

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety

Baraclude 1 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 0,5 mg entekaviru (vo forme monohydrátu).

Baraclude 1 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 1 mg entekaviru (vo forme monohydrátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 0,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 120,5 mg laktózy.

Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 241 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety

Tableta bielej až sivobielej farby a trojuholníkového tvaru s označením “BMS” na jednej a “1611” na druhej strane.

Baraclude 1 mg filmom obalené tablety

Tableta ružovej farby a trojuholníkového tvaru s označením “BMS” na jednej a “1612” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Baraclude je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) (pozri časť 5.1) u dospelých:

- s kompenzovaným ochorením pečene s dôkazmi o aktívnej vírusovej replikácii, trvale zvýšených sérových hladinách alanínaminotransferázy (ALT) a histologickými dôkazmi o aktívnom zápale a/alebo fibróze pečene.
- s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.4)

Pri kompenzovanom aj dekompenzovanom ochorení pečene sa táto indikácia zakladá na údajoch z klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s HBeAg pozitívnou a HBeAg negatívnou infekciou HBV. S ohľadom na pacientov s hepatítidou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

Baraclude je indikovaný aj na liečbu chronickej infekcie HBV u pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí majú dokázanú aktívnu vírusovú replikáciu a trvalo zvýšené sérové hladiny ALT alebo histologicky dokázaný stredne závažný až závažný zápal a/alebo fibrózu. S ohľadom na rozhodnutie začatia liečby u pediatrických pacientov, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou chronickej hepatitídy B.

### Dávkovanie

#### *Kompenzované ochorenie pečene*

*Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi:* odporúčaná dávka u dospelých je 0,5 mg jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

*Pacienti refraktérni na lamivudín* (t.j. s dôkazmi o virémii počas liečby lamivudínom, alebo s prítomnosťou typických mutácií spôsobujúcich rezistenciu na lamivudín [LVDr]) (pozri časti 4.4 a 5.1): odporúčaná dávka u dospelých je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa má užívať na prázdny žalúdok (viac ako 2 hodiny pred a viac ako 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). V prítomnosti mutácií LVDr sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom (pozri časť 4.4).

#### *Dekompenzované ochorenie pečene*

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa musí užiť na prázdny žalúdok (najmenej 2 hodiny pred jedlom a najmenej 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). U pacientov s hepatitídou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.4 a 5.1.

#### *Trvanie liečby*

Optimálne trvanie liečby nie je známe. Môže sa zvážiť prerušenie liečby nasledujúcim spôsobom:

- U HBeAg pozitívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do 12 mesiacov po dosiahnutí sérokonverzie HBe (strata HBeAg a HBV DNA spolu s detekciou anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra, medzi ktorými je najmenej 3 - 6 mesačný interval) alebo do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelné prehodnotenie, aby sa potvrdilo, že pokračovanie zvolenej liečby je pre pacienta naďalej vhodné.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča.

#### *Pediatrická populácia*

Na vhodné dávkovanie v pediatrickej populácii sú dostupné Baraclude perorálny roztok alebo Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety.

Rozhodnutie liečiť pediatrických pacientov sa má zakladať na dôkladnom zohľadnení potrieb individuálneho pacienta a má zohľadňovať súčasné postupy liečby v pediatrii vrátane hodnotenia základných histologických informácií. Prínosy dlhodobej virologickej supresie pri pokračovaní v liečbe sa musia zvážiť voči riziku dlhodobej liečby vrátane vzniku rezistentného vírusu hepatitídy B.

Pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene musí byť sérová ALT trvalo zvýšená počas minimálne 6 mesiacov z dôvodu HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B; a počas minimálne 12 mesiacov u pacientov s HBeAg negatívnym ochorením.

Pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou minimálne 32,6 kg, sa má podávať denná dávka jedna 0,5 mg tableta alebo 10 ml (0,5 mg) perorálneho roztoku s jedlom alebo bez jedla. Perorálny roztok sa má používať u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou než 32,6 kg.

#### *Dĺžka liečby u pediatrických pacientov*

Optimálna dĺžka liečby nie je známa. V súlade so súčasnými postupmi v pediatickej praxi možno zvážiť prerušenie liečby podľa nasledovného:

- U HBeAg pozitívnych pediatických pacientov sa má liečba podávať minimálne 12 mesiacov po dosiahnutí nedetekovateľnej HBV DNA a do sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a detekcia anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra s minimálne 3 – 6 mesačným intervalom) alebo do sérokonverzie HBs alebo do straty účinnosti. Hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa majú po prerušení liečby pravidelne sledovať (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych pediatických pacientov sa má liečba podávať do sérokonverzie HBs alebo do preukázania straty účinnosti.

Farmakokinetika u pediatických pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neskúmala.

*Staršie osoby:* nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na vek. Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek pacienta (pozri odporúčané dávkovanie pri poruche funkcie obličiek a časť 5.2).

*Pohlavie a rasa:* nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na pohlavie alebo rasu.

*Porucha funkcie obličiek:* klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu (pozri časť 5.2). U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane pacientov na hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD), sa odporúča úprava dávky. Odporúča sa redukcia dennej dávky Baraclude perorálneho roztoku ako je uvedené v tabuľke. Alternatívne, ak nie je perorálny roztok dostupný, môže sa dávka prispôbiť zvýšením dávkovacieho intervalu tak, ako je uvedené v tabuľke. Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie Baraclude*	
	Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi	Pacienti refraktérni na lamivudín alebo s dekompenzovaným ochorením pečene
≥ 50	0,5 mg jedenkrát denne	1 mg jedenkrát denne
30 – 49	0,25 mg jedenkrát denne* alebo 0,5 mg každých 48 hodín	0,5 mg jedenkrát denne
10 – 29	0,15 mg jedenkrát denne* alebo 0,5 mg každých 72 hodín	0,3 mg jedenkrát denne* alebo 0,5 mg každých 48 hodín
< 10 Hemodialýza alebo CAPD**	0,05 mg jedenkrát denne* alebo 0,5 mg každých 5-7 dní	0,1 mg jedenkrát denne* alebo 0,5 mg každých 72 hodín

\* pre dávky < 0,5 mg sa odporúča Baraclude perorálny roztok.

\*\* v dňoch hemodialýzy podajte entekavir po hemodialýze.

*Porucha funkcie pečene:* u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### Spôsob podávania

Baraclude sa má užívať perorálne.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

*Porucha funkcie obličiek:* pre pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

*Exacerbácie hepatitídy:* spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú relatívne časté a sú charakterizované prechodnými zvýšeniami sérovej ALT. Po začatí antivírusovej liečby sa môže u niektorých pacientov sérová ALT zvýšiť, zatiaľ čo sérové hladiny HBV DNA klesajú (pozri časť 4.8). U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu exacerbácií počas liečby 4 – 5 týždňov. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej ALT zvyčajne nie sú sprevádzané zvýšením koncentrácií bilirubínu v sére alebo dekompenzáciou pečene. Pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou môžu byť vystavení vyššiemu riziku dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto musia byť počas liečby pozorne sledovaní.

Akútna exacerbácia hepatitídy bola hlásená aj u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B (pozri časť 4.2). Exacerbácie po liečbe sú zvyčajne spojené s vzostupom HBV DNA a zdá sa, že väčšina z nich spontánne vymizne. Boli však hlásené ťažké exacerbácie, zahŕňajúce fatálne prípady.

U pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ktorí boli liečení entekavirom, bol stredný čas do nástupu exacerbácií po liečbe 23 - 24 týždňov a väčšinou boli hlásené u HBeAg negatívnych pacientov (pozri časť 4.8). Minimálne po dobu 6 mesiacov po prerušení liečby hepatitídy B má byť funkcia pečene sledovaná v pravidelných intervaloch pomocou klinických a laboratórnych vyšetrení. V prípade potreby sa môže zväziť opätovné začatie liečby hepatitídy B.

*Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene:* u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, najmä u tých s ochorením podľa Child-Pugh-Turcotte (CPT) stupňa C, bol v porovnaní s pacientmi s kompenzovanou funkciou pečene pozorovaný vyšší výskyt závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (bez ohľadu na kauzalitu). Taktiež pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene môžu byť vo vyššom riziku pre laktátovú acidózu a pre špecifické renálne nežiaduce účinky ako je hepatorenálny syndróm. V tejto populácii pacientov sa preto majú starostlivo sledovať klinické a laboratórne parametre (pozri tiež časť 4.8 a 5.1).

*Laktátová acidóza a ťažká hepatomegália so steatózou:* pri použití nukleozidových analógov boli hlásené prípady laktátovej acidózy (pri absencii hypoxémie), niekedy fatálnej, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene. Keďže entekavir je nukleozidový analóg, toto riziko nie je možné vylúčiť. Liečba nukleozidovými analógmi musí byť prerušená, keď sa objavia rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz, progresívna hepatomegália alebo metabolická/laktátová acidóza neznámej etiológie. Benígne digestívne symptómy, ako sú nauzea, vracanie a bolesť brucha, môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Ťažké prípady, niekedy s fatálnym koncom, boli spojené s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene, zlyhaním obličiek a vyššími hladinami sérového laktátu. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznych ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene. Títo pacienti musia byť starostlivo sledovaní.

Lekári sa musia ubezpečiť, že zmeny ALT sú spojené so zlepšením ostatných laboratórnych ukazovateľov chronickej hepatitídy B, aby rozlíšili zvýšenie aminotransferáz v dôsledku odpovede na liečbu od zvýšenia potenciálne súvisiaceho s laktátovou acidózou.

*Rezistencia a špeciálne opatrenia pre pacientov refraktérnych na lamivudín:* mutácie HBV polymerázy, ktorá kóduje lamivudín rezistentné substitúcie, môžu vyústiť do následného objavenia sa sekundárnych substitúcií, vrátane tých, ktoré sú spojené s rezistenciou na entekavir (ETVr). U malého percenta pacientov refraktérnych na lamivudín boli ETVr substitúcie na reziduách rtT184, rtS202 alebo rtM250. Pacienti s HBV rezistentnou na lamivudín majú vyššie riziko rozvoja následnej rezistencie na entekavir ako pacienti bez rezistencie na lamivudín. Kumulatívna pravdepodobnosť rozvinutej genotypovej rezistencie po 1. 2. 3. 4. a 5. roku liečby v štúdiách refraktérnych na lamivudín

bola 6 %, 15 %, 36 %, 47 % a 51 %. V populácii refraktérnej na lamivudín sa virologická odpoveď musí často sledovať a majú sa vykonávať odpovedajúce testy na rezistenciu. U pacientov so suboptimálnou virologickou odpoveďou po 24 týždňoch liečby entekavirom sa má zvážiť modifikovaná liečba (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri začatí liečby pacientov s potvrdenou HBV rezistentnou na lamivudín v anamnéze sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom.

Existujúca HBV rezistentná na lamivudín sa spája so zvyšujúcim rizikom následnej rezistencie na entekavir bez ohľadu na stupeň ochorenia pečene; u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene môže byť virologický prienik spojený so závažnými klinickými komplikáciami základného ochorenia pečene. Preto, u pacientov s oboma ochoreniami, dekompenzovaným ochorením pečene aj s HBV rezistentným na lamivudín, sa má prednostne zvážiť kombinácia entekaviru s inou antivírusovou látkou (bez skríženej rezistencie buď na lamivudín alebo na entekavir) pred monoterapiou entekavirom.

*Pediatrická populácia:* U pediatrických pacientov s východiskovými hodnotami HBV DNA  $\geq 8,0 \log_{10}$  IU/ml sa pozorovala nižšia miera virologickej odpovede (HBV DNA  $< 50$  IU/ml) (pozri časť 5.1). Entekavir sa má u týchto pacientov používať iba, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko u dieťaťa (napr. rezistencie). Keďže u niektorých pediatrických pacientov môže byť potrebná dlhodobá či dokonca celoživotná liečba chronickej aktívnej hepatitídy B, má sa zohľadniť vplyv entekaviru na budúce možnosti liečby.

*Prijemcovia transplantátu pečene:* u prijemcov transplantátu pečene užívajúcich cyklosporín alebo takrolimus má byť pred a počas liečby entekavirom pozorne zhodnotená funkcia obličiek (pozri časť 5.2).

*Súbežná infekcia vírusom hepatitídy C alebo D:* neexistujú údaje o účinnosti entekaviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C alebo D.

*Pacienti súbežne infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)/HBV neužívajúci súbežnú antiretrovírusovú terapiu:* entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a nesúbežne užívajúcich účinnú HIV liečbu. Výskyt HIV rezistencie sa pozoroval, keď sa entekavir používal na liečbu chronickej hepatitídy B u pacientov s HIV infekciou neužívajúcich vysoko aktívnu antiretrovírusovú terapiu (HAART) (pozri časť 5.1). Preto sa liečba entekavirom nemá používať u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí neužívajú HAART. Entekavir nebol skúmaný ako terapia pre HIV infekciu a preto sa neodporúča pre toto použitie.

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú antiretrovírusovú terapiu:* entekavir sa skúmal u 68 dospelých súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich lamivudín zahrnutý do HAART režimu (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné údaje o účinnosti entekaviru u HBeAg negatívnych pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV. K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch súbežne infikovaných vírusom HIV, ktorí majú nízky počet CD4 buniek ( $< 200$  buniek/mm<sup>3</sup>).

*Všeobecne:* pacienti majú byť oboznámení s tým, že nebolo dokázané, že liečba entekavirom znižuje riziko prenosu HBV, a preto je potrebné naďalej dodržiavať príslušné preventívne opatrenia.

*Laktóza:* tento liek obsahuje 120,5 mg laktózy v každej 0,5 mg dennej dávke alebo 241 mg laktózy v každej 1 mg dennej dávke.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Pre týchto jedincov je k dispozícii Baraclude perorálny roztok bez laktózy.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na to, že entekavir sa vylučuje prevažne obličkami (pozri časť 5.2), súbežné podávanie s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súperia o aktívnu tubulárnu sekréciu, môže zvýšiť

sérové koncentrácie niektorého lieku. S výnimkou lamivudínu, adefovir dipivoxilu a tenofovir-dizoproxilfumarátu nebol hodnotený vplyv súbežného podávania entekaviru s liekmi, ktoré sú vylučované obličkami, alebo ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek. Pri súbežnom podávaní entekaviru s takýmito liekmi majú byť pacienti pozorne sledovaní kvôli nežiaducim reakciám.

Medzi entekavirom a lamivudínom, adefovirom alebo tenofovirom neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie.

Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450) (pozri časť 5.2). Preto, výskyt liekových interakcií entekaviru sprostredkovaný CYP450 nie je pravdepodobný.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

*Ženy vo fertilnom veku:* vzhľadom na to, že nie sú známe potenciálne riziká pre vyvíjajúci sa plod, ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu.

*Gravidita:* nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití entekaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Baraclude má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Neexistujú údaje o vplyve entekaviru na prenos HBV z matky na novorodenca. Z tohto dôvodu sa majú použiť príslušné intervencie na prevenciu neonatálnej infekcie HBV.

*Dojčenie:* nie je známe, či sa entekavir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie entekaviru do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Riziko pre dojčatá nie je možné vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby s Baraclude ukončiť.

*Fertilita:* toxikologické štúdie na zvieratách, ktorým bol podávaný entekavir, nepreukázali žiadny dôkaz poruchy fertility (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat, únava a somnolencia sú časté vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *a. Prehľad bezpečnostného profilu*

V klinických štúdiách u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene, najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkoľvek závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k entekaviru boli bolesť hlavy (9 %), únava (6 %), závrat (4 %) a nauzea (3 %). Tiež bola hlásená exacerbácia hepatitídy počas a po ukončení liečby entekavirom (pozri časť 4.4 a c. *Opis vybraných nežiaducich reakcií*).

#### *b. Zoznam nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky*

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z postmarketingového sledovania a štyroch klinických štúdiách, v ktorých 1720 pacientov s chronickou infekciou hepatitídy B a kompenzovaným ochorením pečene dostávalo dvojito zaslepenú liečbu entekavirom (n = 862) alebo lamivudínom (n = 858) až po dobu 107 týždňov (pozri časť 5.1). V týchto štúdiách boli profily bezpečnosti, vrátane laboratórnych abnormalít, porovnateľné pre entekavir 0,5 mg denne (679 HBeAg pozitívnych alebo negatívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi liečených v mediáne 53 týždňov), entekavir 1 mg denne (183 pacientov refraktérnych na lamivudín liečených v mediáne 69 týždňov) a lamivudín.

Nežiaduce reakcie pokladané za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou entekavirom sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia je definovaná ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $1/1\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<i>Poruchy imunitného systému:</i>	zriedkavé: anafylaktoidná reakcia
<i>Psychické poruchy:</i>	časté: nespavosť
<i>Poruchy nervového systému:</i>	časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	časté: vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest:</i>	časté: zvýšenie hladín transamináz
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	menej časté: vyrážka, alopecia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	časté: únava

Boli hlásené prípady laktátovej acidózy, často spojené s dekompenzáciou pečene, inými vážnymi medicínskymi okolnosťami alebo liekovými expozíciami (pozri časť 4.4).

Liečba po 48 týždňoch: pokračujúca liečba entekavirom po strednú dĺžku trvania 96 týždňov neodhalila žiadne nové bezpečnostné signály.

#### *c. Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Abnormality laboratórnych testov: V klinických štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, 5 % mali zvýšenia ALT > 3-násobok bazálnych hodnôt a < 1 % malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok hornej hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 1 % pacientov, hladiny amylázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 2 %, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 11 % a krvné doštičky < 50 000/mm<sup>3</sup> u < 1 %.

V klinických štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, 4 % mali zvýšenia ALT > 3-násobok bazálnych hodnôt a < 1 % malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny amylázy > 3-násobok bazálnych hodnôt sa vyskytli u 2 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 18 % a krvné doštičky < 50 000/mm<sup>3</sup> u < 1 %.

Exacerbácie počas liečby: v štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 4 % pacientov liečených lamivudínom. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 11 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu zvýšenia ALT počas liečby 4 – 5 týždňov, zvyčajne ustúpili s pokračujúcou liečbou a vo väčšine prípadov boli spojené s  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  znížením vo vírusovej záťaži, ktoré predchádzalo alebo sa vyskytovalo súbežne so zvýšením ALT. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Exacerbácie po prerušení liečby: u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B, vrátane liečby entekavirom, boli hlásené akútne exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4). V štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT (> 10-násobok ULN a > 2-násobok referenčnej hodnoty [minimálna bazálna hodnota alebo posledné meranie na konci dávkovacieho intervalu]) u 6 % pacientov liečených entekavirom a u 10 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bez predošlej liečby nukleozidmi bol stredný čas do



nástupu zvýšení ALT 23 - 24 týždňov a 86 % (24/28) zvýšení ALT sa vyskytlo u HBeAg negatívnych pacientov. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, v ktorých boli sledované len obmedzené počty pacientov, sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT u 11 % pacientov liečených entekavirom a nevyskytli sa u pacientov liečených lamivudínom.

V klinických štúdiách bola liečba entekavirom prerušená, keď pacienti dosiahli vopred špecifikovanú odpoveď. Ak sa liečba preruší bez ohľadu na odpoveď na liečbu, výskyt prudkých zvýšení ALT po liečbe môže byť vyšší.

#### *d. Pediatrická populácia*

Bezpečnosť entekaviru u pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov sa zakladá na dvoch klinických skúšaní s jedincami s infekciou chronickej HBV; jedno farmakokinetické skúšanie vo fáze 2 (štúdia 028) a jedno skúšanie vo fáze 3 (štúdia 189). Tieto klinické skúšania poskytujú skúsenosti so 195 HBeAg pozitívnymi jedincami bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi liečenými entekavirom s mediánom dĺžky liečby 99 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických jedincov, ktorí dostávali liečbu entekavirom, boli zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní s entekavirom s dospelými (pozri a. Prehľad bezpečnostného profilu a časť 5.1) s nasledovnou výnimkou u pediatrických pacientov:

- veľmi časté nežiaduce reakcie: neutropénia.

