosi 5 ^a
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin ^b	187	146	80	52	33
Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulatiivinen todennäköisyys:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa entekaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 13 viikon (mediaani) ajan 48 potilaalla 80:sta vuonna 3, 38 viikon (mediaani) ajan 10 potilaalla 52 potilaasta vuonna 4 ja 16 viikon ajan yhdellä 33:sta potilaasta vuonna 5.

^b Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidon aikana HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4) tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

^c Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

^d HBV-DNA-pitoisuuden (PCR) $\geq 1 \log_{10}$:n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

^e ETVr esiintyi minkä tahansa vuoden aikana; virologisen vasteen menettäminen kehittynyt tietyn vuoden aikana.

Niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja lähtötason HBV-DNA-pitoisuus oli $< 107 \log_{10}$ kopiota/ml, 64 % (9/14) saavutettiin HBV-DNA-pitoisuus < 300 kopiota/ml viikolla 48. Näillä 14 potilaalla genotyyppisen entekaviiri-resistenssin määrä oli alhaisempi (kumulatiivinen todennäköisyys 18,8 %, seuranta vuoden 5 loppuun asti) kuin koko tutkimuspopulaatiossa (ks. taulukko). Myös niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja jotka saavuttivat HBV-DNA-pitoisuuden $< 10^4 \log_{10}$ kopiota/ml PCR-määrityksessä viikolla 24, havaittiin vähemmän resistenssiä kuin niillä jotka eivät saavuttaneet tätä arvoa (5 vuoden kumulatiivinen todennäköisyys 17,6 % [n = 50] verrattuna 60,5 % [n = 135], tässä järjestyksessä).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: entekaviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 0,5–1,5 tunnin kuluttua. Absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty. Muuttumattomana virtsaan erittyvän lääkeainemäärän perusteella hyötyosuuden on arvioitu olevan vähintään 70 %. C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen toistuvien 0,1–1 mg:n annosten jälkeen. Vakaa tila saavutetaan 6–10 vuorokaudessa, kun lääke otetaan kerran päivässä ja kumuloituminen on ≈ 2 -kertainen. Kun annos on 0,5 mg, vakaan tilan C_{max} on 4,2 ng/ml ja C_{min} 0,3 ng/ml, ja kun annos on 1 mg, C_{max} on 8,2 ng/ml ja C_{min} 0,5 ng/ml. Tabletit ja oraali liuos olivat bioekvivalentteja terveillä tutkimushenkilöillä, joten näitä lääkemuotoja voidaan käyttää toistensa vaihtoehtoina.

Kun 0,5 mg:n entekaviiriannos annettiin standardin rasvaisen aterian (945 kcal, 54,6 g rasvaa) tai kevyen aterian (379 kcal, 8,2 g rasvaa) yhteydessä, imeytyminen hidastui hiukan (1–1,5 tuntia aterian jälkeen ja 0,75 tuntia tyhjiin mahaan otettaessa), C_{max} pieneni 44–46 % ja AUC pieneni 18–20 %. Aterian aiheuttamalla C_{max} - ja AUC-arvojen pienenemisellä ei katsota oleva kliinistä merkitystä, ellei potilas ole saanut aikaisemmin nukleosideja, mutta se saattaa vaikuttaa hoidon tehoon, jos aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen: entekaviirin arvioitu jakautumistilavuus on suurempi kuin koko elimistön vesitila. Sitoutumisaste ihmisen seerumin proteiiniin *in vitro* on $\approx 13\%$.

Biotransformaatio: entekaviiri ei ole CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä induktori. ^{14}C -entekaviirin antamisen jälkeen ei havaittu lainkaan oksidatiivisia eikä asetyloituneita metaboliitteja ja vain vähäisiä määriä II vaiheen metaboliitteja, glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteja.

Eliminoituminen: entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ja vakaan tilan aikana noin 75 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Munuaispuhdistuma on annoksesta riippumaton, ja se on 360–471 ml/min, mikä viittaa siihen, että entekaviiri sekä suodattuu glomeruluksissa että erittyy aktiivisesti tubuluksissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen entekaviirin pitoisuus plasmassa pienenee biekspotentiaalisesti, ja loppuvaiheen eliminoitumisen puoliintumisaika on ≈ 128 –149 tuntia. Havaittu lääkeaineen kumuloitumisindeksi on ≈ 2 -kertainen, kun lääke annetaan kerran vuorokaudessa, mikä viittaa noin 24 tunnin kumuloitumisen puoliintumisaikaan.

Maksan vajaatoiminta: farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla maksan toiminta oli normaali.

Munuaisten vajaatoiminta: entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä. Neljän tunnin hemodialyysissä poistui $\approx 13\%$ annoksesta, ja CAPD:ssä 0,3 % annoksesta. Seuraavassa taulukossa on esitetty entekaviirin farmakokineettiset arvot 1 mg:n kerta-annoksen jälkeen potilailla (joilla ei ollut kroonista hepatiitti B -infektiota).

	Kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo (ml/min)					
	Ei heikentynyt > 80 (n = 6)	Lievä > 50; \leq 80 (n = 6)	Kohta- lainen 30-50 (n = 6)	Vaikea 20–< 30 (n = 6)	Vaikea Hemodialyysi -hoito (n = 6)	Vaikea CAPD- hoito (n = 4)
C_{\max} (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV %)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

Maksansiirron jälkeen: maksansiirtopotilailla, joilla oli HBV-infektio ja jotka saivat siklosporiini A:ta tai takrolimuusia ylläpitoannoksina (n = 9), entekaviiripitoisuus oli ≈ 2 kertaa niin suuri kuin terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaistoiminnan muutokset vaikuttivat entekaviiripitoisuuden suurenemiseen näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli: AUC oli 14 % suurempi naisilla kuin miehillä, mikä johtuu munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, altistuksessa ei havaittu eroa mies- ja naispuolisten tutkimushenkilöiden välillä.

