1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Baraclude 0,5 mg filmomhulde tabletten
Baraclude 1 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Baraclude 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 0,5 mg entecavir (als monohydraat).

Baraclude 1 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 1 mg entecavir (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect
Elke 0,5 mg filmomhulde tablet bevat 120,5 mg lactose.
Elke 1 mg filmomhulde tablet bevat 241 mg lactose.Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Baraclude 0,5 mg filmomhulde tabletten
Driehoekig, wit tot gebroken wit tablet met de tekst “BMS” gegraveerd op de ene zijde en de tekst “1611” op de andere zijde.

Baraclude 1 mg filmomhulde tabletten
Driehoekig, roze tablet met de tekst “BMS” gegraveerd op de ene zijde en de tekst “1612” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Baraclude is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B virusinfectie (HBV) (zie rubriek 5.1) bij volwassen patiënten met:

- gecompenseerde leverziekte en tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologische tekenen van actieve ontsteking en/of fibrose
- gedecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.4).

Deze indicatie is voor zowel gecompenseerde als gedecompenseerde leverziekte gebaseerd op klinisch onderzoek bij nucleoside-naïeve patiënten met een HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve infectie. Wat betreft patiënten met lamivudine-refractaire hepatitis B, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1.

Baraclude is tevens geïndiceerd voor de behandeling van chronische HBV-infectie bij nucleoside-naïeve pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met gecompenseerde leverziekte met verschijnselen van actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologische verschijnselen van actieve matig ernstige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Wat betreft de keuze om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van chronische hepatitis B infectie.

Dosering

Gecompenseerde leverziekte

Nucleoside-naïeve patiënten: de aanbevolen dosis bij volwassenen is 0,5 mg eenmaal daags met of zonder voedsel.

Lamivudine-refractaire patiënten (met tekenen van viremie tijdens de behandeling met lamivudine of de aanwezigheid van lamivudineresistentie [LVDr] mutaties) (zie rubrieken 4.4 en 5.1): de aanbevolen dosis bij volwassenen is 1 mg eenmaal daags en dient op een lege maag te worden ingenomen (meer dan twee uur vóór en meer dan twee uur na een maaltijd) (zie rubrieken 5.2). Het combineren van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder kruisresistentie tegen lamivudine of entecavir) moet bij voorkeur worden overwogen in plaats van entecavir monotherapie, bij de aanwezigheid van LVDr-mutaties (zie rubriek 4.4).

Gedecompenseerde leverziekte

De aanbevolen dosis voor volwassen patiënten met gedecompenseerde leverziekte is 1 mg eenmaal daags, die ingenomen moet worden op een lege maag (meer dan 2 uur voor en meer dan 2 uur na een maaltijd) (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met lamivudine-refractaire hepatitis B, zie rubriek 4.4 en 5.1.

Behandelingsduur:
De optimale behandelingsduur is niet bekend. Houd bij het stopzetten van de behandeling rekening met het volgende:
- Bij HBeAG-positieve volwassen patiënten moet de behandeling ten minste worden voortgezet tot 12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met anti-HBe-detectie in twee opeenvolgende serummonsters waartussen een periode van ten minste drie tot zes maanden zit) of HBs-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd (zie rubriek 4.4).
- Bij HBeAg-negatieve volwassen patiënten moet de behandeling ten minste worden voortgezet totdat HBs-seroconversie optreedt of totdat er bewijs is van verminderde werkzaamheid. Bij voortgezette behandeling van meer dan twee jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om na te gaan of voortzetting van de geselecteerde behandeling nog steeds geschikt is voor de patiënt.

Bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte of cirrose wordt staken van de behandeling niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Voor een juiste dosering in pediatrische patienten zijn Baraclude orale oplossing of Baraclude 0,5 mg filmomhulde tabletten beschikbaar.

De beslissing om pediatrische patiënten te behandelen dient gebaseerd te zijn op zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van baseline histologische informatie. De voordelen van langdurige virologische suppressie met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, waaronder het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus.

Serum ALAT dient aanhoudend verhoogd te zijn gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B; en ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 32,6 kg dienen een dagelijkse dosis van één 0,5 mg tablet of 10 ml (0,5 mg) van de drank toegediend te krijgen, met of zonder voedsel. De drank dient gebruikt te worden voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 32,6 kg.

Behandelduur voor pediatrische patiënten
De optimale behandelduur is onbekend. In overeenstemming met huidige pediatrische behandelrichtlijnen, kan stopzetting van de behandeling in de volgende gevallen worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve pediatrische patiënten moet de behandeling ten minste 12 maanden worden voortgezet na het bereiken van niet-detecteerbaar HBV DNA en HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg en anti-HBe-detectie in twee opeenvolgende serummonsters waartussen een periode van minimaal 3-6 maanden zit), of tot HBs-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd. Serum ALAT- en HBV DNA-spiegels dienen regelmatig na stopzetting van de behandeling te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
- Bij HBeAg-negatieve pediatrische patiënten moet de behandeling worden voortgezet totdat HBs-seroconversie optreedt of totdat er bewijs is van verminderde werkzaamheid.

De farmacokinetiek bij pediatrische patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

Ouderen: aanpassing van de dosis op basis van leeftijd is niet vereist. De dosis moet worden aangepast aan de nierfunctie van de patiënt (zie doseringsaanbevelingen bij nierfunctiestoornissen en rubriek 5.2).

Geslacht en ras: aanpassing van de dosis op basis van geslacht of ras is niet vereist.