#### *e. Ostatné osobitné skupiny pacientov*

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene: profil bezpečnosti entekaviru u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene bol hodnotený v randomizovanej otvorenej porovnávacej štúdií v ktorej boli pacienti liečení entekavirom 1 mg/deň (n = 102) alebo adefovir dipivoxilom 10 mg/deň (n = 89) (štúdia 048). V porovnaní s nežiaducimi reakciami uvedenými v časti b. *Zoznam nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky*, bola v 48. týždni u pacientov liečených entekavirom hlásená ďalšia nežiaduca reakcia [pokles hydrogenuhličitanu v krvi (2 %)]. Kumulatívna miera úmrtí v štúdií bola 23 % (23/102) a príčiny úmrtí vo všeobecnosti súviseli s pečeňou tak, ako sa u tejto populácie očakávalo. Kumulatívna miera hepatocelulárneho karcinómu v štúdií (hepatocellular carcinoma, HCC) bola 12 % (12/102). Závažné nežiaduce účinky v štúdií, s kumulatívnou frekvenciou 69 %, vo všeobecnosti súviseli s pečeňou. U pacientov s vysokou bazálnou hodnotou CPT skóre bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Abnormality laboratórnych testov: V 48. týždni nemal žiaden z pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, liečený entekavirom zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a zároveň > 2-násobok bazálnych hodnôt, a 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 30 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 10 % a krvné doštičky < 50 000/mm<sup>3</sup> u < 20 %.

Skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných HIV: profil bezpečnosti entekaviru u obmedzeného počtu pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí dostávali režimy HAART (vysoko účinnej antiretrovirusovej liečby) obsahujúce lamivudín, bol podobný profilu bezpečnosti u HBV monoinfikovaných pacientov (pozri časť 4.4).

Pohlavie/vek: nebol žiadny zjavý rozdiel v profile bezpečnosti entekaviru s ohľadom na pohlavie (≈ 25 % žien v klinických štúdiách) alebo vek (≈ 5 % pacientov > 65 rokov).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním entekavirom hláseným od pacientov sú limitované. Zdraví jedinci, ktorí užívali až 20 mg/deň po dobu 14 dní a jednorazové dávky až 40 mg, nemali žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný kvôli príznakom toxicity a v prípade potreby dostať štandardnú podpornú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibitory reverznej transkriptázy  
ATC kód: J05AF10

**Mechanizmus účinku:** entekavir, nukleozidový analóg guanozínu s aktivitou proti HBV polymeráze, je účinne fosforylovaný na aktívnu trifosfátovú (TP) formu, ktorá má intracelulárny polčas 15 hodín. Prostredníctvom kompetície s prirodzeným substrátom deoxyguanozínom TP, entekavir-TP funkčne inhibuje 3 aktivity vírusovej polymerázy: (1) pripojenie (“priming”) HBV polymerázy, (2) reverznú transkripciu negatívneho reťazca DNA z pregenómovej mediátorovej RNA a (3) syntézu pozitívneho reťazca HBV DNA. Hodnota  $K_i$  (inhibičnej konštanty) entekaviru-TP pre HBV DNA polymerázu je 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entekavir-TP je slabým inhibítorom celulárnych DNA polymeráz  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\delta$  s hodnotami  $K_i$  18 až 40  $\mu\text{M}$ . Vysoké expozície entekaviru okrem toho nemali žiadne významné nežiaduce účinky na polymerázu  $\gamma$  alebo syntézu mitochondriálnej DNA v HepG2 bunkách ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Antivírusová aktivita:** entekavir inhiboval syntézu HBV DNA (50 % zníženie,  $EC_{50}$ ) pri koncentrácii 0,004  $\mu\text{mol/l}$  v ľudských HepG2 bunkách transfekovaných divokým typom HBV. Stredná hodnota  $EC_{50}$  entekaviru proti HBV rezistentnému na LVD (rtL180M a rtM204V) bola 0,026  $\mu\text{mol/l}$  (rozsah 0,010 – 0,059  $\mu\text{mol/l}$ ). Rekombinantné vírusy kódujúce substitúcie spôsobujúce rezistenciu na adefovir buď na rtN236T, alebo rtA181V, zostali úplne citlivé na entekavir.

Analýza inhibičnej aktivity entekaviru voči skupine laboratórnych a klinických HIV-1 izolátov, využívajúc typy buniek a podmienky testu, poskytla hodnoty  $EC_{50}$  v rozmedzí od 0,026 do  $> 10 \mu\text{mol/l}$ ; nižšia hodnota  $EC_{50}$  sa zaznamenala, keď sa v teste použili znížené hladiny vírusu. V bunkovej kultúre entekavir selektovaný pre M184I substitúciu v mikromolárnych koncentráciách potvrdil inhibičný tlak vo vysokých koncentráciách entekaviru. HIV varianty obsahujúce M184V substitúciu ukázali stratu citlivosti na entekavir (pozri časť 4.4).

V kombinovaných testoch s HBV v bunkovej kultúre, abakavir, didanozín, lamivudín, stavudín, tenofovir alebo zidovudín nepôsobili antagonisticky voči anti-HBV aktivite entekaviru v širokom rozsahu koncentrácií. V antivírusových testoch HIV entekavir v mikromolárnych koncentráciách nepôsobil antagonisticky voči anti HIV aktivite v bunkovej kultúre týchto šiestich NRTIs alebo emtricitabínu.

**Rezistencia v bunkovej kultúre:** v porovnaní s divokým typom HBV, vírusy rezistentné na LVD obsahujúce substitúcie rtM204V a rtL180M v rámci reverznej transkriptázy vykazujú 8-násobne zníženú citlivosť na entekavir. Včlenenie ďalších ETVr aminokyselín spôsobujúcich zmeny rtT184, rtS202 alebo rtM250 znižuje citlivosť na entekavir v bunkovej kultúre. Substitúcie zistené na klinických izolátoch (rtT184A, C, F, G, I, L, M alebo S; rtS202 C, G alebo I a/alebo rtM250I, L alebo V) viedli k 16- až 741-násobnému zníženiu citlivosti na entekavir v porovnaní s divokým typom vírusu. Kmene rezistentné na lamivudín obsahujúce rtL180M plus rtM204V v kombinácii so substitúciou aminokyseliny rtA181C viedli k 16- až 122- násobným zníženiam citlivosti fenotypov na entekavir. ETVr substitúcie na rezíduách rtT184, rtS202 a rtM250 samotné majú iba mierny účinok na citlivosť na entekavir a nepozorovali sa za neprítomnosti LVDr substitúcií u viac než 1000 patientskych sekvenčných vzoriek. Rezistencia je sprostredkovaná redukovanou väzbou

inhibítora na zmenenú HBV reverznú transkriptázu a rezistentná HBV sa prejavuje redukovanou replikačnou kapacitou v bunkovej kultúre.

**Klinické skúsenosti:** preukázanie prínosu sa zakladá na histologických, virologických, biochemických a serologických odpovediach po 48 týždňoch liečby v klinických štúdiách kontrolovaných aktívnou látkou u 1 633 dospelých s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B, s dôkazom o vírusovej replikácii a kompenzovaným ochorením pečene. Bezpečnosť a účinnosť entekaviru boli tiež hodnotené v klinickej štúdii kontrolovanej aktívnou látkou u 191 pacientov infikovaných HBV, s dekompenzovaným ochorením pečene a v klinickej štúdii u 68 pacientov súčasne infikovaných HBV aj HIV.

V štúdiách u pacientov s kompenzovaných ochorením pečene, bolo histologické zlepšenie definované ako  $\geq 2$ -bodové zníženie od bazálnej hodnoty v Knodellovom skóre nekrotického zápalu bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy. Odpovede u pacientov, ktorí mali v Knodellovom skóre fibrózy bazálnu hodnotu 4 (cirhóza), boli porovnateľné s celkovými odpoveďami vo všetkých meraniach výsledku účinnosti (všetci pacienti mali kompenzované ochorenie pečene). Vysoké skóre Knodellovho indexu nekrotického zápalu v bazálnej hodnote ( $> 10$ ) bolo spojené s väčším histologickým zlepšením u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi. Bazálne hladiny ALT  $\geq 2$ -násobok ULN aj bazálne hodnoty HBV DNA  $\leq 9,0 \log_{10}$  kópií/ml boli spájané s vyššou virologickou odpoveďou (48. týždeň, HBV DNA  $< 400$  kópií/ml) u HBeAg pozitívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi. Bez ohľadu na východiskové charakteristiky väčšina pacientov preukázala histologickú a virologickú odpoveď na liečbu.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene bez predošlej liečby nukleozidmi:

Výsledky v 48. týždni randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií porovnávajúcich entekavir (ETV) s lamivudínom (LVD) u HBeAg pozitívnych (022) a HBeAg negatívnych (027) pacientov sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi			
	HBeAg pozitívni (štúdia 022)		HBeAg negatívni (štúdia 027)	
	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
N	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologické zlepšenie <sup>b</sup>	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	39 %	35 %	36 %	38 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	8 %	10 %	12 %	15 %
N	354	355	325	313
Zníženie vírusovej záťaže ( $\log_{10}$ kópií/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedetegovateľná HBV DNA ( $< 300$ kópií/ml metódou PCR) <sup>c</sup>	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalizácia ALT ( $\leq 1$ -násobok ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg Sérokonverzia	21 %	18 %		

\*p hodnota oproti lamivudínu  $< 0,05$

<sup>a</sup> pacienti s hodnotiteľnou bazálnou histológiou (bazálne Knodellovo skóre nekrotického zápalu  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> primárny koncový ukazovateľ

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kópií/ml)

Skúsenosti u pacientov refraktérnych na lamivudín s kompenzovaným ochorením pečene:

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u HBeAg pozitívnych pacientov refraktérnych na lamivudín (026), s 85 % pacientov, u ktorých boli na začiatku liečby prítomné LVDr mutácie, pacienti užívajúci lamivudín po zaradení do štúdie prešli buď na entekavir 1 mg jedenkrát denne, bez obdobia bez liečby (“washout”) aj bez obdobia súbežnej liečby (“overlap”) (n = 141), alebo pokračovali na

lamivudíne 100 mg jedenkrát denne (n = 145). Výsledky v 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti refraktérni na lamivudín	
	HBeAg pozitívni (štúdia 026)	
	ETV 1,0 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
N	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologické zlepšenie <sup>b</sup>	55 %*	28 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	34 %*	16 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	11 %	26 %
N	141	145
Zníženie vírusovej záťaže (log <sub>10</sub> kópií/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópií/ml metódou PCR) <sup>c</sup>	19 %*	1 %
Normalizácia ALT (≤ 1-násobok ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Sérokonverzia	8 %	3 %

\*p hodnota oproti lamivudínu < 0,05

<sup>a</sup> pacienti s hodnotiteľnou bazálnou histológiou (bazálne Knodellovo skóre nekrotického zápalu ≥ 2)

<sup>b</sup> primárny koncový ukazovateľ.

<sup>c</sup> Roche Cobas AmpliCor PCR assay (LLOQ = 300 kópií/ml)

#### Výsledky po 48 týždňoch liečby:

Liečba bola prerušená vtedy, keď boli splnené vopred špecifikované kritériá pre odpoveď buď v 48. týždni, alebo počas druhého roku liečby. Kritériá pre odpoveď boli virologická supresia HBV (HBV DNA < 0,7 MEq/ml analýzou bDNA) a strata HBeAg (u HBeAg pozitívnych pacientov) alebo ALT < 1,25-násobok ULN (u HBeAg negatívnych pacientov). Pacienti s odpoveďou boli sledovaní ďalších 24 týždňov po ukončení liečby. Pacienti, ktorí splnili kritériá pre virologickú ale nie pre serologickú alebo biochemickú odpoveď, pokračovali zaslepenou liečbou. Pacientom, ktorí nemali virologickú odpoveď, bola ponúknutá alternatívna liečba.

#### *Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi:*

HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 022): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 354) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 80 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 87 % pre normalizáciu ALT, 31 % pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (5 % pre stratu HBsAg). Kumulatívna miera odpovedí pre lamivudín (n = 355) bola v hodnote 39 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 79 % pre normalizáciu ALT, 26% pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (3 % pre stratu HBsAg).

Na konci dávkovacieho intervalu malo spomedzi pacientov, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov) 81 % z 243 pacientov liečených entekavirom a 39 % zo 164 pacientov liečených lamivudínom HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, kým k normalizácii ALT (≤ 1-násobok ULN) došlo u 79 % pacientov liečených entekavirom a u 68 % pacientov liečených lamivudínom.

HBeAg negatívni pacienti (štúdia 027): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 325) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 94 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 89 % pre normalizáciu ALT oproti 77 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 84 % pre normalizáciu ALT u pacientov liečených lamivudínom (n = 313).

V skupine 26 pacientov liečených entekavirom a 28 pacientov liečených lamivudínom, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 96 % pacientov liečených entekavirom a 64 % pacientov liečených lamivudínom. K normalizácii ALT (≤ 1-násobok ULN) na konci dávkovacieho intervalu došlo u 27 % pacientov liečených entekavirom a 21 % pacientov liečených lamivudínom.

U pacientov, ktorí splnili protokolom definované kritériá pre odpoveď, trvala odpoveď počas celého 24-týždňového sledovania po liečbe u 75 % (83/111) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti

73 % (68/93) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdiu 022 a u 46 % (131/286) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 31 % (79/253) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdiu 027. V priebehu 48 týždňov sledovania po liečbe došlo u veľkého množstva HBeAg negatívnych pacientov k strate odpovede.

Výsledky biopsie pečene: U 57 pacientov z pilotnej štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi 022 (HBeAg pozitívni) a 027 (HBeAg negatívni), ktorí sa zúčastnili dlhodobej prechodovej štúdie, boli vyhodnocované dlhodobé výsledky histológie pečene. V pilotných štúdiách bola dávka entecaviru 0,5 mg denne (priemerná expozícia 85 týždňov) a 1 mg denne v prechodovej štúdiu (priemerná expozícia 177 týždňov) a 51 pacientov v prechodovej štúdiu dostávalo aj lamivudín (priemerne po dobu 29 týždňov). 55/57 (96 %) pacientov zaznamenalo histologické zlepšenie ako už bolo spomenuté (vyššie) a 50/57 (88 %) zaznamenalo zníženie o  $\geq 1$ - podľa Ishakovho skóre. Pacientom s počiatočnou hodnotou Ishakovho skóre  $\geq 2$ , 25/43 (58 %) kleslo skóre o  $\geq 2$ - body. Všetci pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou alebo cirhózou zaznamenali na začiatku (Ishakovo skóre 4,5 alebo 6) pokles o  $\geq 1$  bod (priemerný pokles východiskovej hodnoty bol 1,5 bodu). V čase dlhodobej biopsie mali všetci pacienti HBV DNA  $< 300$  kópií/ml a 49/57 (86 %) mali sérum ALT  $\leq 1$ -násobok ULN. Všetci 57 pacienti zostali HBsAg pozitívni.

#### *Pacienti refraktérni na lamivudín:*

HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 026): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 141) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 30 % pre HBV DNA  $< 300$  kópií/ml metódou PCR a 85 % pre normalizáciu ALT a 17 % pre HBeAg sérokonverziu.

V skupine 77 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe entekavirom po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA  $< 300$  kópií/ml metódou PCR 40 % pacientov a k normalizácii ALT ( $\leq 1$ -násobok ULN) došlo u 81 %.

#### *Vek/pohlavie:*

Nepozoroval sa viditeľný rozdiel v účinnosti entekaviru v závislosti na pohlaví ( $\approx 25$  % žien v klinických štúdiách) alebo veku ( $\approx 5$  % pacientov starších ako 65 rokov).

#### *Dlhodobá štúdia s následným sledovaním*

Štúdia 080 bola randomizovaná, observačná otvorená štúdia 4. fázy na hodnotenie dlhodobých rizík liečby entekavirom (ETV, n = 6 216) alebo inou štandardnou starostlivosťou liečby HBV nukleozidom (nukleozidovou kyselinou) (bez ETV) (n = 6 162) až do 10 rokov u jedincov s chronickou infekciou HBV (CHB, chronic HBV). Hlavnými hodnotenými udalosťami klinických výsledkov v štúdiu bol celkový počet zhubných nádorov (kombinovaný počet HCC zhubných nádorov a zhubných nádorov bez HCC), progresia ochorenia HBV súvisiaca s pečeňou, zhubné nádory bez HCC, HCC a úmrtia vrátane úmrtí súvisiacich s pečeňou. V tejto štúdiu sa ETV nespájal so zvýšeným rizikom výskytu zhubných nádorov v porovnaní s použitím liečby bez ETV, podľa hodnotenia pomocou kombinovaného koncového ukazovateľa celkových zhubných nádorov (ETV n = 331, bez ETV n = 337; HR = 0,93) [0,8-1,1] alebo individuálneho koncového ukazovateľa zhubného nádoru iného ako HCC (ETV n = 95, bez ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Hlásené udalosti týkajúce sa progresie ochorenia HBV súvisiace s pečeňou a HCC boli porovnateľné v oboch skupinách ETV aj bez ETV. Najčastejšie hláseným zhubným nádorom bol v oboch skupinách ETV aj bez ETV HCC, po ktorom nasledovali zhubné nádory gastrointestinálneho traktu.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

*Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene:* v štúdiu 048, 191 pacientov s HBeAg pozitívnou alebo negatívnou chronickou infekciou HBV a dôkazom hepatálnej dekompenzácie definovanej ako CPT skóre 7 alebo vyššie, dostávalo entekavir 1 mg jedenkrát denne alebo adefovir dipivoxil 10 mg jedenkrát denne. Pacienti boli buď predliečení na HBV alebo bez predchádzajúcej liečby HBV (okrem predchádzajúcej liečby entekavirom, adefovir dipivoxilom alebo tenofovir disoproxil fumarátom). Na začiatku liečby mali pacienti priemerné CPT skóre 8,59 a 26 % pacientov malo CPT stupňa C. Priemerná bazálna hodnota skóre modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (Model for End Stage Liver Disease, MELD) bola 16,23. Priemerná hodnota HBV DNA v sére bola 7,83 log<sub>10</sub> kópií/ml metódou PCR a priemerná sérová ALT bola 100 U/l, 54 % pacientov bolo HBeAg pozitívnych a 35 % pacientov malo na začiatku liečby LVDr substitúcie. Entekavir bol významne účinnejší ako adefovir

dipivoxil v primárnom koncovom ukazovateli priemernej zmeny od bazálnej hodnoty sérovej HBV DNA metódou PCR v 24. týždni. Výsledky koncových ukazovateľov jednotlivých štúdií v 24. a 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Týždeň 24		Týždeň 48	
	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne
N	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Nedetegovateľný podiel (<300 kópií/ml) <sup>b</sup>	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Priemerná zmena bazálnej hodnoty (log <sub>10</sub> kópií/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilné alebo zlepšené CTP skóre <sup>b,d</sup>	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD skóre Priemerná zmena bazálnej hodnoty <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Strata HBsAg <sup>b</sup>	1 %	0	5 %	0
Normalizácia: <sup>f</sup>				
ALT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumín (≥1 X LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubín (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombínový čas (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

<sup>a</sup> Roche COBAS AmpliCor PCR assay (LLOQ = 300 kópií/ml).

<sup>b</sup> NC = F (nedokončil = zlyhanie), znamená ukončenia liečby pred týždňom kedy mala byť urobená analýza vrátane dôvodov ako sú úmrtie, nedostatočná účinnosť, nežiaduca udalosť, noncompliance/ vynechanie následnej kontroly, ktoré sú považované za zlyhania (napr. HBV DNA ≥ 300 kópií/ml).

<sup>c</sup> NC = M (nedokončili = chýba)

<sup>d</sup> Definovaný ako nárast alebo bez zmeny bazálnej hodnoty CPT skóre

<sup>e</sup> Priemerná bazálna hodnota MELD skóre bola 17,1 pre ETV a 15,3 pre adefovir dipivoxil.

<sup>f</sup> Menovateľ je pacient s abnormálnymi hodnotami na začiatku liečby.

\*p<0,05

ULN = horná hranica normálu, LLN = spodná hranica normálu.

Čas do nástupu HCC alebo úmrtia (podľa toho čo nastalo skôr) bol porovnateľný v dvoch liečených skupinách; kumulatívne miery úmrtí v štúdiách boli 23 % (23/102) u pacientov liečených entekavirom a 33 % (29/89) u pacientov liečených adefovir dipivoxilom a kumulatívne miery HCC v štúdiách boli 12 % (12/102) u pacientov liečených entekavirom a 20% (18/89) u pacientov liečených adefovir dipivoxilom.

U pacientov s LVDr substitúciami na začiatku liečby bolo percento pacientov s HBV DNA <300 kópií/ml 44 % pre entecavir a 20 % pre adefovir v 24 týždni a 50 % pre entekavir a 17 % pre adefovir v 48. týždni.

