KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
HEPATOVİR-B 0.05 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Oral çözeltinin her 1 ml'si 0.05 mg entekavir (monohidrat olarak) içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Oral çözeltinin her 1 ml'si:
Maltitol.....390.00 mg
Metilparaben.....1.40 mg
Propilparaben.....0.15 mg
Susuz sodyum sitrat.....3.00 mg içermektedir
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Oral çözelti.
Homojen görünümlü, renksiz, portakal kokulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
HEPATOVİR-B, aktif karaciğer inflamasyonu olan kronik hepatit B (HBV) enfeksiyonu olan yetişkinlerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde;
Pozoloji:
Nükleosid-naif hastalar: önerilen doz tok ya da aç karnına günde bir kere 0.5 mg'dır (10 ml).

Lamivudine yanıt vermeyen hastalar için (örn; lamivudin tedavisi sırasında hepatit B viremi hikayesi olanlarda veya bilinen lamivudin direnç [LVD dirençli, genellikle YMDD olarak bilinen] mutasyonları bulunanlarda) veya dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar için önerilen doz aç karnına (yemeklerden en az 2 saat önce ya da 2 saat sonra) günde bir defa 1 mg'dır (20 ml). *(bkz bölüm 4.4)*

Uygulama sıklığı ve süresi:
Tedavi için en uygun süre bilinmemektedir. Tedavinin kesilmesi aşağıdaki durumlarda düşünülebilir:
- HBeAg pozitif hastalarda, tedavi en az HBe serokonversiyonuna kadar (HBeAg kaybı, HBV DNA kaybı ile birlikte en az 3-6 ay aralıklarla alınan art arda iki serum numunesinde anti HBe tesbiti) veya HBs serokonversiyonuna ya da etkinlik kaybına kadar sürdürülmelidir *(bkz; bölüm 4.4).*

– HBeAg negatif hastalarda, tedavi en az HBs serokonversiyonuna veya etkinlik kaybına kadar sürdürülmelidir. 2 yıldan uzun süren uzatılmış tedavilerde, devam eden seçilmiş tedavinin hasta için halen uygun olduğunun doğrulanması için düzenli olarak yeniden değerlendirme yapılması tavsiye edilir.

Uygulama şekli:
HEPATOVİR-B oral yoldan alınır. Nükleosid-naif hastalarda, önerilen doz tok ya da aç karnına günde bir kere 0.5 mg'dır (10 ml). HEPATOVİR-B, lamivudine-dirençli HBV hastalarında aç karnına (yemekten yaklaşık 2 saat önce veya yaklaşık 2 saat sonra) alınmalıdır.

Ölçü kaşığının her kullanımdan sonra su ile çalkalanması tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Entekavir başlıca böbrekler tarafından elimine edilir. Entekavirin klerensi, azalan kreatinin klerensiyle birlikte azalmaktadır *(bkz; bölüm 5.2).* Hemodiyaliz veya sürekli ambulatuar peritoneal diyaliz (CAPD) hastaları dahil, < 50 ml/dk kreatinin klerensine sahip hastalarda, doz ayarlaması yapılması tavsiye edilir. Aşağıdaki tabloda ayrıntıları ile verildiği gibi, HEPATOVİR-B oral çözeltisi kullanılarak günlük dozun azaltılması tavsiye edilir. Alternatif olarak, oral solüsyonun bulunmaması durumunda, doz, dozaj aralıkları artırılarak, tabloda gösterildiği gibi ayarlanabilir. Önerilen doz değişiklikleri sınırlı sayıda verinin değerlendirilmesine dayanmaktadır ve güvenlilik ve etkililikleri klinik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, virolojik yanıt yakından takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen HEPATOVİR-B dozları

Kreatinin klerensi (ml/dk)	**HEPATOVİR-B dozajı***	
	Daha önce nükleosit kullanmamış hastalar	**Lamivudine yanıt vermeyen hastalar veya dekompanse karaciğer hastalığı**
≥ 50	Günde bir kere 0.5 mg	Günde bir kere 1 mg
30 - 49	Günde bir kere* 0.25 mg VEYA 48 saatte bir 0.5 mg	Günde bir kere 0.5 mg
10 - 29	Günde bir kere* 0.15 mg VEYA 72 saatte bir 0.5 mg	Günde bir kere* 0.3 mg VEYA 48 saatte bir 0.5 mg
< 10 Hemodiyaliz veya CAPD**	Günde bir kere* 0.05 mg VEYA 5-7 günde bir 0.5 mg	Günde bir kere* 0.1 mg VEYA 72 saatte bir 0.5 mg

* 0.5 mg'dan daha düşük dozlar için HEPATOVİR-B oral çözeltisinin kullanılması tavsiye edilir.
** Hemodiyaliz günlerinde, entekavir hemodiyalizden sonra uygulanır.
CAPD = sürekli ambulatuar periton diyaliz

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda HEPATOVİR-B dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon: 16 yaşından küçük hastalarda HEPATOVİR-B'nin güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir. Pediyatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: HEPATOVİR-B dozunun yaşa göre ayarlanmasına gerek yoktur.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Entekavire veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

Entekavirle tedavi edilmiş nükleosid denenmemiş hastalar arasında tedavi sonrası alevlenmeler başlangıçtan 23-24 haftalık bir ortalama süreye sahiptir ve bunların çoğu HBeAg negatif hastalarda bildirilmiştir *(bkz. Bölüm 4.8).* Hepatit B tedavisi kesildikten 6 ay sonrasına

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

Dekompanse sirozlu hastalar: Kompanse edilmiş karaciğer fonksiyonu olan hastalara kıyasla dekompanse sirozlu hastalarda ciddi hepatik advers olay oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem entekavir tedavisinin başlangıcında Child-Pugh skoru ≥ 7 olan 45 hasta ile elde edilen sınırlı deneyime dayanmaktadır. Bu hastalar, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesi halinde, tedavi sonrası en az 6 ay boyunca hepatit B, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve antiviral yanıt ile ilişkili klinik, virolojik ve serolojik parametreler açısından düzenli olarak takip edilmelidir. Tedavi sırasında veya sonrasında karaciğer yetmezliği belirtileri gösteren hastalar gerektiği şekilde daha sık izlenmelidir.