Nierfunctiestoornissen: de klaring van entecavir daalt bij verminderde creatinineklaring (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosis wordt als volgt aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min, inclusief patiënten die hemodialyse of continue ambulante peritoneaaldialyse (CAPD) ondergaan. Een verlaging van de dagelijkse dosering, gebruik makend van Baraclude drank volgens de tabel, wordt aanbevolen. Als alternatief kan, indien de drank niet beschikbaar is, de dosering worden aangepast door de doseerintervallen te verhogen. Dit wordt ook weergegeven in de tabel. De voorgestelde dosisaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie van beperkte gegevens en de bijbehorende veiligheid en werkzaamheid zijn niet klinisch onderzocht. Daarom dient de virologische respons nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Creatinineklaring (ml/min)	**Dosering van Baraclude***	
	Nucleoside-naïeve patiënten	**Lamivudine-refractair of gedecompenseerde leverziekte**
≥ 50	eenmaal per dag 0,5 mg	eenmaal per dag 1 mg
30 - 49	eenmaal per dag 0,25 mg* OF 0,5 mg elke 48 uur	eenmaal per dag 0,5 mg
10 - 29	eenmaal per dag 0,15 mg* OF 0,5 mg elke 72 uur	eenmaal per dag 0,3 mg* OF 0,5 mg elke 48 uur
< 10 hemodialyse of CAPD**	eenmaal per dag 0,05 mg* OF 0,5 mg elke 5-7 dagen	eenmaal per dag 0,1 mg* OF 0,5 mg elke 72 uur

* voor doses van minder dan 0,5 mg wordt Baraclude drank aanbevolen.
** entecavir moet op dagen dat de patiënt hemodialyse ondergaat nà hemodialyse worden ingenomen.

Leverfunctiestoornissen: aanpassing van de dosering is voor patiënten met een leverfunctiestoornis niet vereist.

Wijze van toediening

Baraclude dient oraal ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornissen: aanpassing van de dosering wordt aanbevolen voor patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2). De voorgestelde

dosisaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie van beperkte gegevens en de bijbehorende veiligheid en werkzaamheid zijn niet klinisch onderzocht. Daarom dient de virologische respons nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Exacerbatie van hepatitis: spontane exacerbaties bij chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen terwijl de serum-HBV DNA-spiegels afnemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met entecavir behandeling exacerbaties hadden, traden deze gemiddeld 4 tot 5 weken na het starten van de behandeling op. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of hepatische decompensatie. Patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose hebben na exacerbatie van hepatitis mogelijk meer kans op hepatische decompensatie en moeten daarom tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die met de behandeling voor hepatitis B zijn gestopt (zie rubriek 4.2). Exacerbaties na staken van de behandeling gaan meestal gepaard met verhoogd HBV DNA, en lijken merendeels zelf-limiterend te zijn. Er zijn echter gevallen van ernstige exacerbaties gemeld, waaronder enkele met fatale afloop.

Bij nucleoside-naïeve patiënten die na het staken van de entecavir behandeling exacerbaties hadden, traden deze gemiddeld 23 tot 24 weken na het stopzetten van de behandeling op. De meeste gevallen werden gemeld bij HBeAg-negatieve patiënten (zie rubriek 4.8). Na het stopzetten van de behandeling voor hepatitis B moet de leverfunctie van patiënten gedurende ten minste 6 maanden regelmatig worden gecontroleerd middels klinische follow-up en laboratoriumonderzoek. Indien van toepassing kan hervatting van de behandeling voor hepatitis B gerechtvaardigd zijn.

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte, met name bij diegenen met Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C ziekte, zijn vaker ernstige leverbijwerkingen waargenomen (ongeacht causaliteit) dan bij patiënten met een gecompenseerde leverfunctie. Ook patiënten met gedecompenseerde leverziekte hebben mogelijk een hoger risico op lactaatacidose en op specifieke nierbijwerkingen zoals hepatorenaal syndroom. Daarom dienen de klinische en laboratoriumparameters nauwkeurig gecontroleerd te worden bij deze patiëntenpopulatie (zie ook rubrieken 4.8 en 5.1).

Lactaatacidose en ernstige hepatomegalie met steatose: voorvallen van lactaatacidose (in afwezigheid van hypoxemie), soms fataal, gewoonlijk samengaand met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose, zijn gemeld bij het gebruik van nucleosideanalogen. Aangezien entecavir een nucleosideanaloog is, kan dit risico niet worden uitgesloten. De behandeling met nucleosideanalogen moet worden stopgezet wanneer snel stijgende aminotransferasespiegels, progressieve hepatomegalie of metabole acidose/lactaatacidose van onbekende etiologie optreden. Goedaardige digestieve symptomen, zoals misselijkheid, braken en abdominale pijn, kunnen een aanwijzing zijn voor de ontwikkeling van lactaatacidose. Ernstige gevallen, soms met fatale afloop, zijn geassocieerd met pancreatitis, leverfalen/hepatische steatose, nierfalen en hogere serumlactaatspiegels. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van nucleoside-analogen aan elke patiënt (met name vrouwen met obesitas) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd.

Om onderscheid te maken tussen verhogingen in aminotransferases als gevolg van een respons op de behandeling en verhogingen mogelijk gerelateerd aan lactaatacidose, moeten artsen nagaan of veranderingen in ALAT gepaard gaan met verbeteringen in andere laboratoriummarkers van chronische hepatitis B.