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú HAART:* štúdia 038 zahŕňala 67 HBeAg pozitívnych a 1 HBeAg negatívneho pacienta, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom HIV (HIV RNA < 400 kópií/ml) s rekurenciami virémie HBV počas liečby režimom HAART obsahujúcim lamivudín. HAART režimy nezahŕňajú emtricitabín a tenofovir disoproxil fumarát. Na začiatku liečby mali pacienti liečení entekavirom strednú dĺžku trvania predošlej liečby lamivudínom 4,8 rokov a stredný počet CD4 494 buniek/mm<sup>3</sup> (iba s 5 jedincami majúcimi počet CD4 < 200 buniek/mm<sup>3</sup>). Pacienti pokračovali vo svojich režimoch s lamivudínom a boli priradení buď k entekaviru 1 mg jedenkrát denne (n = 51), alebo k placebo (n = 17) po dobu 24 týždňov, po ktorej nasledovalo ďalších

24 týždňov, počas ktorých všetci užívali entekavir. V 24. týždni bolo zníženie vírusovej záťaže HBV významne väčšie u entekaviru (-3,65 oproti vzostupu o 0,11 log<sub>10</sub> kópií/ml). U pacientov, ktorí boli pôvodne priradení k liečbe entekavírom, bolo zníženie HBV DNA v 48. týždni -4,20 log<sub>10</sub> kópií/ml, k normalizácii ALT došlo u 37 % pacientov s abnormálnymi bazálnymi hodnotami ALT a u žiadneho z pacientov nedošlo k HBeAg sérokonverzii.

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV neužívajúci súbežnú HAART:* entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a nesúbežne užívajúcich účinnú HIV terapiu. Redukcia HIV RNA bola zaznamenaná u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich entekavir v monoterapii bez HAART. V niektorých prípadoch sa pozorovala selekcia HIV variantu M184V, ktorá má za dôsledok selekciu HAART režimov, ktoré môže pacienti užívať v budúcnosti. Preto sa entekavir za týchto podmienok nemá používať vzhľadom na potenciál rozvoja HIV rezistencie (pozri časť 4.4).

*Prijemcovia transplantátu pečene:* bezpečnosť a účinnosť 1 mg entekaviru jedenkrát denne sa hodnotila v jednoramennej štúdiu so 65 pacientmi, ktorí dostali transplantát pečene z dôvodu komplikácií chronickej infekcie HBV a v čase transplantácie mali HBV DNA < 172 IU/ml (približne 1 000 kópií/ml). V študovanej skupine pacientov bolo 82 % mužov, 39 % belochov a 37 % aziatov s priemerným vekom 49 rokov; v čase transplantácie malo 89 % pacientov ochorenie s negatívnym HBeAg. Zo 61 pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť (dostávalo entekavir minimálne 1 mesiac), 60 dostávalo aj imunoglobulín hepatitídy B (HBIG) ako súčasť profylaktického režimu po transplantácii. Z týchto 60 pacientov dostalo 49 liečbu HBIG dlhšie ako 6 mesiacov. V 72. týždni po transplantácii sa u žiadneho z 55 sledovaných prípadov nevyskytla rekurencia vírusu HBV [definovanú ako HBV DNA ≥ 50 IU/ml (približne 300 kópií/ml)] a nehlásila sa ani žiadna rekurencia vírusu v čase sledovania zvyšných 6 pacientov. Po transplantácii vymizli HBsAg u všetkých 61 pacientov a 2 z nich sa neskôr stali HBsAg pozitívny i napriek zachovaniu nedetekovateľnej HBV DNA (< 6 IU/ml). Frekvencia a charakter nežiaducich účinkov v tejto štúdiu sa zhodovali s tými, ktoré sa očakávali u pacientov, ktorí dostali transplantát pečene a so známym bezpečnostným profilom entekaviru.

*Pediatrická populácia:* Štúdia 189 je štúdiu účinnosti a bezpečnosti entekaviru so skupinou 180 detí a dospievajúcich bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s HBeAg pozitívnou infekciou chronickej hepatitídy B, kompenzovaným ochorením pečene a zvýšenými hodnotami ALT. Pacienti boli randomizovaní (2:1) na užívanie zaslepenej liečby entekavírom 0,015 mg/kg až 0,5 mg/deň (N = 120) alebo placebo (N = 60). Randomizácia bola rozvrstvená podľa vekových skupín (2 až 6 rokov; > 6 až 12 rokov a > 12 až < 18 rokov). Východiskové demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia HBV boli medzi 2 liečenými skupinami a napriek vekovým kohortám porovnateľné. Pri vstupe do štúdie bola v študovanej populácii priemerná hodnota HBV DNA 8,1 log<sub>10</sub> IU/ml a priemerná hodnota ALT bola 103 U/l. Výsledky pre hlavné koncové ukazovatele účinnosti v 48. týždni a 96. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

	Entekavir		Placebo*
	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml a HBeAg sérokonverzia <sup>a</sup>	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg sérokonverzia <sup>a</sup>	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALT normalizácia <sup>a</sup>	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>			
Východisková HBV DNA < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Východisková HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

<sup>a</sup>NC = F (neukončili liečbu = liečba zlyhala)

\* Pacienti randomizovaní na placebo, ktorí nemali HBe- sérokonverziu do 48. týždni prešli do otvorenej štúdie s entekavirom počas druhého roku štúdie; z tohto dôvodu sú dostupné randomizované porovnávacie údaje iba do 48. týždňa.

Hodnotenie rezistencie u detí sa zakladá na údajoch od pediatrických pacientov s HBeAg-pozitívnou chronickou infekciou HBV predtým neliečených nukleozidmi z dvoch klinických skúšaní (028 a 189). Dve skúšania poskytujú údaje o rezistencii u 183 liečených pacientoch a sledovaných v 1. roku a 180 liečených pacientoch a sledovaných v 2. roku. Hodnotenia genotypu sa vykonali pre všetkých pacientov s dostupnými vzorkami, ktorí mali virologický prienik do 96. týždňa alebo HBV DNA  $\geq 50$  IU/ml v 48. týždni alebo v 96. týždni. Počas 2. roku bola detegovaná genotypová rezistencia na ETV u 2 pacientov (1,1 % kumulatívna pravdepodobnosť rezistencie počas 2. roku).

**Klinická rezistencia u dospelých:** pacienti najprv liečení entekavirom v dávke 0,5 mg (bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi) alebo v dávke 1,0 mg (refraktérni na lamivudín) a s výsledkom PCR liečby HBV DNA v 24. alebo po 24. týždni boli monitorovaní na rezistenciu. Počas týždňa 240 v štúdiách bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi bola genotypová evidencia ETVr substitúcií na rtT184, rtS202 a rtM250 identifikovaná u 3 pacientov liečených entekavirom, 2 z nich mali skúsenosť virologického prieniku (pozri tabuľku). Tieto substitúcie sa zistili iba za prítomnosti LVDr substitúcií (rtM204V a rtL180M).

Rozvinutá genotypová rezistencia na entekavir počas 5. roka, Štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 <sup>a</sup>	Rok 4 <sup>a</sup>	Rok 5 <sup>a</sup>
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pacienti počas špecifického roka s:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulatívna pravdepodobnosť:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

<sup>a</sup> Výsledky odrážajú použitie 1-mg dávky entekaviru u 147 zo 149 pacientov v Roku 3 a všetkých pacientov v Roku 4 a 5 a kombinovanej liečby entekavir-lamivudínom (následne po dlhodobej liečbe entekavirom) s mediánom 20 týždňov u 130 zo 149 pacientov v Roku 3 a 1 týždeň pre 1 zo 121 pacientov v Roku 4 prechádzajúcich z jednej štúdie do druhej (rollover study).

<sup>b</sup> Zahŕňa pacientov s najmenej jednou terapiou HBV DNA merateľnou prostredníctvom PCR v alebo po 24 týždňoch počas týždňa 58 (Rok 1), po 58 týždňoch počas týždňa 102 (Rok 2) po 102 týždňoch počas týždňa 156 (Rok 3) po 156 týždňoch počas týždňa 204 (Rok 4) alebo po 204 týždňoch počas týždňa 252 (Rok 5).

<sup>c</sup> Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  zvýšenie nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA potvrdené postupnými meraniami s PCR alebo na konci časového rozpätia.

ETVr substitúcie (okrem LVDr substitúcií rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) sa zistili na základných izolátoch u 10/187 (5 %) pacientov refraktérnych na lamivudín liečených entekavirom a monitorovaných na rezistenciu naznačujúc tak, že predošlá liečba lamivudínom môže selektovať tieto rezistentné substitúcie a zistiť ich nízky výskyt pred liečbou entekavirom. Počas 240 týždňa mali 3 z 10 pacientov spontánny virologický prienik ( $\geq 1 \log_{10}$  zvýšenie nad najnižšiu hodnotu). Rozvinutá rezistencia na entekavir v lamivudín refraktérnych štúdiách počas 240 týždňa je zhrnutá v tabuľke.



Genotypová rezistencia na entekavir počas 5. roka, Lamivudín refraktérne štúdie					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 <sup>a</sup>	Rok 4 <sup>a</sup>	Rok 5 <sup>a</sup>
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pacienti počas špecifického roka s:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Kumulatívna pravdepodobnosť:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	1,1 % <sup>e</sup>	10,7 % <sup>e</sup>	27 % <sup>e</sup>	41,3 % <sup>e</sup>	43,6 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Výsledky odrážajú použitie kombinovanej liečby entekavir-lamivudínom (následne po dlhodobej liečbe enetekavirom) s mediánom 13 týždňov u 48 z 80 pacientov v Roku 3, mediánom 38 týždňov pre 10 z 52 pacientov v Roku 4 a 16 týždňov pre 1 z 33 pacientov v Roku 5 prechádzajúcich z jednej štúdie do druhej (rollover study).

<sup>b</sup> Zahŕňa pacientov s najmenej jednou terapiou HBV DNA merateľnou prostredníctvom PCR v alebo po 24 týždňoch počas týždňa 58 (Rok 1), po 58 týždňoch počas týždňa 102 (Rok 2) alebo po 102 týždňoch počas týždňa 156 (Rok 3), po 156 týždňoch počas týždňa 204 (Rok 4) alebo po 204 týždňoch počas týždňa 252 (Rok 5).

<sup>c</sup> Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  zvýšenie nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA potvrdené postupnými meraniami s PCR alebo na konci časového rozpätia

<sup>e</sup> Existujúca ETVr v ktoromkoľvek roku; virologický prienik v špecifickom roku.

U lamivudín refraktérnych pacientov s HBV DNA  $<10^7 \log_{10}$  kópií/ml, 64 % (9/14) sa dosiahla HBV DNA  $<300$  kópií/ml v týždni 48. Títo 14 pacienti mali nižší pomer genotypovej rezistencie na entekavir (kumulatívna pravdepodobnosť 18,8 % počas 5 rokov sledovania) ako celková populácia štúdie (pozri tabuľku). Taktiež pacienti refraktérni na lamivudín, ktorí dosiahli HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  kópií/ml prostredníctvom PCR v týždni 24 mali nižší pomer ako tí, čo ho nedosiahli (5 ročná kumulatívna pravdepodobnosť 17,6 % [n = 50] oproti 60,5 % [n = 135], v uvedenom poradí).

*Integrovaná analýza klinických štúdií 2. a 3. fázy:* Zo 17 klinických štúdií 2. a 3 fázy sa v integrovanej analýze údajov rezistencie na entekavir po schválení registrácie detegovala počas liečby entekavirom náhla rezistencia na entekavir súvisiaca so substitúciou rtA181C u 5 z 1 461 jedincov. Táto substitúcia bola detegovaná iba v prítomnosti rezistencie na lamivudín súvisiacej so substitúciami rtL180M plus rtM204V.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Absorpcia:* entekavir sa rýchlo vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 0,5 až 1,5 hodine. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Na základe vylučovania nezmeneného liečiva močom bola biologická dostupnosť odhadnutá na najmenej 70 %. Po opakovaných dávkach v rozsahu od 0,1 – 1 mg dochádza k vzostupu hodnôt  $C_{max}$  a AUC úmerných podanej dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 10 dňoch po dávke podávanej jedenkrát denne s  $\approx 2$ -násobnou kumuláciou. V rovnovážnom stave je hodnota  $C_{max}$  4,2 ng/ml a  $C_{min}$  0,3 ng/ml pre dávku 0,5 mg a hodnota  $C_{max}$  8,2 ng/ml a  $C_{min}$  0,5 ng/ml pre dávku 1 mg. U zdravých jedincov bola forma tabliet a perorálneho roztoku bioekvivalentná; z tohto dôvodu sa obe formy môžu používať zameniteľne.

Podanie 0,5 mg entekaviru so štandardným jedlom s vysokým obsahom tuku (945 kcal, 54,6 g tuku) alebo s jedlom s nízkym obsahom tuku (379 kcal, 8,2 g tuku) viedlo k minimálnemu predĺženiu absorpcie (1 – 1,5 hodiny po jedle oproti 0,75 hodiny nalačno), k poklesu  $C_{max}$  o 44 – 46 % a poklesu

AUC o 18 – 20 %. Nižšie hodnoty  $C_{max}$  a AUC po užití s jedlom sa nepovažujú za klinicky významné u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ale mohli by ovplyvniť účinnosť u pacientov refraktérnych na lamivudín (pozri časť 4.2).

*Distribúcia:* odhadovaný distribučný objem entekaviru presahuje celkový objem vody v tele. Väzba na ľudské sérové proteíny *in vitro* je  $\approx 13\%$ .

*Biotransformácia:* entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmového systému CYP450. Po podaní entekaviru značeného  $^{14}C$  neboli pozorované žiadne oxidačné ani acetylované metabolity a boli pozorované malé množstvá metabolitov II. fázy - glukuronidových a sulfátových konjugátov.

*Eliminácia:* entekavir je vylučovaný hlavne obličkami, pričom v moči sa v rovnovážnom stave zistilo nezmenené liečivo v množstve približne 75 % dávky. Renálny klírens je nezávislý od dávky a je v rozsahu 360 až 471 ml/min, čo svedčí o tom, že entekavir podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Po dosiahnutí maximálnych hladín dochádza k biexponenciálnemu poklesu plazmatických hladín s konečným eliminačným polčasom  $\approx 128 - 149$  hodín. Pozorovaný index kumulácie liečiva je  $\approx 2$ -násobný pri dávke podávanej jedenkrát denne, čo svedčí o efektívnom kumulačnom polčase približne 24 hodín.

*Porucha funkcie pečene:* farmakokinetické parametre u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene boli podobné parametrom u pacientov s normálnou funkciou pečene.

*Porucha funkcie obličiek:* klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu. 4-hodinová hemodialýza odstránila  $\approx 13\%$  dávky a 0,3 % boli odstránené CAPD. Farmakokinetika entekaviru po jednorazovej 1 mg dávke u pacientov (bez chronickej infekcie vírusom hepatitídy B) je uvedená nižšie v tabuľke:

	Bazálny klírens kreatinínu (ml/min)					
	Bez poruchy > 80 (n = 6)	Ľahká porucha > 50; ≤ 80 (n = 6)	Stredne ťažká porucha 30 – 50 (n = 6)	Ťažká porucha 20-< 30 (n = 6)	Ťažká porucha liečená hemodialýzou (n = 6)	Ťažká porucha liečená CAPD (n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC <sub>(0-T)</sub> (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

*Po transplantácii pečene:* expozícia entekaviru u príjemcov transplantátu pečene infikovaných HBV na stabilnej dávke cyklosporínu A alebo takrolimu (n = 9) bola  $\approx 2$ -násobkom expozície u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene. U pacientov po transplantácii pečene zmenená funkcia pečene prispela k zvýšeniu expozície entekaviru (pozri časť 4.4).

*Pohlavie:* hodnota AUC bola o 14 % vyššia u žien ako u mužov, kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave v zmysle rozdielov v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti nebol medzi mužmi a ženami žiadny rozdiel v expozícii.

*Staršie osoby:* vplyv veku na farmakokinetiku entekaviru bol hodnotený porovnaním starších jedincov vo vekovom rozmedzí 65 – 83 rokov (priemerný vek žien 69 rokov, mužov 74 rokov) s mladými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 – 40 rokov (priemerný vek žien 29 rokov, mužov 25 rokov). Hodnota AUC bola o 29 % vyššia u starších jedincov ako u mladých jedincov, hlavne kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave vzhľadom na rozdiel v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti bola hodnota AUC u starších jedincov o 12,5 % vyššia ako u mladých jedincov. Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca pacientov vo vekovom rozmedzí 16 – 75 rokov neidentifikovala vek ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru.

*Rasa:* populačná farmakokinetická analýza neidentifikovala rasu ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru. Závery je však možné urobiť len pre bielu a ázijskú rasu, pretože bolo príliš málo jedincov iných rás.

*Pediatrická populácia:* farmakokinetika rovnovážneho stavu entekaviru sa hodnotila (štúdia 028) u 24 HBeAg pozitívnych pediatrických jedincov vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene predtým neliečených nukleozidmi. Expozícia entekaviru v skupine jedincov predtým neliečených nukleozidmi, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky entekaviru 0,015 mg/kg až maximálnu dávku 0,5 mg bola podobná expozícii, ktorá sa dosiahla u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky 0,5 mg. C<sub>max</sub>, AUC(0-24) a C<sub>min</sub> u týchto jedincov bola 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml a 0,28 ng/ml, v uvedenom poradí.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u psov bol pozorovaný reverzibilný perivaskulárny zápal v centrálnom nervovom systéme, pre ktorý neúčinné dávky zodpovedali expozíciám 19- a 10-násobne vyšším ako sú expozície u ľudí (pri dávke 0,5 mg a 1 mg). Toto zistenie nebolo pozorované v štúdiách s opakovaným podávaním u ďalších živočíšnych druhov, vrátane opíc, ktorým bol entekavir podávaný denne po dobu 1 roka pri expozíciách  $\geq$  100-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí.

V reprodukčných toxikologických štúdiách, v ktorých bol zvieratám podávaný entekavir po dobu až 4 týždňov, neboli pozorované žiadne dôkazy o poruche fertility u samcov ani u samíc potkanov pri vysokých expozíciách. Zmeny semenníkov (degenerácia semenných kanálikov) boli zjavné v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u hlodavcov a psov pri expozíciách  $\geq$  26-násobne vyšších ako expozície u ľudí. V 1-ročnej štúdii u opíc neboli zjavné žiadne zmeny semenníkov.

U gravidných potkanov a králikov, ktorým bol podávaný entekavir, neboli pri expozíciách  $\geq$  21-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí pozorované žiadne toxické účinky na embryo ani na matku. U potkanov boli pozorované toxické účinky na matku, embryonálny a fetálny vývoj (resorpcie), nižšia telesná hmotnosť plodu, malformácie chvostu a chrbtice, znížená osifikácia (stavcov, segmentov hrudnej kosti a článkov prstov) a nadpočetné driekové stavce a rebrá pozorované pri vysokých expozíciách. U králikov boli pri vysokých expozíciách pozorované toxické účinky na vývoj embrya a plodu (resorpcie), znížená osifikácia (jazytky) a zvýšený výskyt 13. rebra. V štúdiách perinatálneho a postnatálneho obdobia u potkanov neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na mláďatá. V osobitnej štúdii, v ktorej bol entekavir podávaný gravidným potkanom počas laktácie v dávke 10 mg/kg, bola preukázaná fetálna expozícia entekaviru aj vylučovanie entekaviru do mlieka. U juvenilných potkanov, ktorým sa podával entekavir od 4. do 80. dňa po narodení, sa zaznamenala mierne znížená reakcia na akustické vyplašenie počas obdobia zotavovania sa (110. až 114. deň po narodení), no nie počas obdobia podávania pri hodnotách AUC  $\geq$  92-násobok tých, ktoré sú u ľudí pri dávke 0,5 mg alebo pri ekvivalentnej pediatrickej dávke. Vzhľadom na rozsah expozície sa tento nález považuje za nález nepravdepodobného klinického významu.

V Amesovom teste mikrobiálnej mutagenity, v teste génových mutácií v bunkách cicavcov a v teste bunkových transformácií v embryonálnych bunkách sýrskeho škrečka neboli pozorované žiadne dôkazy o genotoxicite. Mikronukleový test a DNA reparačný test boli tiež negatívne. Entekavir mal

klastogénny účinok v kultúrach ľudských lymfocytov pri koncentráciách značne vyšších ako sú koncentrácie dosiahnuté pri klinickom používaní.