Lamivudine yanıt vermeyen hastalarda direnç ve özel önlemler:
Lamivudin direnci sübstitüsyonlarını kodlayan HBV polimeraz mutasyonları, entekavire bağlı direnç (ETVr) dahil, takip eden sekonder sübstitüsyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Lamivudine refrakter olan düşük bir hasta yüzdesinde başlangıçta rtT184, rtS202 veya rtM250 kalıntılarında ETVr sübstitüsyonları bulunmuştur. Lamivudine dirençli HBV hastalarının takip eden entekavir direnci geliştirme riskleri lamivudin direnci göstermeyen hastalardan daha yüksektir. Lamivudine refrakter çalışmalarda 1, 2, 3, 4 ve 5 yıl tedaviden sonra kümülatif genotipik entekavir direnci görülme olasılığı sırası ile % 6, %15, %36, % 47 ve %51 olmuştur. Lamivudine dirençli popülasyonda virolojik yanıt sıkla gözlemlenmeli ve uygun direnç testleri yapılmalıdır. 24 haftalık entekavir tedavisinden sonra virolojik yanıtı suboptimal olan hastalarda tedavi modifikasyonu düşünülmelidir (bkz kısım 4.5 ve 5.1).

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

HIV ile koenfeksiyon: HEPATOVİR-B, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit B virüsü ile ko-enfekte olmuş ve aynı zamanda etkili HIV tedavisi almayan hastalarda araştırılmamıştır. Sınırlı klinik deneyim, tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde HEPATOVİR-B kullanıldığında, HIV'e direnç gelişimi potansiyeli olduğunu göstermektedir *(bkz; bölüm 5.1).* Bu nedenle, aynı zamanda yüksek aktiviteli antiretroviral tedavisi (HAART) görmeyen HIV/HBV ko-enfekte hastalarda HEPATOVİR-B tedavisi önerilememektedir *(bkz; bölüm 4.8 ve 5.3).* HEPATOVİR-B HIV enfeksiyonunun tedavisinde araştırılmamıştır ve bu amaçla kullanım için önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilir *(bkz; bölüm 4.2).*

Karaciğer transplantı alıcıları: HEPATOVİR-B'nin karaciğer transplantı alıcılarında güvenliliği ve etkililiği bilinmemektedir. Siklosporin veya takrolimus gibi, böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek bir immunosupresan alan karaciğer transplantı alıcılarında, HEPATOVİR-B tedavisinden önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu dikkatle değerlendirilmelidir *(bkz; bölüm 4.2 ve 5.2).*

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

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

Maltitol: HEPATOVİR-B oral çözelti maltitol içerir. Çok nadir olarak görülmekte olan fruktoz intölerans problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. HEPATOVİR-B tablet, maltitol içermemektedir ve fruktoz intoleransı olan hastalar tarafından alınabilir.

Parahidroksibenzoatlar: HEPATOVİR-B oral çözelti koruyucu olarak alerjik reaksiyonlara neden olabilen metilparaben ve propilparaben içermektedir.

Sodyum: HEPATOVİR-B, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Entekavir, ağırlıklı olarak böbrekler tarafından elimine edildiğinden *(bkz; bölüm 5.2),* HEPATOVİR-B böbrek fonksiyonunu azaltan veya aktif tübüler sekresyon için rekabete giren tıbbi ürünler ile birlikte verildiğinde, her iki tıbbi ürünün serum konsantrasyonları artabilir.

Lamivudin, adefovir dipivoksil ve tenofovir disoproksil fumarat dışında, entekavirin renal yoldan atılan ya da renal fonksiyonu etkileyen ilaçlar ile eş zamanlı uygulanmasının etkileri değerlendirilmemiştir. HEPATOVİR-B bu gibi ilaçlarla birlikte uygulandığında hastalar yan etkiler yönünden yakından izlenmelidir.

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

Entekavir CYP450 enzim sisteminin bir substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir. Bu nedenle entekavir ile CYP450 sisteminden kaynaklanan bir ilaç etkileşimi görülmesi beklenmez.

Entekavirin yemeklerle birlikte alınması emilimi % 18-20 azaltır *(bkz; bölüm 4.2).*

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Bu grup hastalarda özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C.

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

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

Gebelik dönemi:

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal ve fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir *(bkz; bölüm 5.3).* İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HEPATOVİR-B gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Entekavirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen toksikolojik veriler entekavirin süte geçtiğini göstermiştir. Yeni doğanlarda risk dışlanamaz.

HEPATOVİR-B emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Erkek sıçanlarda insanlardakinin >160 katı dozlarda, 0,5 mg/gün'de (>90 defa 1 mg/gün) fertilite üzerinde hiç bir etki olmamıştır. Dişi sıçanlarda 0,5 mg/gün'de insanlardakinin >165 katı dozlarda fertilite ya da erken embriyo gelişmesi üzerinde hiç bir etki gözlenmemiştir (>94 defa 1 mg/gün) *(bkz; bölüm 5.3).*

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HEPATOVİR-B'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Entekavirin farmakodinamik profiline bakıldığında bu aktiviteleri etkilemesi beklenmez. Ancak sersemlik, halsizlik ve uyuklama hali gibi yaygın yan etkileri araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Kompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, entekavir ile en azından bir olası ilişkili, her şiddette ve en sık görülen istenmeyen etkiler baş ağrısı (9%), yorgunluk (%6), sersemlik (%4) ve bulantıdır (%3). Entekavir tedavisi uygulanırken ve bırakıldıktan sonra hepatit alevlenmeleri de rapor edilmiştir (bkz kısım 4.4 ve *c. Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı).*

Advers reaksiyonları tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası gözlemler ile kronik hepatit B enfeksiyonu ve kompanse karaciğer hastalığının entekavir (n = 862) ya da lamivudin (n = 858) ile çift-kör

tedavisi alan 1,720 hastanın katıldığı 107 hafta süren dört klinik çalışmaya dayanarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, laboratuvar anomalileri dahil, günde 0.5 mg entekavirin (medyan 53 hafta tedavi edilen 679 nükleosid-naif HbeAg pozitif veya negatif hasta), günde 1 mg entekavirin (medyan 69 hafta tedavi edilen 183 lamivudine dirençli hasta) ve lamivudinin güvenlilik profilleri karşılaştırılabilir bulunmuştur.