Resistentie en specifieke voorzorgen voor lamivudine-refractaire patiënten: mutaties in het HBV polymerase die lamivudineresistentie mutaties coderen kunnen leiden tot een opvolgende verergering van secondaire substituties, waaronder die gepaard gaan met entecavir-geassocieerde resistentie (ETVr). Bij een klein percentage van lamivudine-refractaire patiënten waren er bij aanvang ETVr-substituties aangetroffen op de residuen rtT184, rtS202 of rtM250. Patiënten met een lamivudine-resistente HBV hebben een groter risico op ontwikkeling van entecavirresistentie dan patiënten zonder lamivudineresistentie. De cumulatieve waarschijnlijkheid op het optreden van genotypische entecavirresistentie na behandeling van 1, 2, 3, 4 en 5 jaren in lamivudine-refractaire studies waren respectievelijk 6%, 15%, 36%, 47% en 51%. Virologische response dient regelmatig te worden gecontroleerd in de lamivudine-refractaire populatie en geschikte resistentietesten dienen te worden uitgevoerd. Na een behandeling van 24 weken met entecavir dient er bij patiënten met een suboptimale virologische response een aanpassing van de behandeling te worden overwogen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Wanneer behandeling wordt gestart bij patiënten met een gedocumenteerde geschiedenis van lamivudine-resistente HBV dient bij voorkeur een combinatie van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder kruisresistentie tegen lamivudine of entecavir) te worden overwogen in plaats van entecavir monotherapie.

Reeds bestaande lamivudineresistente HBV wordt in verband gebracht met een verhoogd risico voor opvolgende entecavirresistentie ongeacht de graad van leverziekte; bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte zou virologische doorbraak in verband gebracht kunnen worden met ernstige klinische complicaties van de onderliggende leverziekte. Daarom zou bij patiënten met zowel gedecompenseerde leverziekte als lamivudineresistente HBV het gebruik van entecavir in combinatie met een tweede antiviraal middel (dat geen kruisresistentie vertoont met lamivudine of entecavir) overwogen moeten worden eerder dan entecavir monotherapie.

Pediatrische patiënten: Er werd een lagere virologische respons (HBV DNA < 50 IE/ml) waargenomen bij pediatrische patiënten met baseline HBV DNA ≥ 8,0 $\log_{10}$ IE/ml (zie rubriek 5.1). Entecavir dient bij deze patiënten alleen te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor het kind (bijv. resistentie). Aangezien sommige pediatrische patiënten langdurige of zelfs levenslange behandeling van chronisch actieve hepatitis B nodig hebben, moet aandacht worden besteed aan het effect van entecavir op de toekomstige behandelingsmogelijkheden.

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan: de nierfunctie van patiënten die na een levertransplantatie cyclosporine of tacrolimus gebruiken, moet voor en tijdens de behandeling met entecavir zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van entecavir bij patiënten die tevens zijn geïnfecteerd met het hepatitis C- of D-virus.

Patiënten met gelijktijdige infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv)/HBV die geen antiretrovirale therapie krijgen: entecavir is niet onderzocht bij patiënten met een hiv/HBV co-infectie die niet gelijktijdig een effectieve hiv-behandeling kregen. Ontwikkeling van hiv-resistentie is waargenomen wanneer entecavir werd gebruikt om chronische hepatitis B te behandelen bij patiënten met hiv-infectie zonder gelijktijdige behandeling met Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART) (zie rubriek 5.1). Daarom dient entecavir niet gebruikt te worden bij patiënten met hiv/HBV co-infectie die geen HAART krijgen. Entecavir is niet onderzocht als behandeling tegen hiv en wordt daarom afgeraden.

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv/HBV die antiretrovirale therapie krijgen: entecavir is onderzocht bij 68 volwassenen met hiv/HBV co-infectie die HAART-behandeling inclusief lamivudine kregen (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van entecavir bij HBeAg-negatieve patiënten, die gelijktijdig zijn geïnfecteerd met hiv. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een hiv co-infectie die lage CD4 celgetallen hebben (< 200 cellen/mm^3).

Algemeen: patiënten moeten erop worden gewezen dat het niet is aangetoond dat een behandeling met entecavir het risico van overdracht van HBV vermindert en dat zij daarom toch passende voorzorgsmaatregelen moeten nemen.

Lactose: dit geneesmiddel bevat per 0,5 mg dagelijkse dosis 120,5 mg lactose of per 1 mg dagelijkse dosis 241 mg lactose.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Voor deze patiënten is er een lactosevrije Baraclude drank beschikbaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat entecavir voornamelijk wordt uitgescheiden door de nieren (zie rubriek 5.2), kan gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of worden uitgescheiden middels actieve tubulaire secretie de serumconcentraties van elk van deze middelen verhogen. Met uitzondering van lamivudine, adefovirdipivoxil en tenofovirdisoproxilfumaraat is het effect van gelijktijdige toediening van entecavir met geneesmiddelen die via de nieren worden uitgescheiden of de nierfunctie beïnvloeden, niet geëvalueerd. Patiënten die naast entecavir ook dergelijke geneesmiddelen gebruiken, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen.

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen entecavir en lamivudine, adefovir of tenofovir waargenomen.

Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen (zie rubriek 5.2). De kans op CYP450-gemedieerde interacties van entecavir met andere geneesmiddelen is daarom klein.

Pediatrische patiënten
Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden: gezien het feit dat de mogelijke risico's voor de ontwikkelende foetus onbekend zijn, dienen vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap: er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van entecavir bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit bij hoge dosering gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Baraclude dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens over het effect van entecavir op de overdracht van HBV van moeder op pasgeborene. Daarom moeten passende maatregelen worden getroffen om te voorkomen dat pasgeborenen worden geïnfecteerd met HBV.

Borstvoeding: of entecavir wordt uitgescheiden in moedermelk is niet bekend. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat entecavir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Baraclude.