Dvojročné štúdie karcinogenity: u samcov myši bol pozorovaný zvýšený výskyt tumorov pľúc pri expozíciách  $\geq 4$ -násobne (pri 0,5 mg) a  $\geq 2$ -násobne (pri 1 mg) vyšších ako sú expozície u ľudí. Rozvoju tumorov predchádzala proliferácia pneumocytov v pľúcach, ktorá nebola pozorovaná u potkanov, psov ani opíc, čo naznačuje, že kľúčová udalosť pri rozvoji tumorov pľúc pozorovaná u myši bola pravdepodobne špecifická pre tento živočíšny druh. Zvýšený výskyt iných tumorov zahŕňajúcich gliómy mozgu u samcov a samíc potkanov, karcinómy pečene u samcov myši, benígne vaskulárne tumory u samíc myši a adenómy a karcinómy pečene u samíc potkanov boli pozorované len pri vysokých celoživotných expozíciách. Nebolo však možné presne stanoviť neúčinnú dávku. Predikčná hodnota týchto zistení pre ľudí nie je známa. Klinické údaje, pozri časť 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety:

Krospovidón

Monohydrát laktózy

Stearát horečnatý

Mikrokryštalická celulóza

Povidón

Obal tablety:

Oxid titaničitý

Hypromelóza

Makrogol 400

Polysorbát 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety:

Krospovidón

Monohydrát laktózy

Stearát horečnatý

Mikrokryštalická celulóza

Povidón

Obal tablety:

Oxid titaničitý

Hypromelóza

Makrogol 400

Červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

*Blistre:*

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

*Fľaše:*

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľa obsahuje buď:

- 30 x 1 filmom obalená tableta; 3 blistre s 10 x 1 filmom obalená tableta, každá z tabliet je v Alu/Alu perforovanom jednodávkovom blistri alebo
- 90 x 1 filmom obalená tableta; 9 blistrov s 10 x 1 filmom obalená tableta, každá z tabliet je v Alu/Alu perforovanom jednodávkovom blistri

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúca 30 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety

*Blistre:* EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

*Fľaša:* EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg filmom obalené tablety

*Blistre:* EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

*Fľaša:* EU/1/06/343/002

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júna 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Baraclude 0,05 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 0,05 mg entekaviru (vo forme monohydrátu).

### Pomocné látky so známym účinkom

380 mg maltitolu/ml

1,5 mg metylhydroxybenzoátu/ml

0,18 mg propylhydroxybenzoátu/ml

0,3 mg sodíka/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry, bezfarebný až slabožltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Baraclude je indikovaný na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) (pozri časť 5.1) u dospelých:

- s kompenzovaným ochorením pečene s dôkazmi o aktívnej vírusovej replikácii, trvale zvýšených sérových hladinách alanínaminotransferázy (ALT) a histologickými dôkazmi o aktívnom zápale a/alebo fibróze pečene.
- s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.4)

Pri kompenzovanom aj dekompenzovanom ochorení pečene sa táto indikácia zakladá na údajoch z klinických štúdií u pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi s HBeAg pozitívnou a HBeAg negatívnou infekciou HBV. S ohľadom na pacientov s hepatitídou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

Baraclude je indikovaný aj na liečbu chronickej infekcie HBV u pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene, ktorí majú dokázanú aktívnu vírusovú replikáciu a trvalo zvýšené sérové hladiny ALT alebo histologicky dokázaný stredne závažný až závažný zápal a/alebo fibrózu. S ohľadom na rozhodnutie začatia liečby u pediatrických pacientov, pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou chronickej hepatitídy B.

Po každej dennej dávke sa odporúča dávkovaciú lyžicu opláchnuť vodou.

### Dávkovanie

*Kompenzované ochorenie pečene*

*Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi:* odporúčaná dávka u dospelých je 0,5 mg jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla.

*Pacienti refraktérni na lamivudín* (t.j. s dôkazmi o virémii počas liečby lamivudínom, alebo s prítomnosťou typických mutácií spôsobujúcich rezistenciu na lamivudín [LVDr]) (pozri časti 4.4 a 5.1): odporúčaná dávka u dospelých je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa má užívať na prázdny žalúdok (viac ako 2 hodiny pred a viac ako 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). V prítomnosti mutácií LVDr sa má prednostne zväžiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom (pozri časť 4.4).

#### *Dekompenzované ochorenie pečene*

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene je 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa musí užiť na prázdny žalúdok (najmenej 2 hodiny pred jedlom a najmenej 2 hodiny po jedle) (pozri časť 5.2). U pacientov s hepatítidou B refraktérnou na lamivudín, pozri časti 4.4 a 5.1.

#### *Trvanie liečby*

Optimálne trvanie liečby nie je známe. Môže sa zväžiť prerušenie liečby nasledujúcim spôsobom:

- U HBeAg pozitívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do 12 mesiacov po dosiahnutí sérokonverzie HBe (strata HBeAg a HBV DNA spolu s detekciou anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra, medzi ktorými je najmenej 3 – 6 mesačný interval) alebo do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych dospelých pacientov sa liečba má podávať aspoň do sérokonverzie HBs alebo do zistenia straty účinnosti. Pri dlhodobej liečbe trvajúcej viac ako 2 roky sa odporúča pravidelné prehodnotenie, aby sa potvrdilo, že pokračovanie zvolenej liečby je pre pacienta naďalej vhodné.

U pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene alebo cirhózou sa prerušenie liečby neodporúča.

*Staršie osoby:* nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom k veku. Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek pacienta (pozri odporúčané dávkovanie pri poruche funkcie obličiek a časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Rozhodnutie liečiť pediatrických pacientov sa má zakladať na dôkladnom zohľadnení potrieb individuálneho pacienta a má zohľadňovať súčasné postupy liečby v pediatrii vrátane hodnotenia základných histologických informácií. Prínosy dlhodobej virologickej supresie pri pokračovaní v liečbe sa musia zväžiť voči riziku dlhodobej liečby vrátane vzniku rezistentného vírusu hepatitídy B.

Pred liečbou pediatrických pacientov s kompenzovaným ochorením pečene musí byť sérová ALT trvalo zvýšená počas minimálne 6 mesiacov z dôvodu HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B; a počas minimálne 12 mesiacov u pacientov s HBeAg negatívnym ochorením.

Odporúčaná dávka jedenkrát denne u pediatrických pacientov vážiacich minimálne 10 kg je uvedená nižšie v tabuľke. Pacientom možno podávať dávku s jedlom alebo bez jedla. Perorálny roztok sa má používať u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou než 32,6 kg. Pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou minimálne 32,6 kg, sa má podávať 10 ml (0,5 mg) perorálneho roztoku alebo jedna 0,5 mg tableta jedenkrát denne.

<b>Dávkovanie pre pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku 2 až &lt; 18 rokov</b>	
<b>Telesná hmotnosť<sup>a</sup></b>	<b>Odporúčaná dávka perorálneho roztoku jedenkrát denne<sup>b</sup></b>
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml



14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Minimálne 32,6 kg <sup>b</sup>	10,0 ml

<sup>a</sup> Telesná hmotnosť sa má zaokrúhliť na najbližšiu desatinu kg.

<sup>b</sup> Deti s telesnou hmotnosťou minimálne 32,6 kg majú dostať 10,0 ml (0,5 mg) perorálneho roztoku alebo jednu 0,5 mg tabletu jedenkrát denne.

#### *Dĺžka liečby u pediatrických pacientov*

Optimálna dĺžka liečby nie je známa. V súlade so súčasnými postupmi v pediatrickej praxi možno zvážiť prerušenie liečby podľa nasledovného:

- U HBeAg pozitívnych pediatrických pacientov sa má liečba podávať minimálne 12 mesiacov po dosiahnutí nedetekovateľnej HBV DNA a do sérokonverzie HBeAg (strata HBeAg a detekcia anti-HBe v dvoch po sebe odobratých vzorkách séra s minimálne 3 – 6 mesačným intervalom) alebo do sérokonverzie HBs alebo do straty účinnosti. Hladiny sérovej ALT a HBV DNA sa majú po prerušení liečby pravidelne sledovať (pozri časť 4.4).
- U HBeAg negatívnych pediatrických pacientov sa má liečba podávať do sérokonverzie HBs alebo do preukázania straty účinnosti.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa neskúmala.

*Pohlavie a rasa:* nie je potrebná žiadna úprava dávky vzhľadom na pohlavie alebo rasu.

*Porucha funkcie obličiek:* klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu (pozri časť 5.2). U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, vrátane pacientov na hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD), sa odporúča úprava dávky. Odporúča sa redukcia dennej dávky Baraclude perorálneho roztoku ako je uvedené v tabuľke. Alternatívne, ak nie je perorálny roztok dostupný, môže sa dávka prispôsobiť zvýšením dávkovacieho intervalu tak, ako je uvedené v tabuľke. Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie Baraclude	
	Pacienti bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi	Pacienti refraktérni na lamivudín alebo s dekompenzovaným ochorením pečene
≥ 50	0,5 mg jedenkrát denne	1 mg jedenkrát denne
30 – 49	0,25 mg jedenkrát denne alebo 0,5 mg každých 48 hodín	0,5 mg jedenkrát denne
10 – 29	0,15 mg jedenkrát denne alebo 0,5 mg každých 72 hodín	0,3 mg jedenkrát denne alebo 0,5 mg každých 48 hodín
< 10 Hemodialýza alebo CAPD**	0,05 mg jedenkrát denne alebo 0,5 mg každých 5 – 7 dní	0,1 mg jedenkrát denne alebo 0,5 mg každých 72 hodín

\*\*v dňoch hemodialýzy podajte entekavir po hemodialýze.

*Porucha funkcie pečene:* u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### Spôsob podávania

Baraclude sa má užívať perorálne.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

*Porucha funkcie obličiek:* pre pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Navrhovaná úprava dávky je založená na extrapolácii limitovaných údajov a ich bezpečnosť a účinnosť nebola klinicky hodnotená. Preto sa má virologická odpoveď starostlivo monitorovať.

*Exacerbácie hepatitídy:* spontánne exacerbácie chronickej hepatitídy B sú relatívne časté a sú charakterizované prechodnými zvýšeniami sérovej ALT. Po začatí antivírusovej liečby sa môže u niektorých pacientov sérová ALT zvýšiť, zatiaľ čo sérové hladiny HBV DNA klesajú (pozri časť 4.8). U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu exacerbácií počas liečby 4 - 5 týždňov. U pacientov s kompenzovaným ochorením pečene tieto zvýšenia sérovej ALT zvyčajne nie sú sprevádzané zvýšením koncentrácií bilirubínu v sére alebo dekompenzáciou pečene. Pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo s cirhózou môžu byť vystavení vyššiemu riziku dekompenzácie pečene po exacerbácii hepatitídy a preto musia byť počas liečby pozorne sledovaní.

Akútna exacerbácia hepatitídy bola hlásená aj u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B (pozri časť 4.2). Exacerbácie po liečbe sú zvyčajne spojené s vzostupom HBV DNA a zdá sa, že väčšina z nich spontánne vymizne. Boli však hlásené ťažké exacerbácie, zahŕňajúce fatálne prípady.

U pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ktorí boli liečení entekavirom, bol stredný čas do nástupu exacerbácií po liečbe 23 – 24 týždňov a väčšinou boli hlásené u HBeAg negatívnych pacientov (pozri časť 4.8). Minimálne po dobu 6 mesiacov po prerušení liečby hepatitídy B má byť funkcia pečene sledovaná v pravidelných intervaloch pomocou klinických a laboratórnych vyšetrení. V prípade potreby sa môže zvažovať opätovné začatie liečby hepatitídy B.

*Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene:* u pacientov dekompenzovaným ochorením pečene, najmä u tých s ochorením podľa Child-Pugh-Turcotte (CPT) stupňa C, bol v porovnaní s pacientmi s kompenzovanou funkciou pečene pozorovaný vyšší výskyt závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (bez ohľadu na kauzalitu). Taktiež pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene môžu byť vo vyššom riziku pre laktátovú acidózu a pre špecifické renálne nežiaduce účinky ako je hepatorenálny syndróm. V tejto populácii pacientov sa preto majú starostlivo sledovať klinické a laboratórne parametre (pozri tiež časť 4.8 a 5.1).

*Laktátová acidóza a ťažká hepatomegália so steatózou:* pri použití nukleozidových analógov boli hlásené prípady laktátovej acidózy (pri absencii hypoxémie), niekedy fatálnej, zvyčajne súvisiacej s ťažkou hepatomegáliou a steatózou pečene. Keďže entekavir je nukleozidový analóg, toto riziko nie je možné vylúčiť. Liečba nukleozidovými analógmi musí byť prerušená, keď sa objavia rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz, progresívna hepatomegália alebo metabolická/laktátová acidóza neznámej etiológie. Benígne digestívne symptómy, ako sú nauzea, vracanie a bolesť brucha, môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Ťažké prípady, niekedy s fatálnym koncom, boli spojené s pankreatitídou, zlyhaním pečene/steatózou pečene, zlyhaním obličiek a vyššími hladinami sérového laktátu. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obézny ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene. Títo pacienti musia byť starostlivo sledovaní.

Lekári sa musia ubezpečiť, že zmeny ALT sú spojené so zlepšením ostatných laboratórnych ukazovateľov chronickej hepatitídy B, aby rozlíšili zvýšenie aminotransferáz v dôsledku odpovede na liečbu od zvýšenia potenciálne súvisiaceho s laktátovou acidózou.

*Rezistencia a špeciálne opatrenia pre pacientov refraktérnych na lamivudín:* mutácie HBV polymerázy, ktorá kóduje lamivudín rezistentné substitúcie, môžu vyústiť do následného objavenia sa sekundárnych substitúcií, vrátane tých, ktoré sú spojené s rezistenciou na entekavir (ETVr). U malého percenta pacientov refraktérnych na lamivudín boli ETVr substitúcie na reziduách rT184, rS202 alebo rM250. Pacienti s HBV rezistentnou na lamivudín majú vyššie riziko rozvoja následnej rezistencie na entekavir ako pacienti bez rezistencie na lamivudín. Kumulatívna pravdepodobnosť rozvinutej genotypovej rezistencie po 1. 2. 3. 4. a 5. roku liečby v štúdiách refraktérnych na lamivudín bola 6 %, 15 %, 36 %, 47 % a 51 %. V populácii refraktérnej na lamivudín sa virologická odpoveď musí často sledovať a majú sa vykonávať odpovedajúce testy na rezistenciu. U pacientov so suboptimálnou virologickou odpoveďou po 24 týždňoch liečby entekavirom sa má zvážiť modifikovaná liečba (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri začatí liečby pacientov s potvrdenou HBV rezistentnou na lamivudín v anamnéze sa má prednostne zvážiť použitie kombinácie entekaviru s druhou antivírusovou látkou (ktorá sa nepodieľa na skríženej rezistencii s lamivudínom ani s entekavirom) pred monoterapiou entekavirom.

Existujúca HBV rezistentná na lamivudín sa spája so zvyšujúcim rizikom následnej rezistencie na entekavir bez ohľadu na stupeň ochorenia pečene; u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene môže byť virologický prienik spojený so závažnými klinickými komplikáciami základného ochorenia pečene. Preto, u pacientov s oboma ochoreniami, dekompenzovaným ochorením pečene aj s HBV rezistentným na lamivudín, sa má prednostne zvážiť kombinácia entekaviru s inou antivírusovou látkou (bez skríženej rezistencie buď na lamivudín alebo na entekavir) pred monoterapiou entekavirom.

*Pediatrická populácia:* U pediatrických pacientov s východiskovými hodnotami HBV DNA  $\geq 8,0 \log_{10}$  IU/ml sa pozorovala nižšia miera virologickej odpovede (HBV DNA  $< 50$  IU/ml) (pozri časť 5.1). Entekavir sa má u týchto pacientov používať iba, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko u dieťaťa (napr. rezistencia). Keďže u niektorých pediatrických pacientov môže byť potrebná dlhodobá či dokonca celoživotná liečba chronickej aktívnej hepatitídy B, má sa zohľadniť vplyv entekaviru na budúce možnosti liečby.

*Príjemcovia transplantátu pečene:* u príjemcov transplantátu pečene užívajúcich cyklosporín alebo takrolimus má byť pred a počas liečby entekavirom pozorne zhodnotená funkcia obličiek (pozri časť 5.2).

*Súbežná infekcia vírusom hepatitídy C alebo D:* neexistujú údaje o účinnosti entekaviru u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C alebo D.

*Pacienti súbežne infikovaní vírusom humánnej imunodeficiencie (HIV)/HBV neužívajúci súbežnú antiretrovírusovú terapiu:* entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a nesúbežne užívajúcich účinnú HIV liečbu. Výskyt HIV rezistencie sa pozoroval, keď sa entekavir používal na liečbu chronickej hepatitídy B u pacientov s HIV infekciou neužívajúcich vysoko aktívnu antiretrovírusovú terapiu (HAART) (pozri časť 5.1). Preto sa liečba entekavirom nemá používať u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí neužívajú HAART. Entekavir nebol skúmaný ako terapia pre HIV infekciu a preto sa neodporúča pre toto použitie.

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú antiretrovírusovú liečbu:* entekavir sa skúmal u 68 dospelých súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich lamivudín zahrnutý do HAART režimu (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné údaje o účinnosti entekaviru u HBeAg negatívnych pacientov súbežne infikovaných vírusom HIV. K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch súbežne infikovaných vírusom HIV, ktorí majú nízky počet CD4 buniek (< 200 buniek/mm<sup>3</sup>).

*Všeobecne:* pacienti majú byť oboznámení s tým, že nebolo dokázané, že liečba entekavirom znižuje riziko prenosu HBV a preto je potrebné naďalej dodržiavať príslušné preventívne opatrenia.

*Maltitol:* Baraclude perorálny roztok obsahuje maltitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek. Baraclude tablety neobsahujú maltitol a môžu ich užívať pacienti s intoleranciou fruktózy.

*Parabény (parahydroxybenzoáty):* Baraclude perorálny roztok obsahuje konzervačné látky metylparabén a propylparabén, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (pravdepodobne oneskorené).

*Sodík:* Každý ml tohto lieku obsahuje 0,015 mmol (alebo 0,3 mg) sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na to, že entekavir sa vylučuje prevažne obličkami (pozri časť 5.2), súbežné podávanie s liekmi, ktoré znižujú funkciu obličiek alebo súperia o aktívnu tubulárnu sekréciu, môže zvýšiť sérové koncentrácie niektorého lieku. S výnimkou lamivudínu, adefovir dipivoxilu a tenofovir-dizoproxilfumarátu nebol hodnotený vplyv súbežného podávania entekaviru s liekmi, ktoré sú vylučované obličkami, alebo ktoré ovplyvňujú funkciu obličiek. Pri súbežnom podávaní entekaviru s takýmito liekmi majú byť pacienti pozorne sledovaní kvôli nežiaducim reakciám.

Medzi entekavirom a lamivudínom, adefovirom alebo tenofovirom neboli pozorované žiadne farmakokinetické interakcie.

Entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450) (pozri časť 5.2). Preto, výskyt liekových interakcií entekaviru sprostredkovaný CYP450 nie je pravdepodobný.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

*Ženy vo fertilnom veku:* vzhľadom na to, že nie sú známe potenciálne riziká pre vyvíjajúci sa plod, ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu.

*Gravidita:* nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití entekaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Baraclude má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Neexistujú údaje o vplyve entekaviru na prenos HBV z matky na novorodenca. Z tohto dôvodu sa majú použiť príslušné intervencie na prevenciu neonatálnej infekcie HBV.

*Dojčenie:* nie je známe, či sa entekavir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie entekaviru do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Riziko pre dojčatá nie možné vylúčiť. Dojčenie sa má počas liečby s Baraclude ukončiť.

*Fertilita:* toxikologické štúdie na zvieratách, ktorým bol podávaný entekavir, neposkytli žiadny dôkaz poruchy fertility (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat, únava a somnolencia sú časté vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### a. Prehľad bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene, najčastejšími nežiaducimi reakciami akejkoľvek závažnosti s prinajmenšom možným vzťahom k entekaviru, boli bolesť hlavy (9 %), únava (6 %), závrat (4 %) a nauzea (3 %). Tiež bola hlásená exacerbácia hepatitídy počas a po ukončení liečby entekavirom (pozri časť 4.4 a c. *Opis vybraných nežiaducich reakcií*).