En azından muhtemelen entekavir tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülen istenmeyen etkiler sıklık sıralamasına göre aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anafilaktoit reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, uyku hali
Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Kusma, ishal, bulantı, dispepsi
Hepatobilier hastalıklar
Yaygın: Transaminaz artış
Deri ve deri altı doku hastalıklar
Yaygın olmayan: Alopesi, döküntü
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

Sıklıkla hepatik dekompensasyonda, başka ciddi tıbbî durumlar ya da alınan ilaçlar ile bağlantılı olarak laktik asidoz vakaları bildirilmiştir (bkz kısım 4.4).

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

Seçilmiş advers etkilerin tanımı
Laboratuvar test anormallikleri
Yapılan klinik çalışmalarda, nükleozid naif hastaların % 5'inde başlangıç değerinin 3 katından fazla ALT yükselmesi, % l'den azında başlangıç değerinin 2 katından fazla ALT yükselmesi ile NÜS (Normal Üst Sınır)'ın ve başlangıç değerinin 2 katından fazla total biluribin değerleri oluşmuştur. Bu hastaların %1'inden azında albümin değeri < 2,5 mg/dl, % 2'sinde amilaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla, % 11'inde lipaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla olmuştur. %1'inden azında platelet sayısı 50,000/mm^3'ün altına düşmüştür.

Yapılan klinik çalışmalarda, Lamivudin cevapsız hastaların % 4'ünde başlangıç değerinin 3 katından fazla ALT yükselmesi, % l'den azında başlangıç değerinin 2 katından fazla ALT yükselmesi ile NÜS'ün ve başlangıç değerinin 2 katından fazla total biluribin değerleri oluşmuştur. Bu hastaların % 2'sinde amilaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla, % 18'inde lipaz değeri başlangıç değerinin 3 katından fazla olmuş, % 1'inden azında platelet sayısı 50,000/mm^3'ün altına düşmüştür.

Tedavi sırasında alevlenmeler: Nükleosid-naif hastalar ile yapılan çalışmalarda, entekavir ile tedavi edilen hastaların %2'sinde ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların % 4'ünde NÜS'ün >10 katı, başlangıcın ise > 2 katı ALT yükselmeleri kaydedilmiştir. Lamivudine dirençli hastalarda yapılan çalışmalarda, tedavi devam ederken entekavir alan hastaların % 2'sinde ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %11'inde NÜS'ün > 10 katı ve başlangıcın > 2 katı ALT yükselmeleri ortaya çıkmıştır. Entekavir ile tedavi edilen hastalarda, tedavi devam ederken medyan 4-5 haftada ALT yükselmeleri görülmüş, genellikle tedavi sürerken ortadan kaybolmuş ve çoğu vakada, ALT yükselmesinden önce gelen ya da aynı zamanda gerçekleşen viral yükteki > 2 log_{10}/ml düşüş ile bağlantılı bulunmuştur. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak gözlenmesi önerilmektedir.

Tedavinin kesilmesinden sonra hepatit alevlenmeleri: Entekavir tedavisi dahil hepatit B'de antiviral tedaviyi kesen hastalarda akut hepatit alevlenmeleri bildirilmiştir *(bkz; bölüm 4.4).* Nükleosid-naiv hastalarla yapılan çalışmalarda entekavir ile tedavi edilen hastaların %6'sında ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların % 10'unda tedavi sonrası takipte ALT yükselmeleri normalin üst sınırının >10 katı ve referansın >2 katı ile karşılaşılmıştır. Entekavir ile tedavi edilen nükleosid-naiv hastalar arasında ALT yükselmeleri tedavi başlangıcından itibaren 23-24 haftalık bir medyana sahiptir ve ALT yükseklikleri%86'sı (24/28) HBeAg negatif hastalarda meydana gelmiştir. Lamivudine yanıt vermeyen hastalarda yapılan çalışmalarda sadece limitli sayıda hasta tedavi kesildikten sonra takip edilebilmiştir. Entekavir ile tedavi edilen hastaların %11'inde ALT yükselmesi görülmüş, lamivudin ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde tedavi sonrası takip sırasında ALT yüksekliği gelişmemiştir.

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

Diğer özel popülasyonlar

Dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalardaki deneyim: hastaların 1 mg/gün entekavir (n = 102) ya da 10 mg/gün adefovir dipivoksil (n = 89) aldığı randomize, açık etiketli, karşılaştırmalı bir çalışmada dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda entekavirin güvenlilik profili değerlendirilmiştir (çalışma 048). 48 hafta boyunca entakavir tedavisi gören hastalarda b. *Advers reaksiyonların tablolu listesi'*ne ilave olarak bir advers reaksiyon gözlenmiştir [kanda bikarbonat düşüşü (%2)]. Çalışmanın kümülatif ölüm oranı %23 bulunmuş (23/102), ölüm nedenleri, bu popülasyonda beklendiği gibi, karaciğere bağlı olmuştur. Çalışmadaki kümülatif hepatosellüler karsinoma (HCC) oranı %12 (12/102) dir. Ciddi yan etkiler genellikle karaciğer kaynaklıydı ve kümülatif sıklıkları %69'du. Başlangıç

CTP skorları yüksek olan hastaların ciddi advers etki geliştirme riskleri daha fazlaydı (bkz kısım 4.4).

Laboratuar testi anomalileri: 48 hafta entekavir ile tedavi edilen dekompanse karaciğer hastalığı olan hastaların hiçbirinde NÜS'ün 10 katından, başlangıcın 2 katından fazla ALT yükselmesi görülmemiştir ve hastaların 1%'inin ALT'ları başlangıç değerinin 2 katından fazla yükselmiş ve total bilirubinleri de NÜS'ün ve başlangıcın 2 katından fazla yükselmiştir. Hastaların %30'unun albümin düzeyleri 2.5 g/dl'dan daha az, % 10'unun lipaz düzeyleri başlangıcın 3 katından fazla olmuş, %20'sinin trombositleri 50,000/mm^3'ün altına düşmüştür.