Iäkkäät potilaat: iän vaikutusta entekaviirin farmakokinetiikkaan tutkittiin vertaamalla 65–83-vuotiaita iäkkäitä (naisten keski-ikä 69 ja miesten 74 vuotta) ja 20–40-vuotiaita nuorempia (naisten keski-ikä 29 ja miesten 25 vuotta) tutkimushenkilöitä. AUC oli 29 % suurempi iäkkäillä kuin nuoremmilla tutkimushenkilöillä, mikä johtui pääasiassa munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun

tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, AUC oli 12,5 % suurempi iäkkäillä kuin nuorilla tutkimushenkilöillä. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka kattoi 16–75-vuotiaat potilaat, iän ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta: populaatiofarmakokineettisessä analyysissä etnisen taustan ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan. Johtopäätöksiä voidaan kuitenkin tehdä vain valkoihoisen ja aasialaistaustaisen ryhmän osalta, sillä muihin ryhmiin kuuluvia tutkimushenkilöitä oli liian vähän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa havaittiin palautuvia perivaskulaarisia tulehduksia keskushermostossa, ja näiden osalta määritettiin annokset, joilla ei ollut tätä vaikutusta, jolloin altistus oli 19- ja 10-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä). Vastaavaa vaikutusta ei havaittu muilla lajeilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, ei myöskään apinoilla, joille annettiin entekaviiria päivittäin 1 vuoden ajan annoksina, joiden aiheuttama altistus oli ≥ 100 -kertainen ihmisten altistukseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa entekaviiria annettiin eläimille enintään 4 viikon ajan, ei havaittu fertiliteetin heikkenemiseen viittaavia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla korkeillakaan altistusannoksilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa todettiin kivesmuutoksia (sientiehyiden degeneraatiota) jyrksijöillä ja koirilla kun altistus oli ≥ 26 -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Apinoilla ei havaittu kivesmuutoksia vuoden kestäneessä tutkimuksessa.

Tiineille rotille ja kaniineille annettuna entekaviirilla ei havaittu olevan alkioon eikä emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia, kun altistus oli ≥ 21 -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla todettiin suurilla altistustasoilla emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), sikiön painon laskua, hännän ja nikamien epämuodostumia, luutumishäiriöitä (nikamissa, sternebrassa ja falangeissa) sekä ylimääräisiä lannenikamia ja kylkiluita. Kaniineilla todettiin suurilla altistustasoilla alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), luutumishäiriöitä (kieliluussa) ja 13. kylkiluun lisääntynyttä esiintymistä. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa ei havaittu jälkeläisiin kohdistuneita haittavaikutuksia. Erillisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria annettiin tiineille imettäville rotille 10 mg/kg, havaittiin sekä sikiöiden altistumista entekaviirille että entekaviirin erittymistä maitoon.

Genotoksisuuteen viittaavia muutoksia ei havaittu Amesin mikrobiologisessa mutageenisuuskokeessa, nisäkässolujen geenimutaatiokokeessa eikä syyrianhamsterin alkiosoluilla tehdyssä transformaatiokokeessa. Mikrotumatestin ja DNA:n korjautumistutkimuksen tulokset olivat myös negatiiviset. Entekaviirilla oli klastogeeninen vaikutus ihmisen lymfosyyttiviljelmissä pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliiniset pitoisuudet.

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset: Uroshiirten keuhkokasvaimet lisääntyivät, kun altistus oli ≥ 4 - ja ≥ 2 -kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä. Kasvainten kehittymistä edelsi pneumosyyttien proliferaatio keuhkoissa, mitä ei havaittu rotilla, koirilla eikä apinoilla. Tämä viittaa siihen, että hiirten keuhkokasvainten kehittymiseen vaikuttanut ratkaiseva tekijä oli todennäköisesti lajispesifinen. Muiden kasvainten lisääntymistä havaittiin vain suuren elinikäisen altistuksen yhteydessä, ja niitä olivat aivojen glioomat uros- ja naarasrotilla, maksan karsinoomat uroshiirillä, hyvänlaatuiset verisuonikasvaimet naarashiirillä ja maksan adenoomat ja karsinoomat naarasrotilla. Tarkkoja haitattomia pitoisuuksia ei kuitenkaan pystytty määrittämään. Näiden löydösten ennustearvoa ihmisten hoidossa ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Krospovidoni

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Tabletin päällys:

Titaanidioksidi

Hypromelloosi

Makrogoli 400

polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainolevyt:

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Tablettipurkit:

Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi pakkaus sisältää joko

- 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia 3 läpipainolevyssä, joissa jokaisessa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina alumiinisissa (Alu/Alu) läpipainolevyissä, joissa on repäisykohta tai
- 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia 9 läpipainolevyssä, joissa jokaisessa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina alumiinisissa (Alu/Alu) läpipainolevyissä, joissa on repäisykohta.

Polyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleeninen turvakorkki, sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Jokaisessa pakkauksessa on yksi tablettipurkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Läpipainopakkaukset: EU/1/06/343/003
EU/1/06/343/006
Lääkepurkit: EU/1/06/343/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26. kesäkuuta.2006
Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12. toukokuuta 2011
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.