##### b. Zoznam nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky

Hodnotenie nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z postmarketingového sledovania a štyroch klinických štúdiách, v ktorých 1720 pacientov s chronickou infekciou hepatitídy B a kompenzovaným ochorením pečene dostávalo dvojito zaslepenú liečbu entekavirom (n = 862) alebo lamivudínom (n = 858) až po dobu 107 týždňov (pozri časť 5.1). V týchto štúdiách boli profily bezpečnosti, vrátane laboratórnych abnormalít, porovnateľné pre entekavir 0,5 mg denne (679 HBeAg pozitívnych alebo negatívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi liečených v mediáne 53 týždňov), entekavir 1 mg denne (183 pacientov refraktérnych na lamivudín liečených v mediáne 69 týždňov) a lamivudín.

Nežiaduce reakcie pokladané za prinajmenšom možno súvisiace s liečbou entekavirom sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencia je definovaná ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $1/1\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<i>Poruchy imunitného systému:</i>	zriedkavé: anafylaktoidná reakcia
<i>Psychické poruchy:</i>	časté: nespavosť
<i>Poruchy nervového systému:</i>	časté: bolesť hlavy, závrat, somnolencia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	časté: vracanie, hnačka, nauzea, dyspepsia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	časté: zvýšenie hladín transamináz
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	menej časté: vyrážka, alopecia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	časté: únava

Boli hlásené prípady laktátovej acidózy, často spojené s dekompenzáciou pečene, inými vážnymi medicínskymi okolnosťami alebo liekovými expozíciami (pozri časť 4.4).

Liečba po 48 týždňoch: pokračujúca liečba entekavirom po strednú dĺžku trvania 96 týždňov neodhalila žiadne nové bezpečnostné signály.

#### *c. Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Abnormality laboratórných testov: V klinických štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, 5 % mali zvýšenia ALT > 3-násobok bazálnych hodnôt a < 1 % malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok hornej hranice normálu (Upper Limit of Normal, ULN) a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 1 % pacientov, hladiny amylázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 2 %, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 11 % a krvné doštičky < 50 000/mm<sup>3</sup> u < 1 %.

V klinických štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, 4 % mali zvýšenia ALT > 3-násobok bazálnych hodnôt a < 1 % malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny amylázy > 3-násobok bazálnych hodnôt sa vyskytli u 2 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 18 % a krvné doštičky < 50 000/mm<sup>3</sup> u < 1 %.

Exacerbácie počas liečby: v štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 4 % pacientov liečených lamivudínom. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín sa zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt vyskytli počas liečby u 2 % pacientov liečených entekavirom oproti 11 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bol stredný čas do nástupu zvýšenia ALT počas liečby 4 – 5 týždňov, zvyčajne ustúpili s pokračujúcou liečbou a vo väčšine prípadov boli spojené s  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  znížením vo vírusovej záťaži, ktoré predchádzalo alebo sa vyskytovalo súbežne so zvýšením ALT. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Exacerbácie po prerušení liečby: u pacientov, ktorí prerušili liečbu hepatitídy B, vrátane liečby entekavirom, boli hlásené akútne exacerbácie hepatitídy (pozri časť 4.4). V štúdiách u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT (> 10-násobok ULN a > 2-násobok referenčnej hodnoty [minimálna bazálna hodnota alebo posledné meranie na konci dávkovacieho intervalu]) u 6 % pacientov liečených entekavirom a u 10 % pacientov liečených lamivudínom. U pacientov liečených entekavirom bez predošlej liečby nukleozidmi bol stredný čas do nástupu zvýšenia ALT 23 - 24 týždňov a 86 % (24/28) zvýšenia ALT sa vyskytlo u HBeAg negatívnych pacientov. V štúdiách u pacientov refraktérnych na lamivudín, v ktorých boli sledované len obmedzené počty pacientov, sa počas sledovania po liečbe vyskytli zvýšenia ALT u 11 % pacientov liečených entekavirom a nevyskytli sa u pacientov liečených lamivudínom.

V klinických štúdiách bola liečba entekavirom prerušená, keď pacienti dosiahli vopred špecifikovanú odpoveď. Ak sa liečba preruší bez ohľadu na odpoveď na liečbu, výskyt prudkých zvýšení ALT po liečbe môže byť vyšší.

#### *d. Pediatrická populácia*

Bezpečnosť entekaviru u pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov sa zakladá na dvoch klinických skúšaní s jedincami s infekciou chronickej HBV; jedno farmakokinetické skúšanie vo fáze 2 (štúdia 028) a jedno skúšanie vo fáze 3 (štúdia 189). Tieto klinické skúšania poskytujú skúsenosti so 195 HBeAg pozitívnymi jedincami bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi, liečenými entekavirom s mediánom dĺžky liečby 99 týždňov. Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických jedincov, ktorí dostávali liečbu entekavirom boli zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní s entekavirom s dospelými (pozri a. Prehľad bezpečnostného profilu a časť 5.1) s nasledovnou výnimkou u pediatrických pacientov:

- veľmi časté nežiaduce reakcie: neutropénia.

#### *e. Ostatné osobitné skupiny pacientov*

Skúsenosti u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene: profil bezpečnosti entekaviru u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene bol hodnotený v randomizovanej otvorenej porovnávacej štúdií v ktorej boli pacienti liečení entekavirom 1 mg/deň (n = 102) alebo adefovir dipivoxilom 10 mg/deň (n = 89) (štúdia 048). V porovnaní s nežiaducimi reakciami uvedenými v časti b. Zoznam nežiaducich reakcií zostavených do tabuľky, bola v 48. týždni u pacientov liečených entekavirom hlásená ďalšia nežiaduca reakcia [pokles hydrogenuhličitanu v krvi (2 %)]. Kumulatívna miera úmrtí v štúdií bola 23 % (23/102) a príčiny úmrtí vo všeobecnosti súviseli s pečeňou tak, ako sa u tejto populácie očakávalo. Kumulatívna miera hepatocelulárneho karcinómu v štúdií (hepatocellular carcinoma, HCC) bola 12 % (12/102). Závažné nežiaduce účinky v štúdií, s kumulatívnou frekvenciou 69 %, vo všeobecnosti súviseli s pečeňou. U pacientov s vysokou bazálnou hodnotou CPT skóre bolo vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Abnormality laboratórných testov: V 48. týždni nemal žiaden z pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene, liečený entekavirom zvýšenia ALT > 10-násobok ULN a zároveň > 2-násobok bazálnych hodnôt, a 1 % pacientov malo zvýšenia ALT > 2-násobok bazálnych hodnôt spolu s celkovým bilirubínom > 2-násobok ULN a > 2-násobok bazálnych hodnôt. Hladiny albumínu < 2,5 g/dl sa vyskytli u < 30 % pacientov, hladiny lipázy > 3-násobok bazálnych hodnôt u 10 % a krvné doštičky < 50 000/mm<sup>3</sup> u < 20 %.

Skúsenosti u pacientov súbežne infikovaných HIV: profil bezpečnosti entekaviru u obmedzeného počtu pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV, ktorí dostávali režimy HAART (vysoko účinnej antiretrovirusovej liečby) obsahujúce lamivudín, bol podobný profilu bezpečnosti u HBV monoinfikovaných pacientov (pozri časť 4.4).

Pohlavie/vek: nebol žiadny zjavý rozdiel v profile bezpečnosti entekaviru s ohľadom na pohlavie (≈ 25 % žien v klinických štúdiách) alebo vek (≈ 5 % pacientov > 65 rokov).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním entekavirom hláseným od pacientov sú limitované. Zdraví jedinci, ktorí užívali až 20 mg/deň po dobu 14 dní a jednorazové dávky až 40 mg, nemali žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient musí byť sledovaný kvôli príznakom toxicity a v prípade potreby dostať štandardnú podpornú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy  
ATC kód: J05AF10

**Mechanizmus účinku:** entekavir, nukleozidový analóg guanozínu s aktivitou proti HBV polymeráze, je účinne fosforylovaný na aktívnu trifosfátovú (TP) formu, ktorá má intracelulárny polčas 15 hodín. Prostredníctvom kompetície s prirodzeným substrátom deoxyguanozínom TP, entekavir-TP funkčne inhibuje 3 aktivity vírusovej polymerázy: (1) pripojenie (“priming”) HBV polymerázy, (2) reverznú transkripciu negatívneho reťazca DNA z pregenómovej mediátorovej RNA a (3) syntézu pozitívneho reťazca HBV DNA. Hodnota  $K_i$  (inhibičnej konštanty) entekaviru-TP pre HBV DNA polymerázu je 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entekavir-TP je slabým inhibítorom celulárnych DNA polymeráz  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\delta$  s hodnotami  $K_i$  18 až 40  $\mu\text{M}$ . Vysoké expozície entekaviru okrem toho nemali žiadne významné nežiaduce účinky na polymerázu  $\gamma$  alebo syntézu mitochondriálnej DNA v HepG2 bunkách ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Antivírusová aktivita:** entekavir inhiboval syntézu HBV DNA (50% zníženie, EC<sub>50</sub>) pri koncentrácii 0,004 µmol/l v ľudských HepG2 bunkách transfekovaných divokým typom HBV. Stredná hodnota EC<sub>50</sub> entekaviru proti HBV rezistentnému na LVD (rtL180M a rtM204V) bola 0,026 µmol/l (rozsah 0,010 - 0,059 µmol/l). Rekombinantné vírusy kódujúce substitúcie spôsobujúce rezistenciu na adefovir buď na rtN236T, alebo rtA181V, zostali úplne citlivé na entekavir.

Analýza inhibičnej aktivity entekaviru voči skupine laboratórnych a klinických HIV-1 izolátov využívajúc typy buniek a podmienky testu poskytla hodnoty EC<sub>50</sub> v rozmedzí od 0,026 do > 10 µmol/l; nižšia hodnota EC<sub>50</sub> sa zaznamenala, keď sa v teste použili znížené hladiny vírusu. V bunkovej kultúre entekavir selektovaný pre M184I substitúciu v mikromolárnych koncentráciách potvrdil inhibičný tlak vo vysokých koncentráciách entekaviru. HIV varianty obsahujúce M184V substitúciu ukázali stratu citlivosti na entekavir (pozri časť 4.4).

V kombinovaných testoch s HBV v bunkovej kultúre, abakavir, didanozín, lamivudín, stavudín, tenofovir alebo zidovudín nepôsobili antagonisticky voči anti-HBV aktivite entekaviru v širokom rozsahu koncentrácií. V antivírusových testoch HIV entekavir v mikromolárnych koncentráciách nepôsobil antagonisticky voči anti-HIV aktivite v bunkovej kultúre týchto šiestich NRTIs alebo emtricitabínu.

**Rezistencia v bunkovej kultúre:** v porovnaní s divokým typom HBV, vírusy rezistentné na LVD obsahujúce substitúcie rtM204V a rtL180M v rámci reverznej transkriptázy vykazujú 8-násobne zníženú citlivosť na entekavir. Včlenenie ďalších ETVr aminokyselín spôsobujúcich zmeny rtT184, rtS202 a /alebo rtM250 znižuje citlivosť na entekavir v bunkovej kultúre. Substitúcie zistené na klinických izolátoch (rtT184A, C, F, G, I, L, M alebo S; rtS202 C, G alebo I a/alebo rtM250I, L alebo V) viedli k 16- až 741-násobnému zníženiu citlivosti na entekavir v porovnaní s divokým typom vírusu. Kmene rezistentné na lamivudín obsahujúce rtL180M plus rtM204V v kombinácii so substitúciou aminokyseliny rtA181C viedli k 16- až 122- násobným zníženiam citlivosti fenotypov na entekavir. ETVr substitúcie na rezíduách rtT184, rtS202 a rtM250 samotné majú iba mierny účinok na citlivosť na entekavir a nepozorovali sa za neprítomnosti LVDr substitúcií u viac než 1000 patientskych sekvenčných vzoriek. Rezistencia je sprostredkovaná redukovanou väzbou inhibítora na zmenenú HBV reverznú transkriptázu a rezistentná HBV sa prejavuje redukovanou replikačnou kapacitou v bunkovej kultúre.

**Klinické skúsenosti:** preukázanie prínosu sa zakladá na histologických, virologických, biochemických a serologických odpovediach po 48 týždňoch liečby v klinických štúdiách kontrolovaných aktívnou látkou u 1 633 dospelých s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B s dôkazom o vírusovej replikácii a kompenzovaným ochorením pečene. Bezpečnosť a účinnosť entekaviru boli tiež hodnotené v klinickej štúdii kontrolovanej aktívnou látkou u 191 pacientov infikovaných HBV, s dekompenzovaným ochorením pečene a v klinickej štúdii u 68 pacientov súčasne infikovaných HBV aj HIV.

V štúdiách u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene, bolo histologické zlepšenie definované ako  $\geq 2$ -bodové zníženie od bazálnej hodnoty v Knodellovom skóre nekrotického zápalu bez zhoršenia Knodellovho skóre fibrózy. Odpovede u pacientov, ktorí mali v Knodellovom skóre fibrózy bazálnu hodnotu 4 (cirhóza), boli porovnateľné s celkovými odpoveďami vo všetkých meraniach výsledku účinnosti (všetci pacienti mali kompenzované ochorenie pečene). Vysoké skóre Knodellovho indexu nekrotického zápalu v bazálnej hodnote ( $> 10$ ) bolo spojené s väčším histologickým zlepšením u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi. Bazálne hladiny ALT  $\geq 2$ -násobok ULN aj bazálne hodnoty HBV DNA  $\leq 9,0 \log_{10}$  kópií/ml boli spájané s vyššou virologickou odpoveďou (48. týždeň, HBV DNA  $< 400$  kópií/ml) u HBeAg pozitívnych pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi. Bez ohľadu na východiskové charakteristiky väčšina pacientov preukázala histologickú a virologickú odpoveď na liečbu.

Skúsenosti u pacientov s kompenzovaným ochorením pečene bez predošlej liečby nukleozidmi: Výsledky v 48. týždni randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií porovnávajúcich entekavir (ETV) s lamivudínom (LVD) u HBeAg pozitívnych (022) a HBeAg negatívnych (027) pacientov sú uvedené



v tabuľke.

	Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi			
	HBeAg pozitívni (štúdia 022)		HBeAg negatívni (štúdia 027)	
	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne	ETV 0,5 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
N	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologické zlepšenie <sup>b</sup>	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	39 %	35 %	36 %	38 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	8 %	10 %	12 %	15 %
N	354	355	325	313
Zníženie vírusovej záťaže (log <sub>10</sub> kópii/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópii/ml metódou PCR) <sup>c</sup>	67 %*	36 %	90 %*	72 %
Normalizácia ALT (≤ 1-násobok ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71%
HBeAg Sérokonverzia	21 %	18 %		

\*p hodnota oproti lamivudínu < 0,05

<sup>a</sup> pacienti s hodnotiteľnou bazálnou histológiou (bazálne Knodellovo skóre nekrotického zápalu ≥ 2)

<sup>b</sup> primárny koncový ukazovateľ

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kópii/ml)

Skúsenosti u pacientov refraktérnych na lamivudín s kompenzovaným ochorením pečene:

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u HBeAg pozitívnych pacientov refraktérnych na lamivudín (026), s 85 % pacientov, u ktorých boli na začiatku liečby prítomné LVDr mutácie, pacienti užívajúci lamivudín po zaradení do štúdie prešli buď na entekavir 1 mg jedenkrát denne, bez obdobia bez liečby (“washout”) aj bez obdobia súbežnej liečby (“overlap”) (n = 141), alebo pokračovali na lamivudíne 100 mg jedenkrát denne (n = 145). Výsledky v 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Pacienti refraktérni na lamivudín	
	HBeAg pozitívni (štúdia 026)	
	ETV 1,0 mg jedenkrát denne	LVD 100 mg jedenkrát denne
N	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologické zlepšenie <sup>b</sup>	55 %*	28 %
Zlepšenie v Ishakovom skóre fibrózy	34 %*	16 %
Zhoršenie v Ishakovom skóre fibrózy	11 %	26 %
N	141	145
Zníženie vírusovej záťaže (log <sub>10</sub> kópii/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
Nedetegovateľná HBV DNA (< 300 kópii/ml metódou PCR) <sup>c</sup>	19 %*	1 %
Normalizácia ALT (≤ 1-násobok ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Sérokonverzia	8 %	3 %

\*p hodnota oproti lamivudínu < 0,05

<sup>a</sup> pacienti s hodnotiteľnou bazálnou histológiou (bazálne Knodellovo skóre nekrotického zápalu ≥ 2)

<sup>b</sup> primárny koncový ukazovateľ.

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kópii/ml)

#### Výsledky po 48 týždňoch liečby:

Liečba bola prerušená vtedy, keď boli splnené vopred špecifikované kritériá pre odpoveď buď v 48. týždni, alebo počas druhého roku liečby. Kritériá pre odpoveď boli virologická supresia HBV (HBV DNA < 0,7 MEq/ml analýzou bDNA) a strata HBeAg (u HBeAg pozitívnych pacientov) alebo ALT < 1,25-násobok ULN (u HBeAg negatívnych pacientov). Pacienti s odpoveďou boli sledovaní ďalších 24 týždňov po ukončení liečby. Pacienti, ktorí splnili kritériá pre virologickú ale nie pre serologickú alebo biochemickú odpoveď, pokračovali zaslepenou liečbou. Pacientom, ktorí nemali virologickú odpoveď, bola ponúknutá alternatívna liečba.

#### *Pacienti bez predošlej liečby nukleozidmi:*

HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 022): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 354) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 80 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 87 % pre normalizáciu ALT, 31 % pre HBeAg sérokonverziu a 2% pre HBsAg sérokonverziu (5% pre stratu HBsAg). Kumulatívna miera odpovedí pre lamivudín (n = 355) bola v hodnote 39 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, 79 % pre normalizáciu ALT, 26 % pre HBeAg sérokonverziu a 2 % pre HBsAg sérokonverziu (3 % pre stratu HBsAg).

Na konci dávkovacieho intervalu malo spomedzi pacientov, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov) 81 % z 243 pacientov liečených entekavirom a 39 % zo 164 pacientov liečených lamivudínom HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR, kým k normalizácii ALT ( $\leq$  1-násobok ULN) došlo u 79 % pacientov liečených entekavirom a u 68 % pacientov liečených lamivudínom.

HBeAg negatívni pacienti (štúdia 027): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 325) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 94 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 89 % pre normalizáciu ALT oproti 77% pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 84 % pre normalizáciu ALT u pacientov liečených lamivudínom (n = 313).

V skupine 26 pacientov liečených entekavirom a 28 pacientov liečených lamivudínom, ktorí pokračovali v liečbe po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 96 % pacientov liečených entekavirom a 64 % pacientov liečených lamivudínom. K normalizácii ALT ( $\leq$  1-násobok ULN) na konci dávkovacieho intervalu došlo u 27 % pacientov liečených entekavirom a 21 % pacientov liečených lamivudínom.

U pacientov, ktorí splnili protokolom definované kritériá pre odpoveď, trvala odpoveď počas celého 24-týždňového sledovania po liečbe u 75 % (83/111) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 73 % (68/93) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdiu 022 a u 46 % (131/286) pacientov odpovedajúcich na entekavir oproti 31 % (79/253) pacientov odpovedajúcich na lamivudín v štúdiu 027. V priebehu 48 týždňov sledovania po liečbe došlo u veľkého množstva HBeAg negatívnych pacientov k strate odpovede.

Výsledky biopsie pečene: U 57 pacientov z pilotnej štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi 022 (HBeAg pozitívni) a 027 (HBeAg negatívni), ktorí sa zúčastnili dlhodobej prechodovej štúdie, boli vyhodnocované dlhodobé výsledky histológie pečene. V pilotných štúdiách bola dávka entecaviru 0,5 mg denne (priemerná expozícia 85 týždňov) a 1 mg denne v prechodovej štúdiu (priemerná expozícia 177 týždňov) a 51 pacientov v prechodovej štúdiu dostávalo aj lamivudín (priemerne po dobu 29 týždňov). 55/57 (96 %) pacientov zaznamenalo histologické zlepšenie ako už bolo spomenuté (vyššie) a 50/57 (88 %) zaznamenalo zníženie o  $\geq$  1- podľa Ishakovho skóre. Pacientom s počiatočnou hodnotou Ishakovho skóre  $\geq$  2, 25/43 (58 %) kleslo skóre o  $\geq$  2- body. Všetci pacienti (10/10) s pokročilou fibrózou alebo cirhózou zaznamenali na začiatku (Ishakovo skóre 4,5 alebo 6) pokles o  $\geq$  1 bod (priemerný pokles východiskovej hodnoty bol 1,5 bodu). V čas dlhodobej biopsie mali všetci pacienti HBV DNA < 300 kópií/ml a 49/57 (86%) mali sérum ALT  $\leq$  1-násobok ULN. Všetci 57 pacienti zotrvali HBsAg pozitívny.