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

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviraller
ATC kodu: J05AF10

Etki mekanizması:
Entekavir, HBV polimeraza karşı güçlü ve selektif aktiviteye sahip bir guanozin nükleozit analoğudur. İntraselüler yarı-ömrü 15 saat olan aktif trifosfat (TP) formuna fosforillenir. İntraselüler TP düzeyleri, ekstraselüler entekavir konsantrasyonlarıyla direkt olarak ilişkilidir ve başlangıç plato düzeylerinin ötesinde anlamlı birikim göstermez. Doğal substrat olan deoksiguanozin-TP ile rekabete giren entekavir-TP, viral polimerazın 3 işlevsel aktivitesini de inhibe eder: (1) HBV polimerazın primingi, (2) negatif sarmalın pregenomik haberci

RNA'dan ters transkripsiyonu ve (3) pozitif HBV DNA sarmalının sentezi. HBV DNA polimeraz için entekavir-TP'nin Ki değeri 0,0012 mikroM'dir. Entekavir-KP α, β ve δ selüler polimerazların zayıf bir inhibitörü olup Ki değerleri 18-40 mikroM'dir. İlaveten, yüksek entekavir maruziyetlerinin HepG2 hücrelerindeki mitokondriyal DNA sentezi üzerinde veya γ. polimeraz üzerinde herhangi bir yan etkisi yoktur (Ki> 160 µM).

Antiviral aktivite:
Entekavir, yabanıl tip HBV ile transfekte edilen insan HepG2 hücrelerinde 0.004 mikroM konsantrasyonda HBV DNA sentezini inhibe etmiştir (%50 azalma, EC_{50}). Entekavir'in LVD dirençli HBV'ye (rtL180M ve rtM204V) karşı ortalama EC_{50} değeri 0.026 mikroM'dir (0.010-0.059 mikroM). Buna karşın, hücre kültüründe yetişen HIV tip 1'e karşı klinik olarak ilişkili bir aktivite görülmemiştir (EC_{50} değeri > 10 mikroM). rtN236T veya rtA181V'de adefovir'e dirençli mutasyonları kodlayan rekombinant virüsler entekavire tamamen duyarlı kalmıştır. Farklı hücrelerde ve tayin şartlarında bir takım laboratuar ve klinik HIV-1 izolatına karşı entekavirin inhibe edici aktivitesi analiz edilmiş ve EC_{50} değerlerinin 0.026 ila > 1-10 mikroM arasında olduğu görülmüştür; tayinde azaltılmış virüs düzeyleri kullanıldığı zaman EC_{50} değerleri daha düşük çıkmıştır. Hücre kültüründe, entekavir mikromolar konsantrasyonlarda M184I sübsitüsyonunu seçerek yüksek entekavir konsantrasyonlarında inhibe edici baskısını doğrulamıştır. M184V sübstitüsyonu içeren HIV varyantları entekavire karşı daha az duyarlı olmuştur *(bkz kısım 4.4)*.

Hücre kültüründeki HBV kombinasyon tayinlerinde, abakavir, didanozin, lamivudin, stavudin, tenofovir veya zidovudin geniş bir konsantrasyon aralığında entekavir'in anti-HBV aktivitesine karşı antagonist değildir. HIV antiviral tayinlerinde, entekavir, C maks değerinin 4 katından fazla mikromolar konsantrasyonlarda, bu altı NRTI'nın ya da emtrisitabinin anti-HIV aktivitesine antagonist değildir.

Hücre kültüründe direnç:
Yabanıl (wild) tip HBV'ye göre, revers transkriptaz enzimi ile rtM204V ve rtL180M sübstitüsyonlarını içeren LVD dirençli virüsleri entekavire karşı 8 kat daha az duyarlılık gösterir. Entekavire dirençli aminoasit değişikliklerine rtT184, rtS202 ve/veya rtM250'nin dahil edilmesi hücre kültüründeki entekavir duyarlılığını azaltır. Klinik izolatlarda gözlenen sübstitüsyonlar (rtT184A, C, F, G, I, L, M veya S; rtS202 C, G veya I; ve/veya rtM250I, L veya V) entekavire duyarlılığı yabanıl tip virüse kıyasla 16-741 kat azaltmaktadır. rtS202 ve rtM250 rezidülerinde entekavire dirençli sübstitüsyonlar tek başlarına entekavire duyarlılıkta sadece ortalama bir etki yaratırlar ve sekanslama yapılan 1000'den fazla hastada, lamivudin direnci yokluğunda gözlenmemiştir. Dirence, değişikliğe uğramış HBV ters transkriptaza bağlanan indirgenmiş inhibitör aracılık eder ve dirençli HBV hücre kültüründe indirgenmiş replikasyon kapasitesini gösterir.

Klinik deneyim:
Kronik hepatit B enfeksiyonu ve viral replikasyon bulguları olan 1633 erişkin hasta ile yapılan aktif kontrollü klinik çalışmalarda 48 haftalık tedavi sonrası histolojik, virolojik, biyokimyasal ve serolojik yanıtlara dayalı olarak yararı gösterilmiştir.

Tüm çalışmalarda, histolojik iyileşme Knodell fibroz skorunda kötüleşme olmadan başlangıç değerine göre Knodell nekro-enflamatuar skorda ≥ 2 puanlık düşüş olarak tanımlanmıştır. Başlangıç Knodell Fibroz skoru 4 (siroz) olan hastalar için yanıtlar tüm etkinlik sonuç ölçütleri üzerinde genel yanıtlara karşılaştırılabilirdir (tüm hastalar kompanse karaciğer hastalığına sahipti). Nükleosid denenmemiş hastalarda yüksek başlangıç Knodell nekroenflamatuar skorları (>10) daha yüksek histolojik düzelme ile birliktedir. Nükleosid denenmemiş HBeAg pozitif hastalarda başlangıç ALT seviyeleri ≥ normal üst sınır ve başlangıç HBV DNA ≤ 9.0 $\log_{10}$ kopya/ml değerleri daha yüksek virolojik yanıt oranları ile birliktedir (48. hafta HBV DNA <400 kopya/ml). Başlangıç özelliklerine bakılmaksızın hastaların çoğunluğu tedaviye histolojik ve virolojik olarak yanıt vermiştir.