Vruchtbaarheid: toxicologisch onderzoek bij dieren die entecavir kregen toegediend liet geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid zijn vaak voorkomende bijwerkingen die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verslechteren.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische studies met patiënten met gecompenseerde leverziekte, waren de meest voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst ervan, die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met entecavir, hoofdpijn (9%), vermoeidheid (6%), duizeligheid (4%) en misselijkheid (3%). Exacerbaties van hepatitis tijdens en na het stopzetten van de behandeling met entecavir zijn ook gemeld (zie rubriek 4.4 en *c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*).

b. Overzichtstabel van bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit post-marketing onderzoek en vier klinische studies waarbij 1720 patiënten met chronische hepatitis B infectie en gecompenseerde leverziekte gedurende maximaal 107 weken dubbelblind werden behandeld met entecavir (n = 862) of lamivudine (n = 858) (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel in deze studies, inclusief afwijkende laboratoriumwaarden, was vergelijkbaar voor entecavir 0,5 mg per dag (679 nucleoside-naïeve HBeAg-positieve of negatieve patiënten behandeld voor een mediane duur van 53 weken), entecavir 1 mg per dag (183 lamivudine-refractaire patiënten behandeld voor een mediane duur van 69 weken) en lamivudine.

Bijwerkingen die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met de behandeling met entecavir zijn gerangschikt per lichaamssysteem en orgaanklasse. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen	zelden: anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen	vaak: slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen:	vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid
Maagdarmstelselaandoeningen:	vaak: braken, diarree, misselijkheid, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	vaak: verhoogde transaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms: uitslag, alopecia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	vaak: vermoeidheid

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld, vaak samengaand met hepatische decompensatie, andere ernstige medische aandoeningen of blootstelling aan geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Behandeling langer dan 48 weken: verlenging van de behandeling met entecavir tot een mediane duur van 96 weken resulteerde niet in nieuwe veiligheidssignalen.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Afwijkende laboratoriumwaarden: in klinische studies met nucleoside-naïeve patiënten was bij 5% de ALAT-spiegel gestegen tot > 3 keer de uitgangswaarde en bij < 1% was de ALAT-spiegel verhoogd tot > 2 keer de uitgangswaarde in combinatie met een totaal biliburinegehalte van > 2 keer de bovenste normaalwaarde (ULN) en > 2 keer de uitgangswaarde. Bij < 1% van de patiënten werd een albuminespiegel van < 2,5 g/dl gemeten, bij 2% een amylasespiegel > 3 keer de uitgangswaarde, bij 11% een lipasespiegel > 3 keer de uitgangswaarde en bij < 1% was het aantal trombocyten minder dan 50.000 per mm^3.

In klinische studies met lamivudine-refractaire patiënten was bij 4% de ALAT-spiegel gestegen tot > 3 keer de uitgangswaarde en bij< 1% was de ALAT-spiegel verhoogd tot > 2 keer de uitgangswaarde in combinatie met een totaal biliburinegehalte van > 2 keer ULN en > 2 keer de uitgangswaarde. Bij 2% van de patiënten werd een amylasespiegel van > 3 keer de uitgangswaarde gemeten, bij 18% een lipasespiegel van > 3 keer de uitgangswaarde en bij < 1% was het aantal trombocyten minder dan 50.000 per mm^3.

Exacerbaties tijdens de behandeling: in studies bij nucleoside-naïeve patiënten was bij 2% van de patiënten die met entecavir werden behandeld sprake van een verhoogde ALAT-spiegel (> 10 keer ULN en > 2 keer uitgangswaarde) ten opzichte van 4% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld. In studies met lamivudine-refractaire patiënten was bij 2% van de patiënten die met entecavir werden behandeld sprake van een verhoogde ALAT-spiegel (> 10 keer ULN en > 2 keer uitgangswaarde) ten opzichte van 11% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld. Bij patiënten die met entecavir werden behandeld, was na een mediane duur van 4 tot 5 weken na het starten van de behandeling sprake van een verhoogde ALAT-spiegel. Deze situatie normaliseerde veelal tijdens de voortgezette behandeling. Deze ALAT-elevaties waren in het merendeel van de gevallen geassocieerd met een daling van de virale load van ≥ 2 $\log_{10}$/ml op. Aanbevolen wordt de leverfunctie tijdens de behandeling regelmatig te controleren.

Exacerbaties na het stopzetten van de behandeling: acute exacerbaties van hepatitis zijn gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de antivirale behandeling van hepatitis B, waaronder behandeling met entecavir (zie rubriek 4.4). In studies bij nucleoside-naïeve patiënten was bij 6% van de patiënten die met entecavir werden behandeld en bij 10% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld sprake van een verhoogde ALAT-spiegel (> 10 keer ULN en > 2 keer referentie [laagste waarde van uitgangswaarde of laatst gemeten waarde na laatste dosis]) tijdens de follow-up na staken van de behandeling. Bij nucleoside-naïeve patiënten die met entecavir werden behandeld, was na een mediane duur van 23 tot 24 weken na het stopzetten van de behandeling sprake van een verhoogde ALAT-spiegel en 86% (24/28) van de gevallen waarbij sprake was van een verhoogde ALAT-spiegel betrof HBeAg-negatieve patiënten. In studies met lamivudine-refractaire patiënten, waarbij de follow-up slechts een beperkt aantal patiënten omvatte, was er bij 11% van de patiënten die met entecavir werden behandeld en bij geen van de patiënten die met lamivudine

werden behandeld tijdens de follow-up na staken van de behandeling sprake van een verhoogde ALAT-spiegel.