#### *Pacienti refraktérni na lamivudín:*

HBeAg pozitívni pacienti (štúdia 026): liečba entekavirom po dobu až 96 týždňov (n = 141) viedla ku kumulatívnej miere odpovedí v hodnote 30 % pre HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR a 85 % pre normalizáciu ALT a 17 % pre HBeAg sérokonverziu.

V skupine 77 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe entekavirom po 52 týždňoch (stredná doba 96 týždňov), malo na konci dávkovacieho intervalu HBV DNA < 300 kópií/ml metódou PCR 40 % pacientov a k normalizácii ALT ( $\leq$  1-násobok ULN) došlo u 81 %.

#### *Vek/pohlavie:*

Nepozoroval sa viditeľný rozdiel v účinnosti entekaviru v závislosti na pohlaví ( $\approx$  25 % žien v klinických štúdiách) alebo veku ( $\approx$  5 % pacientov starších ako 65 rokov).

#### *Dlhodobá štúdia s následným sledovaním*

Štúdia 080 bola randomizovaná, observačná otvorená štúdia 4. fázy na hodnotenie dlhodobých rizík liečby entekavirom (ETV, n = 6 216) alebo inou štandardnou starostlivosťou liečby HBV nukleozidom (nukleozidovou kyselinou) (bez ETV) (n = 6 162) až do 10 rokov u jedincov s chronickou infekciou HBV (CHB, chronic HBV). Hlavnými hodnotenými udalosťami klinických výsledkov v štúdiu bol celkový počet zhubných nádorov (kombinovaný počet HCC zhubných nádorov a zhubných nádorov bez HCC), progresia ochorenia HBV súvisiaca s pečeňou, zhubné nádory bez HCC, HCC a úmrtia vrátane úmrtí súvisiacich s pečeňou. V tejto štúdiu sa ETV nespájal so zvýšeným rizikom výskytu zhubných nádorov v porovnaní s použitím liečby bez ETV, podľa hodnotenia pomocou kombinovaného koncového ukazovateľa celkových zhubných nádorov (ETV n = 331, bez ETV n = 337; HR = 0,93) [0,8-1,1] alebo individuálneho koncového ukazovateľa zhubného nádoru iného ako HCC (ETV n = 95, bez ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Hlásené udalosti týkajúce sa progresie ochorenia HBV súvisiace s pečeňou a HCC boli porovnateľné v oboch skupinách ETV aj bez ETV. Najčastejšie hláseným zhubným nádorom bol v oboch skupinách ETV aj bez ETV HCC, po ktorom nasledovali zhubné nádory gastrointestinálneho traktu.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

*Pacienti s dekompenzovaným ochorením pečene:* v štúdiu 048, 191 pacientov s HBeAg pozitívnu alebo negatívnu chronickou infekciou HBV a dôkazom hepatálnej dekompenzácie definovanej ako CPT skóre 7 alebo vyššie, dostávalo entekavir 1 mg jedenkrát denne alebo adefovir dipivoxil 10 mg jedenkrát denne. Pacienti boli buď predliečení na HBV alebo bez predchádzajúcej liečby HBV (okrem predchádzajúcej liečby entekavirom, adefovir dipivoxilom alebo tenofovir disoproxil fumarátom). Na začiatku liečby mali pacienti priemerné CPT skóre 8,59 a 26 % pacientov malo CPT stupňa C. Priemerná bazálna hodnota skóre modelu pre konečné štádium ochorenia pečene (Model for End Stage Liver Disease, MELD) bola 16,23. Priemerná hodnota HBV DNA v sére bola 7,83 log<sub>10</sub> kópií/ml metódou PCR a priemerná sérová ALT bola 100 U/l, 54 % pacientov bolo HBeAg pozitívnych a 35 % pacientov malo na začiatku liečby LVDr substitúcie. Entekavir bol významne účinnejší ako adefovir dipivoxil v primárnom koncovom ukazovateli priemernej zmeny od bazálnej hodnoty sérovej HBV DNA metódou PCR v 24. týždni. Výsledky koncových ukazovateľov jednotlivých štúdií v 24. a 48. týždni sú uvedené v tabuľke.

	Týždeň 24		Týždeň 48	
	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne	ETV 1 mg jedenkrát denne	Adefovir Dipivoxil 10 mg jedenkrát denne
N	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Nedetegovateľný podiel (<300 kópii/ml) <sup>b</sup>	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Priemerná zmena bazálnej hodnoty (log <sub>10</sub> kópii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilné alebo zlepšené CTP skóre <sup>b,d</sup>	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD skóre				
Priemerná zmena bazálnej hodnoty <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Strata HBsAg <sup>b</sup>	1 %	0	5 %	0
Normalizácia: <sup>f</sup>				
ALT (≤ 1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumín (≥ 1 X LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubín (≤ 1 X ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombínový čas (≤ 1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

<sup>a</sup> Roche COBAS AmpliCor PCR assay (LLOQ = 300 kópii/ml).

<sup>b</sup> NC = F (nedokončil = zlyhanie), znamená ukončenie liečby pred týždňom kedy mala byť urobená analýza vrátane dôvodov ako sú úmrtie, nedostatočná účinnosť, nežiaduca udalosť, noncompliance/ vynechanie následnej kontroly, ktoré sú považované za zlyhania (napr. HBV DNA ≥ 300 kópii/ml).

<sup>c</sup> NC = M (nedokončili = chýba)

<sup>d</sup> Definovaný ako nárast alebo bez zmeny bazálnej hodnoty CPT skóre

<sup>e</sup> Priemerná bazálna hodnota MELD skóre bola 17,1 pre ETV a 15,3 pre adefovir dipivoxil.

<sup>f</sup> Menovateľ je pacient s abnormálnymi hodnotami na začiatku liečby.

\*p < 0,05

ULN = horná hranica normálu, LLN = spodná hranica normálu.

Čas do nástupu HCC alebo úmrtia (podľa toho čo nastalo skôr) bol porovnateľný v dvoch liečených skupinách; kumulatívne miery úmrtí v štúdií boli 23 % (23/102) u pacientov liečených entekavirom a 33 % (29/89) u pacientov liečených adefovir dipivoxilom a kumulatívne miery HCC v štúdií boli 12 % (12/102) u pacientov liečených entekavirom a 20 % (18/89) u pacientov liečených adefovir dipivoxilom.

U pacientov s LVDr substitúciami na začiatku liečby bolo percento pacientov s HBV DNA < 300 kópii/ml 44% pre entecavir a 20 % pre adefovir v 24 týždni a 50 % pre entecavir a 17 % pre adefovir v 48. týždni.

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV užívajúci súbežnú HAART: štúdia 038* zahŕňala 67 HBeAg pozitívnych a 1 HBeAg negatívneho pacienta, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom HIV (HIV RNA < 400 kópii/ml) s rekurenciami virémie HBV počas liečby režimom HAART obsahujúcom lamivudín. HAART režimy nezahŕňajú amtricitabín alebo tenofovir disoproxil fumarát. Na začiatku liečby mali pacienti liečení entekavirom strednú dĺžku trvania predošlej liečby lamivudínom 4,8 rokov a stredný počet CD4 494 buniek/mm<sup>3</sup> (iba s 5 jedincami majúcimi počet CD4 < 200 buniek/mm<sup>3</sup>). Pacienti pokračovali vo svojich režimoch s lamivudínom a boli priradení buď k entekaviru 1 mg jedenkrát denne (n = 51), alebo k placebo (n = 17) po dobu 24 týždňov, po ktorej nasledovalo ďalších 24 týždňov, počas ktorých všetci užívali entekavir. V 24. týždni bolo zníženie vírusovej záťaže HBV významne väčšie u entekaviru (-3,65 oproti vzostupu o 0,11 log<sub>10</sub> kópii/ml). U pacientov, ktorí boli pôvodne priradení k liečbe entekavirom, bolo zníženie HBV DNA v 48. týždni -4,20 log<sub>10</sub> kópii/ml,

k normalizácii ALT došlo u 37 % pacientov s abnormálnymi bazálnymi hodnotami ALT a u žiadneho z pacientov nedošlo k HBeAg sérokonverzii.

*Pacienti súbežne infikovaní HIV/HBV neužívajúci súbežnú HAART:* entekavir nebol hodnotený u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV a nesúbežne užívajúcich účinnú HIV terapiu. Redukcia HIV RNA bola zaznamenaná u pacientov súbežne infikovaných HIV/HBV užívajúcich entekavir v monoterapii bez HAART. V niektorých prípadoch sa pozorovala selekcia HIV variantu M184V, ktorá má za dôsledok selekciu HAART režimov, ktoré môže pacient užívať v budúcnosti.. Preto sa entekavir za týchto podmienok nemá používať vzhľadom na potenciál rozvoja HIV rezistencie (pozri časť 4.4).

*Príjemcovia transplantátu pečene:* bezpečnosť a účinnosť 1 mg entekaviru jedenkrát denne sa hodnotila v jednoramennej štúdií so 65 pacientmi, ktorí dostali transplantát pečene z dôvodu komplikácií chronickej infekcie HBV a v čase transplantácie mali HBV DNA < 172 IU/ml (približne 1 000 kópií/ml). V študovanej skupine pacientov bolo 82 % mužov, 39 % belochov a 37 % aziatov s priemerným vekom 49 rokov; v čase transplantácie malo 89 % pacientov ochorenie s negatívnym HBeAg. Zo 61 pacientov, u ktorých sa hodnotila účinnosť (dostávalo entekavir minimálne 1 mesiac), 60 dostávalo aj imunoglobulín hepatitídy B (HBIG) ako súčasť profylaktického režimu po transplantácii. Z týchto 60 pacientov dostalo 49 liečbu HBIG dlhšie ako 6 mesiacov. V 72. týždni po transplantácii sa u žiadneho z 55 sledovaných prípadov nevyskytla rekurencia vírusu HBV [definovanú ako HBV DNA  $\geq$  50 IU/ml (približne 300 kópií/ml)] a nehlásila sa ani žiadna rekurencia vírusu v čase sledovania zvyšných 6 pacientov. Po transplantácii vymizli HBsAg u všetkých 61 pacientov a 2 z nich sa neskôr stali HBsAg pozitívny i napriek zachovaniu nedetekovateľnej HBV DNA (< 6 IU/ml). Frekvencia a charakter nežiaducich účinkov v tejto štúdií sa zhodovali s tými, ktoré sa očakávali u pacientov, ktorí dostali transplantát pečene a so známym bezpečnostným profilom entekaviru.

*Pediatrická populácia:* Štúdia 189 je štúdia účinnosti a bezpečnosti entekaviru so skupinou 180 detí a dospievajúcich bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi vo veku od 2 do < 18 rokov s HBeAg pozitívnou infekciou chronickej hepatitídy B, kompenzovaným ochorením pečene a zvýšenými hodnotami ALT. Pacienti boli randomizovaní (2:1) na užívanie zaslepenej liečby entekaviru 0,015 mg/kg až 0,5 mg/deň (N = 120) alebo placebo (N = 60). Randomizácia bola rozvrstvená podľa vekových skupín (2 až 6 rokov; > 6 až 12 rokov a > 12 až < 18 rokov). Výhodiskové demografické charakteristiky a charakteristika ochorenia HBV boli medzi 2 liečenými skupinami a naprieč vekovým kohortám porovnateľné. Pri vstupe do štúdie bola v študovanej populácii priemerná hodnota HBV DNA 8,1 log<sub>10</sub> IU/ml a priemerná hodnota ALT bola 103 U/l. Výsledky pre hlavné koncové ukazovatele účinnosti v 48. týždni a 96. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

	Entekavir		Placebo*
	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml a HBeAg sérokonverzia <sup>a</sup>	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg sérokonverzia <sup>a</sup>	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALT normalizácia <sup>a</sup>	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>			
Výhodisková HBV DNA < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Výhodisková HBV DNA $\geq$ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

<sup>a</sup> NC=F (neukončili liečbu=liečba zlyhala)

\* Pacienti randomizovaní na placebo, ktorí nemali HBe- sérokonverziu do 48. týždni prešli do otvorenej štúdie s entekavirom počas druhého roku štúdie; z tohto dôvodu sú dostupné randomizované porovnávacie údaje iba do 48. týždňa.

Hodnotenie rezistencie u detí sa zakladá na údajoch od pediatrických pacientov s HBeAg-pozitívnou chronickou infekciou HBV predtým neliečených nukleozidmi z dvoch klinických skúšaní (028 a 189). Dve skúšania poskytujú údaje o rezistencii u 183 liečených pacientoch a sledovaných v 1. roku a 180 liečených pacientoch a sledovaných v 2. roku. Hodnotenia genotypu sa vykonali pre všetkých pacientov s dostupnými vzorkami, ktorí mali virologický prienik do 96. týždňa alebo HBV DNA  $\geq$  50 IU/ml v 48. týždni alebo v 96. týždni. Počas 2. roku bola detegovaná genotypová rezistencia na ETV u 2 pacientov (1,1 % kumulatívna pravdepodobnosť rezistencie počas 2. roku).

**Klinická rezistencia u dospelých:** pacienti najprv liečení entekavirom v dávke 0,5 mg (bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi) alebo v dávke 1,0 mg (refraktérni na lamivudín) a s výsledkom PCR liečby HBV DNA v 24. alebo po 24. týždni boli monitorovaní na rezistenciu.

Počas týždňa 240 v štúdiách bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi bola genotypová evidencia ETVr substitúcií na rtI184, rtS202 a rtM250 identifikovaná u 3 pacientov liečených entekavirom, 2 z nich mali skúsenosť virologického prieniku (pozri tabuľku). Tieto substitúcie sa zistili iba za prítomnosti LVDr substitúcií (rtM204V a rtL180M).

Rozvinutá genotypová rezistencia na entekavir počas 5. roka, Štúdie bez predchádzajúcej liečby nukleozidmi					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 <sup>a</sup>	Rok 4 <sup>a</sup>	Rok 5 <sup>a</sup>
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pacienti počas špecifického roka s:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulatívna pravdepodobnosť:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

<sup>a</sup> Výsledky odrážajú použitie 1-mg dávky entekaviru u 147 zo 149 pacientov v Roku 3 a všetkých pacientov v Roku 4 a 5 a kombinovanej liečby entekavir-lamivudínom (následne po dlhodobej liečbe entekavirom) s mediánom 20 týždňov u 130 zo 149 pacientov v Roku 3 a 1 týždeň pre 1 zo 121 pacientov v Roku 4 prechádzajúcich z jednej štúdie do druhej (rollover study).

<sup>b</sup> Zahŕňa pacientov s najmenej jednou terapiou HBV DNA merateľnou prostredníctvom PCR v alebo po 24 týždňoch počas týždňa 58 (Rok 1), po 58 týždňoch počas týždňa 102 (Rok 2) po 102 týždňoch počas týždňa 156 (Rok 3) po 156 týždňoch počas týždňa 204 (Rok 4) alebo po 204 týždňoch počas týždňa 252 (Rok 5).

<sup>c</sup> Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

<sup>d</sup>  $\geq$  1 log<sub>10</sub> zvýšenie nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA potvrdené postupnými meraniami s PCR alebo na konci časového rozpätia.

ETVr substitúcie (okrem LVDr substitúcií rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) sa zistili na základných izolátoch u 10/187 (5 %) pacientov refraktérnych na lamivudín liečených entekavirom a monitorovaných na rezistenciu naznačujúc tak, že predošlá liečba lamivudínom môže selektovať tieto rezistentné substitúcie a zistiť ich nízky výskyt pred liečbou entekavirom. Počas 240 týždňa mali 3 z 10 pacientov spontánny virologický prienik ( $\geq$  1 log<sub>10</sub> zvýšenie nad najnižšiu hodnotu). Rozvinutá rezistencia na entekavir v lamivudín refraktérnych štúdiách počas 240 týždňa je zhrnutá v tabuľke.

Genotypová rezistencia na entekavir počas 5. roka, Lamivudín refraktérne štúdie					
	Rok 1	Rok 2	Rok 3 <sup>a</sup>	Rok 4 <sup>a</sup>	Rok 5 <sup>a</sup>
Pacienti liečení a monitorovaní na rezistenciu <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pacienti počas špecifického roka s:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Kumulatívna pravdepodobnosť:</b>					
- rozvinutá genotypová ETVr <sup>c</sup>	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotypová ETVr <sup>c</sup> s virologickým prienikom <sup>d</sup>	1,1 % <sup>e</sup>	10,7 % <sup>e</sup>	27 % <sup>e</sup>	41,3 % <sup>e</sup>	43,6 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Výsledky odrážajú použitie kombinovanej liečby entekavir-lamivudínom (následne po dlhodobej liečbe entekavírom) s mediánom 13 týždňov u 48 z 80 pacientov v Roku 3, mediánom 38 týždňov pre 10 z 52 pacientov v Roku 4 a 16 týždňov pre 1 z 33 pacientov v Roku 5 prechádzajúcich z jednej štúdie do druhej (rollover study).

<sup>b</sup> Zahŕňa pacientov s najmenej jednou terapiou HBV DNA merateľnou prostredníctvom PCR v alebo po 24 týždňoch počas týždňa 58 (Rok 1), po 58 týždňoch počas týždňa 102 (Rok 2) alebo po 102 týždňoch počas týždňa 156 (Rok 3), po 156 týždňoch počas týždňa 204 (Rok 4) alebo po 204 týždňoch počas týždňa 252 (Rok 5).

<sup>c</sup> Pacienti, ktorí tiež majú LVDr substitúcie.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  zvýšenie nad najnižšiu hodnotu u HBV DNA potvrdené postupnými meraniami s PCR alebo na konci časového rozpätia

<sup>e</sup> Existujúca ETVr v ktoromkoľvek roku; virologický prienik v špecifickom roku.

U lamivudín refraktérnych pacientov s HBV DNA  $< 10^7 \log_{10}$  kópií/ml, 64 % (9/14) sa dosiahla HBV DNA  $< 300$  kópií/ml v týždni 48. Títo 14 pacienti mali nižší pomer genotypovej rezistencie na entekavir (kumulatívna pravdepodobnosť 18,8 % počas 5 rokov sledovania) ako celková populácia štúdie (pozri tabuľku). Taktiež pacienti refraktérni na lamivudín, ktorí dosiahli HBV DNA  $< 10^4 \log_{10}$  kópií/ml prostredníctvom PCR v týždni 24 mali nižší pomer ako tí, čo ho nedosiahli (5 ročná kumulatívna pravdepodobnosť 17,6 % [n = 50] oproti 60,5 % [n = 135], v uvedenom poradí).

*Integrovaná analýza klinických štúdií 2. a 3. fázy:* Zo 17 klinických štúdií 2. a 3 fázy sa v integrovanej analýze údajov rezistencie na entekavir po schválení registrácie detegovala počas liečby entekavírom náhla rezistencia na entekavir súvisiaca so substitúciou rA181C u 5 z 1 461 jedincov. Táto substitúcia bola detegovaná iba v prítomnosti rezistencie na lamivudín súvisiacej so substitúciami rL180M plus rM204V.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Absorpcia:* entekavir sa rýchlo vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 0,5 až 1,5 hodine. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Na základe vylučovania nezmeneného liečiva močom bola biologická dostupnosť odhadnutá na najmenej 70 %. Po opakovaných dávkach v rozsahu od 0,1 - 1 mg dochádza k vzostupu hodnôt  $C_{max}$  a AUC úmerných podanej dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne po 6 až 10 dňoch po dávke podávanej jedenkrát denne s  $\approx 2$ -násobnou kumuláciou. V rovnovážnom stave je hodnota  $C_{max}$  4,2 ng/ml a  $C_{min}$  0,3 ng/ml pre dávku 0,5 mg a hodnota  $C_{max}$  8,2 ng/ml a  $C_{min}$  0,5 ng/ml pre dávku 1 mg. U zdravých jedincov bola forma tabliet a perorálneho roztoku bioekvivalentná; z tohto dôvodu sa obe formy môžu používať zameniteľne.

Podanie 0,5 mg entekaviru so štandardným jedlom s vysokým obsahom tuku (945 kcal, 54,6 g tuku) alebo s jedlom s nízkym obsahom tuku (379 kcal, 8,2 g tuku) viedlo k minimálnemu predĺženiu absorpcie (1 – 1,5 hodiny po jedle oproti 0,75 hodiny nalačno), k poklesu  $C_{max}$  o 44 – 46 % a poklesu

AUC o 18 – 20 %. Nižšie hodnoty  $C_{max}$  a AUC po užití s jedlom sa nepovažujú za klinicky významné u pacientov bez predošlej liečby nukleozidmi, ale mohli by ovplyvniť účinnosť u pacientov refraktérnych na lamivudín (pozri časť 4.2).