Kompanse karaciğer hastalığı olan nükleozit naiv hastalardan edinilen deneyimler:
HBeAg pozitif (022) ve HBeAg negatif (027) hastalarda entekavir'i (ETV) lamivudin (LVD) ile karşılaştıran 48 haftalık randomize, çift kör çalışmaların (027) sonuçları tabloda verilmiştir.

	Daha önce nükleosid kullanmamış olanlar			
	HBeAg Pozitif (çalışma 022)		HBeAg Negatif (çalışma 027)	
	Günde bir kere ETV 0.5 mg	Günde bir kere LVD 100 mg	Günde bir kere ETV 0.5 mg	Günde bir kere LVD 100 mg
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histolojik iyileşme [b]	%72*	%62	%70*	%61
Ishak fibröz skorunda iyileşme	%39	%35	%36	%38
Ishak fibröz skorunda kötüleşme	%8	%10	% 12	%15
n	354	355	325	313
Viral yük azalması (log10 kopya/ml)[c]	-6.86*	-5.39	-5.04	-4.53
Saptanamayan HBV DNA (PCR'ye göre < 300 kopya/ml)[c]	%67*	%36	%90	%72
ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS)	%68*	%60	%78*	%71
HBeAg Serokonversiyonu	%21	%18		

* lamuvidin <0.05
[a] değerlendirilebilir temel çizgisi olan hastalarda (Knodell nekro-enflamatuar skoru ≥ 2 olan hastalar)
[b] primer bitiş noktası
[c] Roche Cobas Amplicator PCR analizi (LLOQ = 300 kopya/mL)

Lamivudine yanıt vermeyen (kompanse karaciğer) hastalarla edinilen deneyimler:
HBeAg pozitif lamivudine dayanıklı hastalarda yapılan, hastaların %85'inin başlangıçta LVD dirençli mutasyonları gösterdiği randomize, çift kör çalışmada, çalışmanın başlangıcında lamivudin alan hastalar, arınma veya çakışma dönemi olmadan (n=141) günde bir kere

entekavir 1 mg'a geçmiş veya günde bir kere 100 mg lamivudine devam etmişlerdir (n=145). 48 haftalık sonuçlar tabloda verilmiştir.

	Lamivudine yanıt vermeyen hastalar	
	HBeAg pozitif (çalışma 026)	
	Günde bir kere ETV 1.0 mg	Günde bir kere LVD 100 mg
n	124[a]	116[a]
Histolojik iyileşme [b]	%55*	%28
Ishak fibröz skorunda iyileşme	%34*	%16
Ishak fibröz skorunda kötüleşme	%11	%26
n	141	145
Viral yük azalması (log10 kopyaları/ml)[c]	-5.11*	-0.48
Saptanamayan HBV DNA (PCR'ye göre < 300 kopya/ml)[c]	%19*	%1
ALT normalizasyonu (< 1 kat NÜS)	%61*	%15
HBeAg Serokonversiyonu	%8	%3

* lamuvidin <0.05

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

[b] primer bitiş noktası

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

48 haftadan uzun süren tedaviden elde edilen sonuçlar:

Önceden belirtilen yanıt kriterleri 48 haftada veya tedavinin ikinci yılında karşılandığında tedavi kesilmiştir. Yanıt kriterleri HBV virolojik baskılama (bDNA'ya göre HBV DNA< 0.7 MEq/ml) ve HBeAg kaybı (HBeAg pozitif hastalarda) veya ALT < 1.25 x NÜS'tür (HBeAg negatif hastalarda). Yanıt veren hastalar tedaviden sonra 24 hafta daha takip edilmişlerdir. Virolojik kriterleri karşılayan fakat serolojik veya biyokimyasal kriterleri karşılamayan hastalar kör tedaviye devam etmişlerdir. Virolojik yanıt vermeyen hastalara alternatif tedavi önerilmiştir.

Nükleozit-naiv çalışmalar

HBeAg pozitif (çalışma 022): 96 haftaya kadar entekavir ile tedavi, (n = 354) PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml için %80, ALT normalizasyonu için %87, HBeAg serokonversiyonu için %31 ve HBsAg serokonversiyonu için %2'lik (HBsAg kaybı için %5) kümülatif yanıt oranları ile sonuçlanmıştır. Lamivudin için (n = 355), kümülatif yanıt oranları PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml için %39, ALT normalizasyonu için %79, HBeAg serokonversiyonu için %26 ve HBsAg serokonversiyonu için %2'dir (HBsAg kaybı için %3). Dozlamanın sonunda, tedaviye 52 haftadan fazla (ortalama 96 hafta) devam eden hastalar arasında, entekavir ile tedavi edilen 243 hastadan %81'i ve lamivudin ile tedavi edilen 164

hastadan %39'u PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml sonucunu elde ederken, entekavir ile tedavi edilenlerin %79'unda, lamivudin ile tedavi edilenlerin %68'inde ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS) ortaya çıkmıştır.
HBeAg negatif (çalışma 027): Entekavir ile 96 haftaya kadar süren HBeAg negatif (çalışma 027) tedavi (n=325) PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml için %94, ALT normalizasyonu için %89 iken lamivudin ile tedavi edilen hastalarda (n=313) PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml için %77, ALT normalizasyonu için %84'tür. Tedaviye 52 haftadan fazla (ortalama 96 hafta) entekavir ile tedavi gören 26, lamivudin ile tedavi gören 28 hasta için, entekavir ile tedavi edilen hastaların %96'sı ve lamiduvin ile tedavi edilen hastaların %64'ü, dozlamanın sonunda PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml sonucunu elde etmiştir. Entekavir ile tedavi edilen hastaların %27'sinde ve lamivudin ile tedavi edilen hastaların %21'inde ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS) görülmüştür.