In de klinische studies werd de behandeling met entecavir stopgezet als de patiënt een vooraf gespecificeerde respons vertoonde. Als de behandeling wordt stopgezet zonder acht te slaan op de respons, kunnen kortstondige ALAT-verhogingen na de behandeling mogelijk vaker voorkomen.

d. Pediatrische patiënten

De veiligheid van entecavir bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar is gebaseerd op twee klinische studies bij personen met chronische HBV-infectie; één fase 2 farmacokinetisch onderzoek (studie 028) en één fase 3-onderzoek (studie 189). Deze onderzoeken bieden ervaring bij 195 HBeAg-positieve nucleoside-naïeve patiënten die werden behandeld met entecavir gedurende een mediane duur van 99 weken. De bijwerkingen waargenomen bij pediatrische patiënten die werden behandeld met entecavir kwamen overeen met die waargenomen in klinische onderzoeken van entecavir bij volwassenen (zie a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel en rubriek 5.1) met de volgende uitzondering bij de pediatrische patiënten:

- zeer vaak voorkomende bijwerking: neutropenie.

e. Andere speciale populaties

Ervaring bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte: het veiligheidsprofiel van entecavir bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld in een gerandomiseerde open-label vergelijkende studie waarbij patiënten behandeld werden met entecavir 1 mg/dag (n = 102) of adefovir dipivoxil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). Verwijzend naar de bijwerkingen zoals beschreven in sectie *b. Overzichtstabel van bijwerkingen,* is er één bijkomende bijwerking [afname van bicarbonaat in het bloed (2%)] waargenomen bij de entecavir-behandelde patiënten tot aan week 48. Het cumulatieve sterftecijfer tijdens de studie was 23% (23/102) en de doodsoorzaken waren in het algemeen gerelateerd aan de lever, zoals verwacht bij deze populatie. De cumulatieve frequentie van hepatocellulair carcinoom (HCC) tijdens de studie was 12% (12/102). Ernstige bijwerkingen waren in het algemeen gerelateerd aan de lever met een cumulatieve frequentie van 69% tijdens de studie. Patiënten met een hoge CTP-uitgangswaarde hadden een hoger risico op de ontwikkeling van ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Afwijkende laboratoriumwaarden: onder de entecavir-behandelde patiënten met gedecompenseerde leverziekte was er tot aan week 48 niemand met zowel verhoogde ALAT-spiegels van >10 keer de ULN als >2 keer de uitgangswaarde, en 1% van de patiënten had verhoogde ALAT-spiegels >2 keer de uitgangswaarde gecombineerd met totale bilirubine van >2 keer ULN en >2 keer de uitgangswaarde. Bij 30% van de patiënten werd een albumine spiegel van <2,5 g/dl gemeten, bij 10% een lipasespiegel van >3 keer de uitgangswaarde en bij 20% was het aantal trombocyten minder dan 50.000 per mm^3.

Ervaring bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met hiv: het veiligheidsprofiel van entecavir was bij een beperkt aantal patiënten met hiv/HBV onder HAART-behandeling (Highly Active AntiRetroviral Therapy) met ook lamivudine gelijk aan het veiligheidsprofiel van patiënten die alleen met HBV waren geïnfecteerd (zie rubriek 4.4).

Geslacht/leeftijd: er was geen duidelijk verschil in het veiligheidsprofiel van entecavir met betrekking tot geslacht (≈ 25% vrouwen in de klinische studies) of leeftijd (≈ 5% van de patiënten was ouder dan 65 jaar).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van entecavir bij patiënten. Gezonde deelnemers die gedurende maximaal 14 dagen maximaal 20 mg/dag innamen, en enkelvoudige doses van maximaal 40 mg, vertoonden geen onverwachte bijwerkingen. Bij overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit en dient zo nodig de gebruikelijke ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide reverse-transcriptaseremmers
ATC-code: J05AF10

Werkingsmechanisme: entecavir is een nucleosideanaloog van guanosine met activiteit tegen HBV-polymerase. De stof wordt efficiënt gefosforyleerd tot de actieve trifosfaatvorm (TP) en heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 15 uur. Door te concurreren met het natuurlijke substraat deoxyguanosine TP, remt entecavir-TP drie functionele activiteiten van het virale polymerase: (1) priming van het HBV-polymerase, (2) reverse-transcriptie van de negatieve streng DNA van het pregenome boodschapper-RNA en (3) synthese van de positieve streng HBV-DNA. De entecavir-TP K_i voor HBV-DNA-polymerase is 0,0012 µM. Entecavir-TP is een zwakke remmer van het cellulaire DNA-polymerasen α, β en δ met K_i-waarden van 18 tot 40 µM. Daarnaast heeft blootstelling aan grote hoeveelheden entecavir geen relevante nadelige effecten op γ-polymerase of

synthese van mitochondrisch DNA in HepG2-cellen (K_i > 160 µM).

Antivirale activiteit: entecavir remt de synthese van HBV-DNA (50% reductie, EC_{50}) bij een concentratie van 0,004 µM in menselijke HepG2-cellen getransfecteerd met wild-type HBV. De mediane EC_{50}-waarde van entecavir bij LVDr HBV (rtL180M en rtM204V) was 0,026 µM (bereik 0,010 - 0,059 µM). Recombinantvirussen die op rtN236T of rtA181V adefovir-resistente substituties coderen, bleven geheel gevoelig voor entecavir.