*Distribúcia:* odhadovaný distribučný objem entekaviru presahuje celkový objem vody v tele. Väzba na ľudské sérové proteíny *in vitro* je  $\approx 13\%$ .

*Biotransformácia:* entekavir nie je substrátom, induktorom ani inhibítorom enzýmového systému CYP450. Po podaní entekaviru značeného  $^{14}C$  neboli pozorované žiadne oxidačné ani acetylované metabolity a boli pozorované malé množstvá metabolitov II. fázy - glukuronidových a sulfátových konjugátov.

*Eliminácia:* entekavir je vylučovaný hlavne obličkami, pričom v moči sa v rovnovážnom stave zistilo nezmenené liečivo v množstve približne 75 % dávky. Renálny klírens je nezávislý od dávky a je v rozsahu 360 až 471 ml/min, čo svedčí o tom, že entekavir podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Po dosiahnutí maximálnych hladín dochádza k biexponenciálnemu poklesu plazmatických hladín s konečným eliminačným polčasom  $\approx 128 - 149$  hodín. Pozorovaný index kumulácie liečiva je  $\approx 2$ -násobný pri dávke podávanej jedenkrát denne, čo svedčí o efektívnom kumulačnom polčase približne 24 hodín.

*Porucha funkcie pečene:* farmakokinetické parametre u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene boli podobné parametrom u pacientov s normálnou funkciou pečene.

*Porucha funkcie obličiek:* klírens entekaviru sa znižuje so znižujúcim sa klírensom kreatinínu. 4-hodinová hemodialýza odstránila  $\approx 13\%$  dávky a 0,3 % boli odstránené CAPD. Farmakokinetika entekaviru po jednorazovej 1 mg dávke u pacientov (bez chronickej infekcie vírusom hepatitídy B) je uvedená nižšie v tabuľke:

	Bazálny klírens kreatinínu (ml/min)					
	Bez poruchy > 80 (n = 6)	Ľahká porucha > 50; $\leq$ 80 (n = 6)	Stredne ťažká porucha 30-50 (n = 6)	Ťažká porucha 20-< 30 (n = 6)	Ťažká porucha liečená hemodialýzou (n = 6)	Ťažká porucha liečená CAPD (n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC <sub>(0-T)</sub> (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

*Po transplantácii pečene:* expozícia entekaviru u príjemcov transplantátu pečene infikovaných HBV na stabilnej dávke cyklosporínu A alebo takrolimu (n = 9) bola  $\approx 2$ -násobkom expozície u zdravých jedincov s normálnou funkciou pečene. U pacientov po transplantácii pečene zmenená funkcia pečene prispela k zvýšeniu expozície entekaviru (pozri časť 4.4).



*Pohlavie:* hodnota AUC bola o 14 % vyššia u žien ako u mužov, kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave v zmysle rozdielov v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti nebol medzi mužmi a ženami žiadny rozdiel v expozícii.

*Staršie osoby:* vplyv veku na farmakokinetiku entekaviru bol hodnotený porovnaním starších jedincov vo vekovom rozmedzí 65 – 83 rokov (priemerný vek žien 69 rokov, mužov 74 rokov) s mladými jedincami vo vekovom rozmedzí 20 – 40 rokov (priemerný vek žien 29 rokov, mužov 25 rokov). Hodnota AUC bola o 29 % vyššia u starších jedincov ako u mladých jedincov, hlavne kvôli rozdielom vo funkcii obličiek a telesnej hmotnosti. Po úprave vzhľadom na rozdiel v klírense kreatinínu a telesnej hmotnosti bola hodnota AUC u starších jedincov o 12,5 % vyššia ako u mladých jedincov. Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca pacientov vo vekovom rozmedzí 16 – 75 rokov neidentifikovala vek ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru.

*Rasa:* populačná farmakokinetická analýza neidentifikovala rasu ako faktor významne ovplyvňujúci farmakokinetiku entekaviru. Závety je však možné urobiť len pre bielu a ázijskú rasu, pretože bolo príliš málo jedincov iných rás.

*Pediatrická populácia:* farmakokinetika rovnovážneho stavu entekaviru sa hodnotila (štúdia 028) u 24 HBeAg pozitívnych pediatrických jedincov vo veku od 2 do < 18 rokov s kompenzovaným ochorením pečene predtým neliečených nukleozidmi. Expozícia entekaviru v skupine jedincov predtým neliečených nukleozidmi, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky entekaviru 0,015 mg/kg až maximálnu dávku 0,5 mg bola podobná expozícii, ktorá sa dosiahla u dospelých, ktorí dostávali jedenkrát denne dávky 0,5 mg. C<sub>max</sub>, AUC(0-24) a C<sub>min</sub> u týchto jedincov bola 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml a 0,28 ng/ml, v uvedenom poradí.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u psov bol pozorovaný reverzibilný perivaskulárny zápal v centrálnom nervovom systéme, pre ktorý neúčinné dávky zodpovedali expozíciám 19- a 10-násobne vyšším ako sú expozície u ľudí (pri dávke 0,5 mg a 1 mg). Toto zistenie nebolo pozorované v štúdiách s opakovaným podávaním u ďalších živočíšnych druhov, vrátane opíc, ktorým bol entekavir podávaný denne po dobu 1 roka pri expozíciách  $\geq$  100-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí.

V reprodukčných toxikologických štúdiách, v ktorých bol zvieratám podávaný entekavir po dobu až 4 týždňov, neboli pozorované žiadne dôkazy o poruche fertility u samcov ani u samíc potkanov pri vysokých expozíciách. Zmeny semenníkov (degenerácia semenných kanálikov) boli zjavné v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním u hlodavcov a psov pri expozíciách  $\geq$  26-násobne vyšších ako expozície u ľudí. V 1-ročnej štúdii u opíc neboli zjavné žiadne zmeny semenníkov.

U gravidných potkanov a králikov, ktorým bol podávaný entekavir, neboli pri expozíciách  $\geq$  21-násobne vyšších ako sú expozície u ľudí pozorované žiadne toxické účinky na embryo ani na matku. U potkanov boli pozorované toxické účinky na matku, embryonálny a fetálny vývoj (resorpcie), nižšia telesná hmotnosť plodu, malformácie chvostu a chrbtice, znížená osifikácia (stavcov, segmentov hrudnej kosti a článkov prstov) a nadpočetné driekové stavce a rebrá pozorované pri vysokých expozíciách. U králikov boli pri vysokých expozíciách pozorované toxické účinky na vývoj embrya a plodu (resorpcie), znížená osifikácia (jazylky) a zvýšený výskyt 13. rebra. V štúdiách perinatálneho a postnatálneho obdobia u potkanov neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na mláďatá. V osobitnej štúdii, v ktorej bol entekavir podávaný gravidným potkanom počas laktácie v dávke 10 mg/kg, bola preukázaná fetálna expozícia entekaviru aj vylučovanie entekaviru do mlieka. U juvenilných potkanov, ktorým sa podával entekavir od 4. do 80. dňa po narodení, sa zaznamenala mierne znížená reakcia na akustické vyplašenie počas obdobia zotavovania sa (110. až 114. deň po narodení), no nie počas obdobia podávania pri hodnotách AUC  $\geq$  92-násobok tých, ktoré sú u ľudí pri dávke 0,5 mg alebo pri ekvivalentnej pediatrickej dávke. Vzhľadom na rozsah expozície sa tento nález považuje za nález nepravdepodobného klinického významu.

V Amesovom teste mikrobiálnej mutagenity, v teste génových mutácií v bunkách cicavcov a v teste bunkových transformácií v embryonálnych bunkách sýrskeho škrečka neboli pozorované žiadne dôkazy o genotoxicite. Mikronukleový test a DNA reparačný test boli tiež negatívne. Entekavir mal klastogénny účinok v kultúrach ľudských lymfocytov pri koncentráciách značne vyšších ako sú koncentrácie dosiahnuté pri klinickom používaní.

Dvojiročné štúdie karcinogenity: u samcov myši bol pozorovaný zvýšený výskyt tumorov pľúc pri expozíciách  $\geq 4$ -násobne (pri 0,5 mg) a  $\geq 2$ -násobne (pri 1 mg) vyšších ako sú expozície u ľudí. Rozvoju tumorov predchádzala proliferácia pneumocytov v pľúcach, ktorá nebola pozorovaná u potkanov, psov ani opíc, čo naznačuje, že kľúčová udalosť pri rozvoji tumorov pľúc pozorovaná u myši bola pravdepodobne špecifická pre tento živočíšny druh. Zvýšený výskyt iných tumorov zahŕňajúcich gliómy mozgu u samcov a samic potkanov, karcinómy pečene u samcov myši, benígne vaskulárne tumory u samic myši a adenómy a karcinómy pečene u samic potkanov boli pozorované len pri vysokých celoživotných expozíciách. Nebolo však možné presne stanoviť neúčinnú dávku. Predikčná hodnota týchto zistení pre ľudí nie je známa. Klinické údaje, pozri časť 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Maltitol (E965)  
Citrónan sodný  
Bezvodá kyselina citrónová  
Metylhydroxybenzoát (E218)  
Propylhydroxybenzoát (E216)  
Pomarančová príchuť (agátová a prírodná príchuť)  
Hydroxid sodný na úpravu pH na približne 6  
Kyselina chlorovodíková na úpravu pH na približne 6  
Čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s vodou, ďalšími rozpúšťadlami alebo inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky  
Po otvorení sa roztok môže používať až do dátumu expirácie uvedenom na fľaši.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Fľašu uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

210 ml perorálny roztok v HDPE fľašiach s uzáverom (polypropylén) bezpečným pred deťmi. Každá škatuľa obsahuje odmernú lyžicu (polypropylén) s dielikmi od 0,5 ml do 10 ml.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/343/005

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. júna 2006  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA VONKAJŠOM OBALE (FĽAŠA A BLISTER) A ŠTÍTKU NA FĽAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety  
entekavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg entekaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tiež obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Blister:** 30 x 1 filmom obalená tableta  
90 x 1 filmom obalená tableta

**Fľaša:** 30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Blister:**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.



**Fľaša:**

Uchovávať pre teplotu neprevyšujúcej 25 °C.  
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

<b>Blister:</b>	EU/1/06/343/003	30 x 1 filmom obalená tableta
	EU/1/06/343/006	90 x 1 filmom obalená tableta
<b>Fľaša:</b>	EU/1/06/343/001	30 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**Vonkajší obal:** Baraclude 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
<NN>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Baraclude 0,5 mg tablety  
entekavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA VONKAJŠOM OBALE (FLEAŠA A BLISTER) A ŠTÍTKU NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Baraclude 1 mg filmom obalené tablety  
entekavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg entekaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tiež obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Blister:** 30 x 1 filmom obalená tableta  
90 x 1 filmom obalená tableta

**Fľaša:** 30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Blister:**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale.

**Fľaša:**

Uchovávať pre teplotu neprevyšujúcej 25 °C.  
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

<b>Blister:</b>	EU/1/06/343/004	30 x 1 filmom obalená tableta
	EU/1/06/343/007	90 x 1 filmom obalená tableta
<b>Fľaša:</b>	EU/1/06/343/002	30 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**Vonkajší obal:** Baraclude 1 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
<NN>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Baraclude 1 mg tablety  
entekavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**TEXT NA VONKAJŠOM OBALE A ŠTÍTKU NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Baraclude 0,05 mg/ml perorálny roztok  
entekavir

**2. LIEČIVO**

Každý ml obsahuje 0,05 mg entekaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tiež obsahuje: maltitol, konzervačné látky E216, E218.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

210 ml perorálneho roztoku s odmernou lyžicou.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Fľašu uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/06/343/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vonkajší obal: Baraclude 0,05 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
<NN>

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety entekavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Baraclude a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Baraclude
3. Ako užívať Baraclude
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Baraclude
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je BARACLUDGE a na čo sa používa

**Baraclude tablety sú protívirusové lieky používané na liečbu chronickej (dlhodobu trvajúcej) infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B (HBV) u dospelých.** Baraclude sa môže používať u ľudí, ktorých pečeň je poškodená, ale stále funguje (kompenzované ochorenie pečene) a u ľudí, ktorých pečeň je poškodená a normálne nefunguje (dekompenzované ochorenie pečene).

Infekcia spôsobená vírusom hepatitídy B môže viesť k poškodeniu pečene. Baraclude znižuje množstvo vírusu vo vašom tele a zlepšuje stav pečene.

**Baraclude tablety sa používajú aj na liečbu chronickej (dlhodobu trvajúcej) infekcie HBV u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov až do menej než 18 rokov.** Baraclude možno používať u detí, ktorých pečeň je poškodená, no stále správne funguje (kompenzované ochorenie pečene).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BARACLUDGE

**Neužívajte Baraclude**

- **ak ste alergický (precitlivý)** na entekavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Baraclude, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- **ak ste niekedy mali problémy s obličkami**, povedzte to svojmu lekárovi. Je to dôležité, pretože Baraclude sa z vášho tela vylučuje obličkami a možno budete potrebovať zníženú dávku alebo upraviť dávkovanie.
- **neprestaňte užívať Baraclude bez porady s vaším lekárom**, pretože hepatitída sa vám môže zhoršiť po ukončení liečby. Keď bude vaša liečba s Baraclude ukončená, váš lekár vás bude počas niekoľkých mesiacov naďalej sledovať a bude vám robiť krvné testy.
- **porozprávajte sa so svojím lekárom či vaša pečeň funguje správne** a ak nie, aké môžu byť možné vplyvy na vašu liečbu s Baraclude.

- **ak ste súčasne infikovaný vírusom HIV** (vírus ľudskej imunodeficiencie), určite to povedzte svojmu lekárovi. Nemali by ste užívať Baraclude na liečbu hepatitídy B ak súčasne užívate lieky na liečbu HIV pretože účinnosť ďalšej liečby HIV môže byť znížená. Baraclude nevylieči infekciu HIV.
- **užívanie Baraclude nezabráni tomu, aby ste vírusom hepatitídy B (HBV) nakazili iných ľudí** pohlavným stykom alebo telesnými tekutinami (vrátane kontaminácie krvi). Preto je dôležité, aby sa urobili príslušné preventívne opatrenia, ktoré zabránia nakazeniu iných ľudí HBV. Je dostupná očkovacia látka na ochranu ľudí vystavených riziku nakazenia sa HBV.
- **Baraclude patrí do skupiny liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu** (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej vo vašej krvi) a zväčšenie pečene. Príznaky ako sú nevoľnosť, vracanie a bolesť žalúdka môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Tento zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok bol ojedinele smrteľný. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, hlavne ak majú veľkú nadváhu. Váš lekár vás bude počas užívania Baraclude pravidelne sledovať.
- **keď ste boli v minulosti liečení na chronickú hepatitídu B**, informujte prosím svojho lekára.

### **Deti a dospievajúci**

Baraclude sa nemá používať u detí vo veku do 2 rokov alebo vážiach menej než 10 kg.

### **Iné lieky a Baraclude**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Baraclude a jedlo a nápoje**

Vo väčšine prípadov môžete Baraclude užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak ste však v predchádzajúcej liečbe užívali liek obsahujúci liečivo lamivudín, mali by ste zvážiť nasledovné. Ak ste prešli na liečbu s Baraclude pretože liečba lamivudínom nebola úspešná, mali by ste Baraclude užiť na prázdny žalúdok jedenkrát denne. Ak je ochorenie vašej pečene veľmi pokročilé, doktor vás poučí ako užívať Baraclude na prázdny žalúdok. Prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred vašim ďalším jedlom.

Deti a dospievajúci (vo veku od 2 do menej než 18 rokov) môžu Baraclude užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo ak tehotenstvo plánujete. Nedokázalo sa, že používanie Baraclude u tehotných žien je bezpečné. Baraclude môžete počas tehotenstva užívať iba vtedy, ak je to špeciálne nariadené vašim lekárom. Je dôležité, aby ženy v plodnom veku dostávajúce liečbu s Baraclude používali účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie tehotenstva.

Počas liečby s Baraclude nesmiete dojčiť. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Nie je známe, či sa entekavir, liečivo v Baraclude, vylučuje do ľudskeho mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Závrat, vyčerpanosť (únava) a ospalosť (somnia) sú časté vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojím lekárom.

### **Baraclude obsahuje laktózu**

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### 3. Ako užívať BARACLUDGE

**Nie všetci pacienti musia užívať rovnakú dávku Baraclude.**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Pre dospelých** je odporúčaná dávka buď 0,5 mg alebo 1 mg jedenkrát denne perorálne (ústami).

**Vaša dávka bude závisieť od toho:**

- či ste už boli liečení na infekciu HBV a aký liek ste užívali.
- či máte problémy s obličkami. Váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku alebo vám odporučí užívať liek menej často ako raz denne.
- aký je stav vašej pečene.

**Pre deti a dospievajúcich** (vo veku od 2 do menej než 18 rokov), určí správnu dávku váš detský lekár na základe telesnej hmotnosti vášho dieťaťa. Baraclude perorálny roztok sa odporúča pre pacientov, ktorí vážia od 10 kg do 32,5 kg. Deti, ktoré vážia minimálne 32,6 kg môžu užívať perorálny roztok alebo 0,5 mg tabletu. Celá dávka sa bude užívať jedenkrát denne perorálne (ústami). Pre deti vo veku nižšom než 2 roky alebo vážiace menej než 10 kg nie sú žiadne odporúčania dávkovania Baraclude.

Váš lekár vám odporučí dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia. Vždy užívajte dávku, ktorú vám odporučil váš lekár, aby sa zaistil úplný účinok vášho lieku a aby sa znížil rozvoj rezistencie na liečbu. Užívajte Baraclude tak dlho ako vám to váš lekár povedal. Váš lekár vám povie či a kedy máte liečbu ukončiť.

Niektorí pacienti musia užívať Baraclude na prázdny žalúdok (pozrite **Baraclude a jedlo a nápoje** v Časti 2). Ak vás lekár poučil, že máte užívať Baraclude na prázdny žalúdok, prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred vašim ďalším jedlom.

**Ak užijete viac Baraclude, ako máte**

Okamžite sa obráťte na svojho lekára.

**Ak zabudnete užiť Baraclude**

Je dôležité, aby ste nevynechali žiadne dávky. Ak vynecháte dávku Baraclude, užite ju čo najskôr ako je to možné a potom užite vašu ďalšiu naplánovanú dávku v pravidelnom čase. Ak bude takmer čas na užitie vašej ďalšej dávky, vynechanú dávku neužívajte. Počkajte a užite ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Neprestaňte užívať Baraclude bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom**

U niektorých ľudí sa po ukončení užívania Baraclude vyskytnú veľmi závažné príznaky hepatitídy. Vášmu lekárovi okamžite povedzte o akýchkoľvek zmenách v príznakoch, ktoré spozorujete po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pacienti liečení s Baraclude hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

#### Dospelí

- časté (najmenej 1 zo 100 pacientov): bolesť hlavy, insomnia (nespavosť), únava (extrémna vyčerpanosť), závrat, somnolencia (ospalosť), vracanie, hnačka, nevoľnosť a dyspepsia (trávacie ťažkosti) a zvýšenie hladín pečeneových enzýmov v krvi.
- menej časté (najmenej 1 z 1 000 pacientov): vyrážka, vypadávanie vlasov.
- zriedkavé (najmenej 1 z 10 000 pacientov): závažná alergická reakcia.

### **Deti a dospievajúci**

Vedľajšie účinky vyskytujúce sa u detí a dospievajúcich sú podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, ako je uvedené vyššie s nasledovným rozdielom:

Veľmi časté (najmenej 1 z 10 pacientov): nízke hladiny neutrofilov (jeden druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité v boji proti infekcii).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať BARACLUDE**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške, blistri alebo škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchováajte v pôvodnom obale.

Fľaška: uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Baraclude obsahuje**

- Liečivo je entekavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg entekaviru.
- Ďalšie zložky sú:  
Jadro tablety: krospovidón, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza a povidón.  
Obal tablety: hypromelóza, makrogol 400, oxid titaničitý (E171) a polysorbát 80 (E433).