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

Karaciğer biyopsi sonuçları: 022 (HBeAg pozitif) ve 027 (HBeAg negatif) pivotal nükleosid-naif çalışmalarından uzun süreli bir rollover çalışmasına kaydolan 57 hastanın uzun dönemde karaciğer histolojisi sonuçları değerlendirilmiştir. Entekavir dozajı pivot çalışmalarda günde 0.5 mg (ortalama ilaç alma süresi 85 hafta), rollover çalışmasında günde 1 mg (ortalama ilaç alma süresi 177 hafta) olmuştur. Rollover çalışmasında 51 hasta başlangıçta ayrıca lamivudin de almıştır (ortalama 29 hafta boyunca). Bu hastaların 55/57 (96%)'sı önceden tanımlanan şekilde histolojik iyileşme kaydetmiş, 50/57 (88%)'inin Ishak fibroz skorları ≥ 1 puan düşmüştür. Başlangıç Ishak fibroz skorları ≥ 2 olan hastaların 25/43 (58%)'inde ≥ 2 puan düşüş görülmüştür. Başlangıçta ilerlemiş fibrozu ya da sirozu olan (Ishak fibroz skoru 4, 5 veya 6) hastaların tümü (10/10) ≥ 1 puan düşüş elde etmiştir (başlangıçtan medyan düşüş 1.5 puandı). Uzun dönem biyopsisinde, bütün hastalarda < 300 kopya/ml HBV DNA, 49/57 (86%) hastada NÜS'ün ≤ 1 katı serum ALT bulunmuştur. 57 hastanın hepsi HBsAg pozitif olarak kalmıştır.

Lamivudine yanıt vermeyen çalışmalar
HBeAg pozitif (çalışma 026): 96 haftaya kadar entekavir ile tedavi (n=141) PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml için %30, ALT normalizasyonu için %85 ve HBeAg serokonversiyonu için %17'lik kümülatif yanıtla sonuçlanmıştır. Entekavir tedavisine 52 haftadan fazla (ortalama 96 hafta) devam eden 77 hasta için, dozlamanın sonunda %40 PCR'ye göre HBV DNA < 300 kopya/ml, %81 ALT normalizasyonu (≤ 1 kat NÜS) sonuçları elde edilmiştir.
Yaş/cinsiyet:
Etkinlikte, cinsiyete (klinik çalışmalara katılanların ≈ %25'i kadındır) veya yaşa (hastaların ≈ %5'i 65 yaşın üzerindedir) dayalı belirgin bir fark görülmemiştir.

Özel popülasyonlar

Eşlik eden YAART alan HIV/HBV ko-infekte özel hasta popülasyonları: çalışma 038 HIV ile ko-infekte 67 HBeAg pozitif ve 1 HBeAg negatif hastayı içermiştir. Hastalar Lamivudin içeren YAART tedavisinde HBV viremi tekrarlaması ile stabil kontrollü HIV'e (HIV RNA < 400 kopya/ml) sahiptir. YAART tedavileri emtrisitabin ya da tenofovir dizoproksil fumarat içermemiştir. Temel çizgisinde entekavir ile tedavi edilen hastalar daha önceki lamivudin tedavisinin 4.8 yıllık medyan süresi ve 494 hücre/mm^3'lük medyan CD4 sayısına (CD4 sayısı < 200 hücre/mm^3 olan sadece 5 hasta ile) sahipti. Hastalar lamivudin tedavilerine devam ettiler ve 24 hafta boyunca günde 1 kere 1 mg entekavir (n = 51) ya da plasebo (n = 17) almak üzere atandılar ve bunu tümünün entekavir aldıkları ek bir 24 hafta izledi. 24. haftada HBV viral yükündeki azalma entekavir ile önemli oranda daha yüksekti (0.11 log10 kopya/ml'lik bir artışa karşılık -3.65). Başlangıçta entekavir tedavisi almak üzere atanan hastalar için 48. haftada HBV DNA'daki azalma -4.20 log10 kopya/ml'ydi, başlangıçta normal olmayan ALT'ye sahip hastaların %37'sinde ALT normalleşmesi oluşmuş ve hiçbiri HBeAg serokonversiyonuna ulaşamamıştır.

Eş zamanlı YAART almayan HIV/HBV ile ko-enfekte hastalar: aynı zamanda etkili HIV tedavisi almayan HIV/HBV ko-enfekte hastalarda entekavir değerlendirilmiştir. YAART olmadan entekavir monoterapisi alan HIV/HBV ko-enfekte hastalarda HIV RNA azalmaları bildirilmiştir. Bazı durumlarda, hastanın gelecekte alabileceği YAART tedavilerinin seçimi için uzantılara sahip olan HIV M184V varyantının seçimi gözlenmiştir. Bu nedenle, potansiyel HIV direnci gelişimi nedeniyle bu durumda entekavir kullanılmalıdır *(bkz bölüm 4.4)*.

Klinik direnç: klinik çalışmalarda başlangıçta 0.5 mg (nükleosid-naif) ya da 1.0 mg (lamivudine refrakter) entekavir ile tedavi edilip tedavilerinin 24. haftasında ya da daha sonra PCR HBV DNA ölçümleri yapılan hastalarda direnç gözlemlenmiştir.

Nükleosid-naif çalışmaların 240. haftasında rtT184 ve rtS202'de genotipik ETVr sübstitüsyonları saptanmış, ya da ikisinin virolojik ilerleme geliştirdiği (bkz tablo) entekavir ile tedavi edilen 3 hastada rtM250 tanınmıştır. Bu sübstitüsyonlar yalnızca LVD dirençli sübstitüsyonları olan durumlarda gözlenmiştir (rtM204V ve rtL180M).

Nükleosid-Naif Çalışmalarda 5. Yılda Ortaya Çıkan Genotipik Entekavir Direnci					
	Yıl 1	Yıl 2	Yıl 3[a]	Yıl 4[a]	Yıl 5[a]
Tedavi edilip direnç gözlemlenen hastalar[b]	663	278	149	121	108
Spesifik yılda hasta özellikleri:					
- genotipik ETVr[c]	1	1	1	0	0
- genotipik ETVr[c] ile virolojik ilerleme[d]	1	0	1	0	0
Kümülatif olasılıklar:					
- genotipik ETVr[c]	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- genotipik ETVr[c] ile virolojik ilerleme[d]	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

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

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

[c] Hastaların LVD dirençli sübstitüsyonları da vardır.