Een analyse van de remmende activiteit van entecavir tegen een groep laboratorium- en klinische hiv-1-isolaten, met behulp van een verscheidenheid aan cellen en testomstandigheden, leverde EC_{50}-waarden op variërend van 0,026 tot > 10 µM; de lagere EC_{50}-waarden werden waargenomen wanneer tijdens de test lagere hoeveelheden virus werden gebruikt. In celcultuur selecteerde entecavir voor een M184I-substitutie bij micromolaire concentraties. Dit bevestigt onderdrukking van hiv bij hoge entecavir-concentraties. Hiv-varianten die de M184V-substitutie bevatten, lieten verminderde gevoeligheid voor entecavir zien (zie rubriek 4.4).

Bij HBV-combinatietesten in celcultuur bleken abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir of zidovudine in een breed scala aan concentraties niet antagonistisch voor de anti-HBV-activiteit van entecavir. Bij testen met hiv-antivirale middelen bleek entecavir in micromolaire concentraties niet antagonistisch voor de anti-hiv-activiteit in celcultuur van deze zes NRTI's of emtricitabine.

Resistentie in celcultuur: LVDr-virussen met rtM204V en rtL180M substituties in de reverse-transcriptase zijn acht keer minder gevoelig voor entecavir dan wild-type HBV. De integratie van de additionele ETVr aminozuurveranderingen rtT184, rtS202 en/of rtM250 vermindert entecavir gevoeligheid in celcultuur. Substituties die in klinische isolaten worden waargenomen (rtT184A, C, F, G, I, L, M of S; rtS202 C, G of I; en/of rtM250I, L of V) verminderden entecavir gevoeligheid verder met 16 tot 741 keer ten opzichte van het wild-type virus. Lamivudine-resistente stammen met rtL180M plus rtM204V in combinatie met aminozuurverandering rtA181C verminderden fenotypische entecavir gevoeligheid met 16 tot 122 keer. De ETVr substituties bij alleen residuen rtT184, rtS202 en rtM250 hebben slechts een gering effect op entecavir gevoeligheid, en zijn niet waargenomen in de afwezigheid van LVDr substituties in meer dan 1000 opeenvolgende patiëntmonsters. De resistentie wordt gemedieerd door afgenomen remmer die aan de veranderde HBV reverse transcriptase bindt, en resistent HBV laat verminderde replicatiecapaciteit in celcultuur zien.

Klinische ervaring: het bewijs van het voordeel is gebaseerd op histologische, virologische, biochemische en serologische reacties na 48 weken behandeling in actief-gecontroleerde klinische studies met 1.633 volwassenen met chronische hepatitis B infectie, tekenen van virale replicatie en gecompenseerde leverziekte. De veiligheid en werkzaamheid van entecavir zijn ook beoordeeld in klinisch onderzoek met een actieve controle-arm bij 191 HBV-geïnfecteerde patiënten met gedecompenseerde leverziekte en in een klinisch onderzoek bij 68 patiënten geïnfecteerd met zowel HBV als hiv.

In studies bij patiënten met gecompenseerde leverziekte werd histologische verbetering gedefinieerd als een afname van de Knodell-necro-ontstekingsscore ≥ 2 punten ten opzichte van de uitgangswaarde, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore. De respons van patiënten met een initiële Knodell-fibrosescore van 4 (cirrose) was vergelijkbaar met de overall respons op alle parameters van werkzaamheid (al deze patiënten hadden een gecompenseerde leverziekte). Hoge Knodell necro-ontstekingsscores als uitgangswaarde (> 10) zijn in verband gebracht met een grotere histologische verbetering bij nucleoside-naïeve patiënten. ALAT spiegels ≥ 2 keer ULN als uitgangswaarde en HBV DNA ≤ 9,0 $\log_{10}$ kopieën/ml als uitgangswaarde waren beide geassocieerd met sneller optreden van een virologische respons (Week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml) bij nucleoside naïeve HBeAg-positieve patiënten. Onafhankelijk van de uitgangswaarden vertoonde de meerderheid van de patiënten een histologische en virologische respons op de behandeling.

Ervaring bij nucleoside-naïeve patiënten met gecompenseerde leverziekte:
De onderstaande tabel bevat de resultaten van gerandomiseerde, dubbelblinde studies waarin entecavir (ETV) werd vergeleken met lamivudine (LVD) bij HBeAg-positieve (022) en HBeAg-negatieve (027) patiënten.

	Nucleoside-naïef			
	HBeAg-positief (studie 022)		HBeAg-negatief (studie 027)	
	ETV 0,5 mg eenmaal per dag	LVD 100 mg eenmaal per dag	ETV 0,5 mg eenmaal per dag	LVD 100 mg eenmaal per dag
n	314[a]	314[a]	296a	287a
Histologische verbetering[b]	72%*	62%	70%*	61%
Verbetering Ishak-fibrosescore	39%	35%	36%	38%
Verslechtering Ishak-fibrosescore	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Vermindering virale belasting (log_{10} kopieën/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA niet aantoonbaar (< 300 kopieën/ml met PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
Normalisatie ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg-seroconversie	21%	18%		

*p-waarde vs lamivudine < 0,05
[a] patiënten met een evalueerbare histologische uitgangswaarde (Knodell-necro-ontstekingsscore bij aanvang studie ≤ 2)
[b] een primair eindpunt
[c] PCR-test met Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 kopieën/ml)

Ervaring bij lamivudine-refractaire patiënten met gecompenseerde leverziekte:
Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie (026) uitgevoerd bij HBeAg-positieve, lamivudine-refractaire patiënten van wie 85% bij aanvang van de studie LVDr-mutaties vertoonde. De patiënten, die vóór de studie lamivudine gebruikten, schakelden bij aanvang van de studie over op eenmaal per dag 1 mg entecavir (zonder washout of overlap, n = 141) of bleven lamivudine gebruiken (eenmaal per dag 100 mg, n = 145). De onderstaande tabel toont de resultaten na 48 weken.