### **Ako vyzerá Baraclude a obsah balenia**

Filmom obalené tablety (tablety) sú biele až sivobiele a trojuholníkového tvaru. Sú označené "BMS" na jednej strane a "1611" na druhej strane. Baraclude 0,5 mg filmom obalené tablety sú dodávané v škatuľkách obsahujúcich 30 x 1 alebo 90 x 1 filmom obalená tableta (v jednodávkových blistroch) a vo fľaškách obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:  
 Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
 Plaza 254  
 Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867  
Írsko

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Baraclude 1 mg filmom obalené tablety entekavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Baraclude a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Baraclude
3. Ako užívať Baraclude
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Baraclude
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je BARACLUDGE a na čo sa používa

**Baraclude tablety sú protívirusové lieky používané na liečbu chronickej (dlhodobu trvajúcej) infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B (HBV) u dospelých.** Baraclude sa môže používať u ľudí, ktorých pečeň je poškodená, ale stále funguje (kompenzované ochorenie pečene) a u ľudí, ktorých pečeň je poškodená a normálne nefunguje (dekompenzované ochorenie pečene).

Infekcia spôsobená vírusom hepatitídy B môže viesť k poškodeniu pečene. Baraclude znižuje množstvo vírusu vo vašom tele a zlepšuje stav pečene.

**Baraclude tablety sa používajú aj na liečbu chronickej (dlhodobu trvajúcej) infekcie HBV u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov až do menej než 18 rokov.** Baraclude možno používať u detí, ktorých pečeň je poškodená, no stále správne funguje (kompenzované ochorenie pečene).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BARACLUDGE

##### Neužívajte Baraclude

- **ak ste alergický (precitlivý)** na entekavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Baraclude, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- **ak ste niekedy mali problémy s obličkami**, povedzte to svojmu lekárovi. Je to dôležité, pretože Baraclude sa z vášho tela vylučuje obličkami a možno budete potrebovať zníženú dávku alebo upraviť dávkovanie.
- **neprestaňte užívať Baraclude bez porady s vaším lekárom**, pretože hepatitída sa vám môže zhoršiť po ukončení liečby. Keď bude vaša liečba s Baraclude ukončená, váš lekár vás bude počas niekoľkých mesiacov naďalej sledovať a bude vám robiť krvné testy.
- **porozprávajte sa so svojím lekárom či vaša pečeň funguje správne** a ak nie, aké môžu byť možné vplyvy na vašu liečbu s Baraclude.

- **ak ste súčasne infikovaný vírusom HIV** (vírus ľudskej imunodeficiencie), určite to povedzte svojmu lekárovi. Nemali by ste užívať Baraclude na liečbu hepatitídy B ak súčasne užívate lieky na liečbu HIV pretože účinnosť ďalšej liečby HIV môže byť znížená. Baraclude nevylicí infekciu HIV.
- **užívanie Baraclude nezabráni tomu, aby ste vírusom hepatitídy B (HBV) nakazili iných ľudí** pohlavným stykom alebo telesnými tekutinami (vrátane kontaminácie krvi). Preto je dôležité, aby sa urobili príslušné preventívne opatrenia, ktoré zabránia nakazeniu iných ľudí HBV. Je dostupná očkovacia látka na ochranu ľudí vystavených riziku nakazenia sa HBV.
- **Baraclude patrí do skupiny liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu** (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej vo vašej krvi) a zväčšenie pečene. Príznaky ako sú nevoľnosť, vracanie a bolesť žalúdka môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Tento zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok bol ojedinele smrteľný. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, hlavne ak majú veľkú nadváhu. Váš lekár vás bude počas užívania Baraclude pravidelne sledovať.
- **keď ste boli v minulosti liečení na chronickú hepatitídu B**, informujte prosím svojho lekára.

### **Deti a dospievajúci**

Baraclude sa nemá používať u detí vo veku do 2 rokov alebo vážiach menej než 10 kg.

### **Iné lieky a Baraclude**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Baraclude a jedlo a nápoje**

Vo väčšine prípadov môžete Baraclude užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak ste však v predchádzajúcej liečbe užívali liek obsahujúci liečivo lamivudín, mali by ste zvážiť nasledovné. Ak ste prešli na liečbu s Baraclude pretože liečba lamivudínom nebola úspešná, mali by ste Baraclude užiť na prázdny žalúdok jedenkrát denne. Ak je ochorenie vašej pečene veľmi pokročilé, doktor vás poučí ako užívať Baraclude na prázdny žalúdok. Prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred vašim ďalším jedlom.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo ak tehotenstvo plánujete. Nedokázalo sa, že používanie Baraclude u tehotných žien je bezpečné. Baraclude môžete počas tehotenstva užívať iba vtedy, ak je to špeciálne nariadené vašim lekárom. Je dôležité, aby ženy v plodnom veku dostávajúce liečbu s Baraclude používali účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie tehotenstva.

Počas liečby s Baraclude nesmiete dojčiť. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Nie je známe, či sa entekavír, liečivo v Baraclude, vylučuje do ľudskeho mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Závrat, vyčerpanosť (únava) a ospalosť (somnia) sú časté vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojím lekárom.

### **Baraclude obsahuje laktózu**

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať BARACLUDGE**

**Nie všetci pacienti musia užívať rovnakú dávku Baraclude.**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Pre dospelých** je odporúčaná dávka buď 0,5 mg alebo 1 mg jedenkrát denne perorálne (ústami).

**Vaša dávka bude závisieť od toho:**

- či ste už boli liečený na infekciu HBV a aký liek ste užívali.
- či máte problémy s obličkami. Váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku alebo vám odporučí užívať liek menej často ako raz denne.
- aký je stav vašej pečene.

**Pre deti a dospievajúcich** (vo veku od 2 do menej než 18 rokov), je dostupný Baraclude perorálny roztok alebo Baraclude 0,5 mg tablety

Váš lekár vám odporučí dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia. Vždy užívajte dávku, ktorú vám odporučil váš lekár, aby sa zaistil úplný účinok vášho lieku a aby sa znížil rozvoj rezistencie na liečbu. Užívajte Baraclude tak dlho ako vám to váš lekár povedal. Váš lekár vám povie či a kedy máte liečbu ukončiť.

Niektorí pacienti musia užívať Baraclude na prázdny žalúdok (pozrite **Baraclude a jedlo a nápoje** v **Časti 2**). Ak vás lekár poučil, že máte užívať Baraclude na prázdny žalúdok, prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred vašim ďalším jedlom.

**Ak užijete viac Baraclude, ako máte**

Okamžite sa obráťte na svojho lekára.

**Ak zabudnete užiť Baraclude**

Je dôležité, aby ste nevynechali žiadne dávky. Ak vynecháte dávku Baraclude, užite ju čo najskôr ako je to možné a potom užite vašu ďalšiu naplánovanú dávku v pravidelnom čase. Ak bude takmer čas na užitie vašej ďalšej dávky, vynechanú dávku neužívajte. Počkajte a užite ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Neprestaňte užívať Baraclude bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom**

U niektorých ľudí sa po ukončení užívania Baraclude vyskytnú veľmi závažné príznaky hepatitídy. Vášmu lekárovi okamžite povedzte o akýchkoľvek zmenách v príznakoch, ktoré spozorujete po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Pacienti liečení s Baraclude hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

**Dospelí**

- časté (najmenej 1 zo 100 pacientov): bolesť hlavy, insomnie (nespavosť), únava (extrémna vyčerpanosť), závrat, somnolencia (ospalosť), vracanie, hnačka, nevoľnosť a dyspepsia (trávacie ťažkosti) a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvi.
- menej časté (najmenej 1 z 1 000 pacientov): vyrážka, vypadávanie vlasov.
- zriedkavé (najmenej 1 z 10 000 pacientov): závažná alergická reakcia.



## **Deti a dospelávajúci**

Vedľajšie účinky vyskytujúce sa u detí a dospelávajúcich sú podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, ako je uvedené vyššie s nasledovným rozdielom:

Veľmi časté (najmenej 1 z 10 pacientov): nízke hladiny neutrofilov (jeden druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité v boji proti infekcii).

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať BARACLUDE**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške, blistri alebo škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister: uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchováajte v pôvodnom obale.

Fľaška: uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Baraclude obsahuje**

- Liečivo je entekavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg entekaviru.
- Ďalšie zložky sú:  
Jadro tablety: kros повідón, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza a повідón.  
Obal tablety: hypromelóza, makrogol 400, oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý.

### **Ako vyzerá Baraclude a obsah balenia**

Filmom obalené tablety (tablety) sú ružové a trojuholníkového tvaru. Sú označené "BMS" na jednej strane a "1612" na druhej strane. Baraclude 1 mg filmom obalené tablety sú dodávané v škatuľkách obsahujúcich 30 x 1 alebo 90 x 1 filmom obalená tableta (v jednodávkových blistroch) a vo fľaškách obsahujúcich 30 filmom obalených tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublín 15, D15 T867  
Írsko

Výrobca:  
CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)  
Taliansko

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Baraclude 0,05 mg/ml perorálny roztok entekavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Baraclude a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Baraclude
3. Ako užívať Baraclude
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Baraclude
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je BARACLUDGE a na čo sa používa

**Baraclude perorálny roztok je protivírusový liek používaný na liečbu chronickej (dlhodobo trvajúcej) infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy B (HBV) u dospelých.** Baraclude sa môže používať u ľudí, ktorých pečeň je poškodená, ale stále funguje (kompenzované ochorenie pečene) a u ľudí, ktorých pečeň je poškodená a normálne nefunguje (dekompenzované ochorenie pečene).

Infekcia spôsobená vírusom hepatitídy B môže viesť k poškodeniu pečene. Baraclude znižuje množstvo vírusu vo vašom tele a zlepšuje stav pečene.

**Baraclude perorálny roztok sa používa aj na liečbu chronickej (dlhodobo trvajúcej) infekcie HBV u detí a dospievajúcich vo veku 2 rokov až do menej než 18 rokov.** Baraclude možno používať u detí, ktorých pečeň je poškodená, no stále správne funguje (kompenzované ochorenie pečene).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BARACLUDGE

##### Neužívajte Baraclude

- **ak ste alergický (precitlivý)** na entekavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Baraclude, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- **ak ste niekedy mali problémy s obličkami**, povedzte to svojmu lekárovi. Je to dôležité, pretože Baraclude sa z vášho tela vylučuje obličkami a možno budete potrebovať zníženú dávku alebo upraviť dávkovanie.
- **neprestaňte užívať Baraclude bez porady s vaším lekárom**, pretože hepatitída sa vám môže zhoršiť po ukončení liečby. Keď bude vaša liečba s Baraclude ukončená, váš lekár vás bude počas niekoľkých mesiacov naďalej sledovať a bude Vám robiť krvné testy.

- **porozprávajte sa so svojim lekárom či vaša pečeň funguje správne** a ak nie, aké môžu byť možné vplyvy na vašu liečbu s Baraclude.
- **ak ste súčasne infikovaný vírusom HIV** (vírus ľudskej imunodeficiencie), určite to povedzte svojmu lekárovi. Nemali by ste užívať Baraclude na liečbu hepatitídy B ak súčasne užívate lieky na liečbu HIV pretože účinnosť ďalšej liečby HIV môže byť znížená. Baraclude nevylieči infekciu HIV.
- **užívanie Baraclude nezabráni tomu, aby ste vírusom hepatitídy B (HBV) nakazili iných ľudí** pohlavným stykom alebo telesnými tekutinami (vrátane kontaminácie krvi). Preto je dôležité, aby sa urobili príslušné preventívne opatrenia, ktoré zabránia nakazeniu iných ľudí HBV. Je dostupná očkovacia látka na ochranu ľudí vystavených riziku nakazenia sa HBV.
- **Baraclude patrí do skupiny liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu** (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej vo vašej krvi) a zväčšenie pečene. Príznaky ako sú nevoľnosť, vracanie a bolesť žalúdka môžu naznačovať rozvoj laktátovej acidózy. Tento zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok bol ojedinele smrteľný. Laktátová acidóza sa vyskytuje častejšie u žien, hlavne ak majú veľkú nadváhu. Váš lekár vás bude počas užívania Baraclude pravidelne sledovať.
- **keď ste boli v minulosti liečení na chronickú hepatitídu B**, informujte prosím svojho lekára.

### Deti a dospievajúci

Baraclude sa nemá používať u detí vo veku do 2 rokov alebo vážiach menej než 10 kg.

### Iné lieky a Baraclude

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Baraclude a jedlo a nápoje

Vo väčšine prípadov môžete Baraclude užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak ste však v predchádzajúcej liečbe užívali liek obsahujúci liečivo lamivudín, mali by ste zvážiť nasledovné. Ak ste prešli na liečbu s Baraclude pretože liečba lamivudínom nebola úspešná, mali by ste Baraclude užiť na prázdny žalúdok jedenkrát denne. Ak je ochorenie vašej pečene veľmi pokročilé, doktor vás poučí ako užívať Baraclude na prázdny žalúdok. Prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred Vaším ďalším jedlom.

Deti a dospievajúci (vo veku od 2 do menej než 18 rokov) môžu Baraclude užívať s jedlom alebo bez jedla.

### Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo ak tehotenstvo plánujete. Nedokázalo sa, že používanie Baraclude u tehotných žien je bezpečné. Baraclude môžete počas tehotenstva užívať iba vtedy, ak je to špeciálne nariadené vašim lekárom. Je dôležité, aby ženy v plodnom veku dostávajúce liečbu s Baraclude používali účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie tehotenstva.

Počas liečby s Baraclude nesmiete dojčiť. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Nie je známe, či sa entekavir, liečivo v Baraclude, vylučuje do ľudského mlieka.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Závrat, vyčerpanosť (únava) a ospalosť (somnolencia) sú časté vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak budete mať akékoľvek obavy, poraďte sa so svojim lekárom.

### **Baraclude obsahuje maltitol, metylhydroxybenzoát (E218), propylhydroxybenzoát (E216) a sodík**

Tento liek obsahuje maltitol. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje metylhydroxybenzoát (E218) a propylhydroxybenzoát (E216), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako užívať BARACLUDGE**

**Nie všetci pacienti musia užívať rovnakú dávku Baraclude.**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Odporúčaná dávka je buď 0,5 mg (10 ml), alebo 1 mg (20 ml) jedenkrát denne perorálne (ústami).

**Pre dospelých** je odporúčaná dávka buď 0,5 mg (10 ml) alebo 1 mg (20 ml) jedenkrát denne perorálne (ústami).

**Vaša dávka bude závisieť od toho:**

- či ste už boli liečení na infekciu HBV a aký liek ste užívali.
- či máte problémy s obličkami. Váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku alebo vám odporučiť užívať liek menej často ako raz denne.
- aký je stav vašej pečene.

**Pre deti a dospievajúcich** (vo veku od 2 do menej než 18 rokov), určí správnu dávku váš detský lekár na základe telesnej hmotnosti vášho dieťaťa. Správna dávka Baraclude perorálneho roztoku pre deti a dospievajúcich sa vypočíta podľa telesnej hmotnosti a užíva sa jedenkrát denne perorálne (ústami) podľa nižšie uvedeného:

<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Odporúčaná dávka perorálneho roztoku jedenkrát denne</b>
10,0 – 14,1 kg	4,0 ml
14,2 – 15,8 kg	4,5 ml
15,9 – 17,4 kg	5,0 ml
17,5 – 19,1 kg	5,5 ml
19,2 – 20,8 kg	6,0 ml
20,9 – 22,5 kg	6,5 ml
22,6 – 24,1 kg	7,0 ml
24,2 – 25,8 kg	7,5 ml
25,9 – 27,5 kg	8,0 ml
27,6 – 29,1 kg	8,5 ml
29,2 – 30,8 kg	9,0 ml
30,9 – 32,5 kg	9,5 ml
Aspoň 32,6 kg	10,0 ml

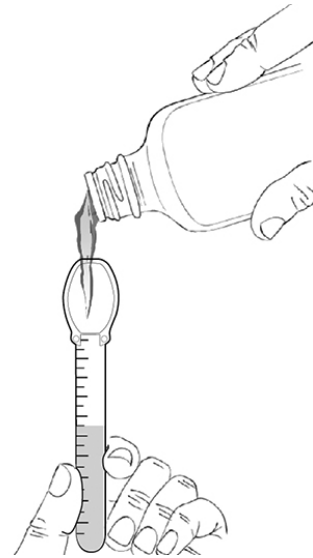
Pre deti vo veku nižšom než 2 roky alebo vážiace menej než 10 kg nie sú žiadne odporúčania dávkovania Baraclude.

Váš lekár vám odporučí dávku, ktorá je pre vás najvhodnejšia. Vždy užívajte dávku, ktorú vám odporučil váš lekár, aby sa zaistil úplný účinok vášho lieku a aby sa znížil rozvoj rezistencie na liečbu. Užívajte Baraclude tak dlho ako vám to váš lekár povedal. Váš lekár vám povie či a kedy máte liečbu ukončiť.

Baraclude perorálny roztok sa dodáva ako liek pripravený na použitie. Tento roztok neriedte ani nemiešajte s vodou ani s ničím iným.

Baraclude perorálny roztok sa dodáva spolu s odmernou lyžicou s dielikmi od 0,5 do 10 mililitrov. Lyžicu používajte nasledovným spôsobom:

1. Držte lyžicu vo vertikálnej (kolmej) polohe a postupne ju naplňte po dielik zodpovedajúci predpísanej dávke. Držte lyžicu otočenú objemovými dielikmi smerom k vám, skontrolujte, či bola naplnená po správny dielik.
2. Prehltnite liek priamo z odmernej lyžice.
3. Lyžicu po každom použití opláchnite vodou a nechajte ju vyschnúť na vzduchu.



Niektorí pacienti musia užívať Baraclude na prázdny žalúdok (pozrite **Baraclude a jedlo a nápoje** v **Časti 2**). Ak vás lekár poučil, že máte užívať Baraclude na prázdny žalúdok, prázdny žalúdok znamená najmenej 2 hodiny po jedle a najmenej 2 hodiny pred vaším ďalším jedlom.

#### **Ak užijete viac Baraclude, ako máte**

Okamžite sa obráťte na svojho lekára.

#### **Ak zabudnete užiť Baraclude**

Je dôležité, aby ste nevynechali žiadne dávky. Ak vynecháte dávku Baraclude, užite ju čo najskôr ako je to možné a potom užite vašu ďalšiu naplánovanú dávku v pravidelnom čase. Ak bude takmer čas na užitie vašej ďalšej dávky, vynechanú dávku neužívajte. Počkajte a užite ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Neprestaňte užívať Baraclude bez toho, že by ste sa o tom poradili so svojim lekárom**

U niektorých ľudí sa po ukončení užívania Baraclude vyskytnú veľmi závažné príznaky hepatitídy. Vášmu lekárovi okamžite povedzte o akýchkoľvek zmenách v príznakoch, ktoré spozorujete po ukončení liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Pacienti liečení s Baraclude hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

##### **Dospelí**

- časté (najmenej 1 zo 100 pacientov): bolesť hlavy, insomnia (nespavosť), únava (extrémna vyčerpanosť), závrat, somnolencia (ospalosť), vracanie, hnačka, nevoľnosť a dyspepsia (trávacie ťažkosti) a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvi.
- menej časté (najmenej 1 z 1 000 pacientov): vyrážka, vypadávanie vlasov.
- zriedkavé (najmenej 1 z 10 000 pacientov): závažná alergická reakcia.

## **Deti a dospievajúci**

Vedľajšie účinky vyskytujúce sa u detí a dospievajúcich sú podobné tým, ktoré sa vyskytli u dospelých, ako je uvedené vyššie s nasledovným rozdielom:

Veľmi časté (najmenej 1 z 10 pacientov): nízke hladiny neutrofilov (jeden druh bielych krviniek, ktoré sú dôležité v boji proti infekcii).

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať BARACLUDE**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške alebo škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Fľašku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Baraclude obsahuje**

- Liečivo je entekavir. Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 0,05 mg entekaviru.
- Ďalšie zložky sú: bezvodá kyselina citrónová, maltitol (E965), metylhydroxybenzoát (E218), propylhydroxybenzoát (E216), pomarančová príchuť (agátová a prírodná príchuť), citrónan sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a čistená voda.

### **Ako vyzerá Baraclude a obsah balenia**

Perorálny roztok je číry, bezfarebný až slabožltý roztok. Baraclude 0,05 mg/ml perorálny roztok sa dodáva vo fľaške obsahujúcej 210 ml perorálneho roztoku. Každá škatuľa obsahuje odmernú lyžicu (polypropylén) s dielikmi od 0,5 ml do 10 ml.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Írsko

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

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

Odmernú lyžicu vyrába: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Autorizovaný zástupca v EHO pre Comar Plastics: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Nemecko.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.