[d] En düşük değerdeki PCR HBV DNA birbirini izleyen ölçümler ile ya da *pencereli* (windowed) zaman noktasının sonunda konfirme edilen şekilde $\geq 1 \log_{10}$ artmıştır.

Entekavir ile tedavi edilip direnç gözlenen lamivudine refrakter 187 hastanın 10'unun (5%) başlangıç isolatlarında ETVr sübstitüsyonları (rtM204V/I ± rtL180M LVD dirençli sübstitüsyonlarına ek olarak) gözlenmiştir. Demek ki, daha önceki lamivudin tedavisi bu direnç sübstitüsyonlarını seçebilir ve bunlar entekavir tedavisinden önce düşük bir sıklıkta bulunabilir. 240. haftada 10 hastanın 3'ü virolojik breakthrough (ilerleme) geliştirmiş (dip noktadan $\geq 1 \log_{10}$ artış). Lamivudine refrakter çalışmalarda 240. haftaya kadar ortaya çıkan entekavir direnci tabloda özetlenmiştir.

Lamivudine Yanıt Vermeyen Çalışmalarda 5. Yıla Kadar Ortaya Çıkan Genotipik Entekavir Direnci					
	Yıl 1	Yıl 2	Yıl 3[a]	Yıl 4[a]	Yıl 5[a]
Tedavi edilip direnç gözlemlenen hastalar[b]	187	146	80	52	33
Spesifik yılda hasta özellikleri:					
- genotipik ETVr[c]	11	12	16	6	2
- genotipik ETVr[c] ile virolojik ilerleme[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Kümülatif olasılıklar:					
- genotipik ETVr[c]	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- genotipik ETVr[c] ile virolojik ilerleme[d]	1.1%[e]	10.7%[e]	27%[e]	41.3%[e]	43.6%[e]

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

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

[c] Hastaların LVD dirençli sübstitüsyonları da vardır.

[d] En düşük değerdeki PCR HBV DNA birbirini izleyen ölçümler ile ya da *pencereli* (windowed) zaman noktasının sonunda konfirme edilen şekilde ≥ 1 log_{10} artmıştır.
[e] Herhangi bir yılda ortaya çıkan ETVr; spesifik bir yılda virolojik ilerleme.

Başlangıç HBV DNA'ları < 10^7 log_{10} kopya/ml olan lamivudine yanıt vermeyen hastaların 64%'ü (9/14) 48. haftada < 300 kopya/ml HBV DNA'ya ulaşmıştır. Bu 14 hastanın genotipik entekavir direnç oranları genel çalışma popülasyonundan daha düşüktü (5 yıllık takipte 18.8% kümülatif olasılık; bkz. Tablo). Ayrıca, 24. haftada PCR ile < 10^4 log_{10} kopya/ml HBV DNA elde eden lamivudine-refrakter hastalardaki direnç oranı bu sonucu vermeyenlerden daha düşüktü (5 yıllık kümülatif olasılıklar sırasıyla 17.6% [n=50] ve 60.5% [n=135] olmuştur).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Entekavir, hızla emilir ve 0,5-1,5 saat arasında pik plazma konsantrasyonları oluşur.
Mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Değişmemiş ilacın idrarla atılımına göre, biyoyararlanımının en az 70% olduğu tahmin edilmektedir. 0.1-1 mg arası multipl dozları takiben C_{maks} ve EAA dozla orantılı olarak yükselmiştir. Günde tek dozdan 6-10 gün sonra ≈ 2 katı birikim ile kararlı duruma gelir. C_{maks} ve kararlı durum C_{min} 0.5 mg dozda sırasıyla 4.2 ve 0.3 ng/ml, 1 mg dozda sırasıyla 8.2 ve 0.5 ng/ml olmuştur. Tablet ve oral çözelti sağlıklı gönüllülerde biyoeşdeğer olduğundan her iki form birbirinin yerine kullanılabilir.

0,5 mg entekavirin standart bir çok yağlı yemekle (945 kcal, 54,6 g yağ) veya hafif bir yemekle (379 kcal, 8,2 g yağ) verilmesi emilimde minimum bir gecikmeyle (açlıkta 0,75 saat karşısında beslenmeyle 1-1,5 saat), Cmaks'ta %44-46'lık bir azalma ve EAA'de %18-20'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır *(bkz; bölüm 4.2).*

Dağılım:

Entekavir için tahmini dağılım hacmi, toplam vücut sıvıları içinde aşırı olup bu, ilacın dokulara iyi nüfuz ettiğini düşündürmektedir. İnsan serum proteinine in vitro bağlanması yaklaşık %13'tür.

Biyotransformasyon:

Entekavir CYP450 enzim sisteminin bir substratı, inhibitörü veya indükleyicisi değildir. [^{14}C] işaretli entekavir uygulanmasını takiben oksitlenmiş ya da asetillenmiş metabolitlere ve faz II metabolitlerine, glukuronid ve sülfat konjugatlarına rastlanmamıştır.

Eliminasyon:

Pik düzeylere ulaştıktan sonra, entekavir plazma konsantrasyonları bi-eksponensiyal tarzda azalarak terminal eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 128-149 saat olmaktadır; gözlemlenen ilaç birikme indeksinin, günde bir defalık dozla yaklaşık 2 kat olması, etkili bir birikme yarı-ömrünün yaklaşık 24 saat olduğunu düşündürmektedir.
Entekavir ağırlıklı olarak böbreklerden elimine edilmekte olup kararlı durumda idrardan kazanılan değişmemiş ilacın oranı, dozun % 75'idir. Renal klerens dozdan bağımsızdır ve

360-471 ml/dakika arasında olması, entekavirin hem glomerüler filtrasyona hem de net tübüler sekresyona uğradığını düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
0.1-1 mg arasındaki çoklu dozları takiben Cmaks ve EAA değerlerinde dozla-orantılı bir artış vardır.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler
Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensi azaldıkça entekavirin klerensi de azalmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılmış l mg'lık tek doz farmakokinetik çalışması sonuçlarına göre kreatinin klerensi < 50 ml/dakika olan hastalarda dozun ayarlanması önerilir.