	Lamivudine-refractair	
	HBeAg-positief (studie 026)	
	ETV 1,0 mg eenmaal per dag	LVD 100 mg eenmaal per dag
n	124[a]	116[a]
Histologische verbetering[b]	55%*	28%
Verbetering Ishak-fibrosescore	34%*	16%
Verslechtering Ishak-fibrosescore	11%	26%
n	141	145
Vermindering virale belasting (log_{10} kopieën/ml)[c]	-5,11*	-0,48
HBV DNA niet aantoonbaar (< 300 kopieën/ml met PCR)[c]	19%*	1%
Normalisatie ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN)	61%*	15%
HBeAg-seroconversie	8%	3%

*p-waarde vs lamivudine < 0,05
[a] patiënten met een evalueerbare histologische uitgangswaarde (Knodell-necro-ontstekingsscore bij aanvang studie ≥ 2)
[b] een primair eindpunt
[c] PCR-test met Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 kopieën/ml)

Resultaten na behandelingsduur van meer dan 48 weken:
De behandeling werd stopgezet indien na 48 weken of in de loop van het tweede jaar van de behandeling was voldaan aan vooraf gespecificeerde responscriteria. De vooraf gespecificeerde responscriteria betroffen HBV-virologische suppressie (HBV DNA < 0,7 MEq/ml met bDNA) en verlies van HBeAg (bij HBeAg-positieve patiënten), of ALAT < 1,25 keer ULN (bij HBeAg-negatieve patiënten). Patiënten die deze reacties vertoonden, werden na de behandeling nog eens 24 weken gevolgd. Patiënten die wel de virologische, maar niet de serologische of biochemische reacties vertoonden, bleven deelnemen aan de geblindeerde studie. Patiënten die geen virologische reacties vertoonden, kregen een alternatieve behandeling aangeboden.

Nucleoside-naïef:
HBeAg-positief (studie 022): behandeling met entecavir gedurende maximaal 96 weken (n = 354) resulteerde in een cumulatieve respons van 80% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR, 87% voor normalisatie van de ALAT-spiegel, 31% voor HBeAg-seroconversie en 2% voor HBsAg seroconversie (5% voor verlies van HBsAg). Voor lamivudine (n = 355) was de cumulatieve respons 39% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR, 79% voor normalisatie van de ALAT-spiegel, 26% voor HBeAg-seroconversie en 2% voor HBsAg seroconversie (3% voor verlies van HBsAg).
Van de patiënten die langer dan 52 weken onder behandeling stonden (mediane duur 96 weken), werd na de laatste dosis bij 81% van de 243 patiënten die met entecavir werden behandeld, en bij 39% van de 164 patiënten die met lamivudine werden behandeld, een HBV DNA-waarde van minder dan 300 kopieën/ml gemeten met PCR terwijl normalisatie van de ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN) werd gemeten bij 79% van de patiënten die met entecavir werden behandeld en bij 68% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld.

HBeAg-negatief (studie 027): behandeling met entecavir gedurende maximaal 96 weken (n = 325) resulteerde in een cumulatieve respons van 94% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml gemeten met PCR en 89% voor normalisatie van de ALAT-spiegel, versus 77% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR en 84% voor normalisatie van de ALAT-spiegel bij patiënten die met lamivudine werden behandeld (n = 313).
Voor 26 patiënten, die langer dan 52 weken (mediane duur 96 weken) werden behandeld met entecavir en 28 patiënten die langer dan 52 weken (mediaan 96 weken) werden behandeld met lamivudine had 96% van de entecavir-groep patiënten en 64% van de lamivudine-groep patiënten na de laatste dosis een HBV DNA-waarde < 300 kopieën/ml gemeten met PCR. Normalisatie van de ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN) na de laatste dosis werd gemeten bij 27% van de patiënten die met entecavir werden behandeld, en bij 21% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld.

Onder de patiënten die voldeden aan de responscriteria van het protocol, hield de respons de volle 24 weken van de follow-up na behandeling aan bij 75% (83/111) van de patiënten die met entecavir werden behandeld versus 73% (68/93) van de patiënten die met lamivudine werden behandeld in studie 022, en bij 46% (131/286) van de patiënten die met entecavir werden behandeld versus 31% (79/253) van de patiënten die met lamivudine werden behandeld in studie 027. Op 48 weken follow-up na behandeling verloor een substantieel deel van de HBeAg negatieve patiënten respons.

Resultaten leverbiopsie: 57 patiënten van de cruciale nucleoside-naïeve studies 022 (HbeAg-positief) en 027 (HbeAg-negatief) die meededen met het langetermijn-vervolgonderzoek, werden geëvalueerd op langetermijnresultaten van histologisch leveronderzoek. De dosering van entecavir was eenmaal daags 0,5 mg in de cruciale onderzoeken (gemiddelde blootstelling 85 weken) en eenmaal daags 1 mg in het vervolgonderzoek (gemiddelde blootstelling 177 weken). 51 patiënten in het vervolgonderzoek kregen in beginsel ook lamivudine (mediane duur 29 weken). Van deze patiënten hadden 55/57 (96%) een histologische verbetering zoals eerder gedefinieerd (zie hierboven) en 50/57 (88%) hadden een afname in de Ishak-fibrosescore ≥ 1. Voor patiënten met een Ishak-fibrosescore ≥ 2 bij aanvang, hadden 25/43 (58%) een afname ≥ 2. Alle patiënten (10/10) met een vergevorderde fibrose of cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore 4, 5 of 6), hadden een afname ≥ 1 (mediane afname ten opzichte van de beginsituatie was 1,5). Ten tijde van de langetermijn-biopsie hadden alle patiënten HBV DNA < 300 kopieën/ml en 49/57 (86%) hadden serum ALAT ≤ 1 keer ULN. Alle 57 patiënten bleven positief voor HBsAg.