Çeşitli Derecelerde Böbrek Yetmezliği olan Hastalarda Entekavirin Farmakokinetik Parametreleri

	Başlangıçtaki Kreatinin Klirensi (ml/dk)				**Şiddetli Hemodiyaliz ile kontrol edilen**	**Şiddetli CAPD İle kontrol edilen**
	Bozulmamış	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**		
	>80	**>50-≤80**	**30-50**	**<30**		
	n=6	**n=6**	**n=6**	**n=6**	**n=6**	**n=4**
Cmaks (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
EAA (0-T) (ng•saat/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/dak) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLT/F (ml/dak) (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)

CLR= Renal Klerens
CLT/F= Görünür Oral Klerens
CAPD= Sürekli Ambulatuar Periton Diyaliz

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastaların farmakokinetik parametreleri, normal karaciğer fonksiyonlu hastalarınkine benzerdir.

Yaşlılar: Entekavirin farmakokinetikleri üzerinde yaşın etkisi 65-83 yaş arası (ortalama yaş kadınlarda 69, erkeklerde 74) yaşlılarla 20-40 yaş arası (ortalama yaş kadınlarda 29, erkeklerde 25) gençleri karşılaştırarak değerlendirilmiştir. Esasen böbrek fonksiyonlarındaki ve ağırlıktaki farklılıklar nedeniyle yaşlılarda genç hastalara göre EAA %29 daha yüksekti. Kreatinin klerensi ve vücut ağırlığındaki farklar ayarlandıktan sonra yaşlı hastalar gençlere

göre %12.5 daha yüksek EAA'ya sahiptir. 16-75 yaş arası hastaları kapsayan popülasyon farmakokinetik analizi yaşın entekavir farmakokinetiğini önemli oranda etkilemediğini göstermiştir.

Karaciğer transplantı sonrası: Stabil bir siklosporin A (n=5) veya takrolimus (n=4) dozu almakta olan HBV enfeksiyonlu karaciğer transplantı alıcılarındaki entekavir maruziyeti, normal renal fonksiyonu olan sağlıklı deneklerdekinin yaklaşık 2 katı kadardı. Bu hastalarda değişen böbrek fonksiyonu, entekavire maruz kalınmasında artışa neden olmuştur *(bkz; bölüm 4.4).*

Cinsiyet: Renal fonksiyon ve ağırlık farklılıkları nedeni ile AUC kadınlarda erkeklerde olduğundan % 14 daha fazlaydı. Kreatinin klerensi ve vücut ağırlığı farklılıkları ayarlandıktan sonra, erkek ve kadın vakaların maruziyetleri arasında bir fark kalmamıştır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde tekrar dozu toksikoloji çalışmalarında, geri çevrilebilir perivasküler enflamasyon, insanlardaki 19 ve 10 kat maruziyetlere karşılık gelen (sırasıyla 0.5 ve 1 mg) etkisiz dozların olduğu merkezi sinir sisteminde gözlenmiştir. Bu bulgu, insanlara göre ≥ 100 kat maruziyetlerde 1 yıl boyunca her gün entekavir verilen maymunlar dahil diğer türlerde tekrar doz çalışmalarında gözlenmemiştir.

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

Entekavir verilen gebe sıçan ve tavşanlarda, insanlardakilere göre ≥ 21 kat daha yüksek maruziyetlere embriyotoksisite ve maternal toksisite için etkisiz seviyeler karşılık gelmiştir. Sıçanlarda yüksek maruziyetlerde maternal toksisite, embriyofetal toksisite (emilmeler), düşük fetal vücut ağırlığı, kuyruk ve omurga sakatlıkları, azalmış osifikasyon (omurlar, stemebralar ve falankslar) ve ekstra lumbar omurlar ve kaburgalar gözlenmiştir. Tavşanlarda yüksek maruziyette embriyofetal toksisite (rezorpsiyon), azalmış osifikasyon (hyoid) ve yüksek 13. kosta insidansı gözlenmiştir. Sıçanlarla yapılan bir peri-postnatal çalışmada yavrular üzerinde hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Entekavirin gebe-emziren sıçanlara 10 mg/kg dozunda verildiği farklı bir çalışmada hem entekavire fetal maruziyet ve hem de entekavirin süte geçişi gösterilmiştir.

Bir memeli hücresi gen mutasyon analizi olan, Ames mikrobik mutajenesite analizinde ve Syrian hamster embriyo hücreleri ile bir transformasyon analizinde genotoksisite bulgusu

yoktur. Sıçanlarda bir mikro çekirdek çalışması ve bir DNA tamiri çalışması da negatiftir. Entekavir klinik olarak elde edilenden önemli oranda daha yüksek dozlarda insan lenfosit kültürlerine klastojeniktir.

İki yıllık karsinojenesite çalışmaları: erkek farelerde sırasıyla insanlarda 0.5 ve 1 mg'a karşı ≥ 4 ve ≥ 2 kat daha yüksek maruziyetlerde akciğer tümörleri insidansında artışlar gözlenmiştir. Tümör gelişiminin öncesinde sıçan, köpek ya da maymunlarda gözlenmeyen akciğerde pnömosit proliferasyonu görülür. Bu durum muhtemelen türe özgü olarak fareler gözlenen akciğer tümörü gelişiminde önemli bir olayı gösterir. Sadece yüksek hayat boyu maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlarda beyin gliomları, erkek farelerde karaciğer karsinomları, dişi farelerde benign vasküler tümörler ve dişi sıçanlarda karaciğer adenomları ve karsinomları içeren diğer tümörlerin yüksek insidansları görülür. Ancak etkisiz seviyeler tam olarak belirlenemez. İnsanlar için bulguların tahmin edilebilirliği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Maltilol, likit (Lycacin 80/55)
Metilparaben
Propilparaben
Portakal aroması 506304 CE
Susuz sitrik asit
Susuz sodyum sitrat
Deiyonize su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün su, diğer solventler ve diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak 200 mL Köşegen Plastik Şişe, 28/16 Çocuk Emniyetli Polipropilen Şişe Kapağı kullanılmaktadır. Karton kutu içerisinde 200 ml'lik plastik şişe ve 10 mL'lik ölçülü kaşık ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece – İstanbul
Tel: 0 212 692 92 92
Fax: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2016/336

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