Lamivudine-refractair:
HBeAg-positief (studie 026): behandeling met entecavir gedurende maximaal 96 weken (n = 141) resulteerde in een cumulatieve respons van 30% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR en 85% voor normalisatie van de ALAT-spiegel en 17% vertoonde HBeAg-seroconversie.
Van de 77 patiënten die langer dan 52 weken werden behandeld met entecavir (gemiddelde behandelingsduur 96 weken) werd na de laatste dosis bij 40% een HBV DNA-waarde van minder dan 300 kopieën/ml gemeten met PCR, en bij 81% was de ALAT-spiegel genormaliseerd (≤ 1 keer ULN).

Leeftijd/geslacht:
Er was geen duidelijk verschil in de werkzaamheid van entecavir op basis van geslacht (≈ 25% vrouwen in klinische studies) of leeftijd (≈ 5% van de patiënten was ouder dan 65 jaar).

Langetermijn vervolgonderzoek

Studie 080 was een gerandomiseerd, observationeel open-label fase 4 onderzoek naar de langetermijnrisico's van entecavir behandeling (ETV, n=6.216) of andere standaard HBV nucleoside (zuur) behandeling (niet-ETV, n=6.162) tot 10 jaar in patiënten met chronische HBV-infectie. De belangrijkste klinische uitkomsten beoordeeld in dit onderzoek waren totale maligne neoplasmata (samengesteld eindpunt van HCC en niet-HCC maligne neoplasmata), levergerelateerde HBV-ziekteprogressie, niet-HCC maligne neoplasmata, HCC en sterfte, inclusief levergerelateerde sterfte. In dit onderzoek was ETV niet geassocieerd met een verhoogd risico op maligne neoplasmata vergeleken met het gebruik van niet-ETV, zoals beoordeeld op ofwel het samengestelde eindpunt van totale maligne neoplasmata (ETV n=331, niet-ETV n=338; HR=0,93 [0,8-1,1]), of het individuele eindpunt van niet-HCC maligne neoplasmata (ETV n-95, niet-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). De gerapporteerde gevallen van levergerelaterde HBV-ziekteprogressie en HCC waren vergelijkbaar in de ETV en niet-ETV groepen. De meest voorkomende maligniteit in zowel de ETV als de niet-ETV groepen was HCC, gevolgd door gastro-intestinale maligniteiten.

Speciale populaties

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: In studie 048 ontvingen 191 patiënten met HBeAg-positieve of -negatieve chronische HBV-infectie en tekenen van hepatische decompensatie, gedefinieerd als een CTP-score van 7 of hoger, 1 mg entecavir eenmaal daags of adefovir dipivoxil 10 mg eenmaal daags. De patiënten waren ofwel HBV-onbehandeld of eerder behandeld (uitgezonderd eerdere behandeling met entecavir, adefovir dipivoxil of tenofovir disoproxil fumuraat). Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een gemiddelde CTP-score van 8,59 en 26% van de patiënten had CTP klasse C. De gemiddelde uitgangswaarde voor 'Model for End Stage Liver Disease' (MELD) score was 16,23. Het gemiddelde serum HBV DNA gemeten met PCR was 7,83 $\log_{10}$ kopieën/ml en het gemiddelde serum ALAT was 100 U/l; 54% van de patiënten was HBeAg-positief en 35% van de patiënten had LVDr substituties bij aanvang van de studie. Entecavir was superieur ten opzichte van adefovir dipivoxil op het primaire effectiviteitseindpunt van gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in serum HBV DNA gemeten met PCR op week 24. De resultaten voor de geselecteerde studie-eindpunten bij week 24 en 48 worden getoond in de tabel.

	Week 24		Week 48	
	ETV 1 mg eenmaal daags	Adefovir Dipivoxil 10 mg eenmaal daags	ETV 1 mg eenmaal daags	Adefovir Dipivoxil 10 mg eenmaal daags
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Proportie niet aantoonbaar (<300 kopieën/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde (log_{10} kopieën /ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabiele of verbeterde CTP-score[b,d]	66%	71%	61%	67%
MELD-score Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde [c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HbsAg-verlies [b]	1%	0	5%	0
Normalisatie van: [f]				
ALAT (≤1 x ULN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumine (≥1 x LLN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubine (≤1 x ULN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinetijd (≤1 x ULN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

[a] PCR-assay-test met Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 kopieën/ml).

[b] NC=F (noncompleter=failure) betekent dat staken van de behandeling vóór de analyseweek, inclusief redenen zoals overlijden, gebrek aan effectiviteit, bijwerkingen, non-compliance/loss-to-follow-up, geteld worden als 'failures' (bijv. HBV DNA ≥ 300 kopieën/ml)

[c] NC=M (noncompleter=missing)

[d] Gedefinieerd als afname of geen verandering van CTP-score ten opzichte van de uitgangswaarde.

[e] Uitgangswaarde gemiddelde MELD score was 17,1 voor ETV en 15,3 voor adefovir dipivoxil.

[f] Het gemeenschappelijke kenmerk is patiënten met abnormale waarden bij aanvang.

* $p<0.05$

ULN=upper limit of normal, LLN=lower limit of normal.

Tijd tot het optreden van HCC of overlijden (ongeacht wat eerst plaatsvindt) was vergelijkbaar in de twee behandelgroepen; de cumulatieve sterftecijfers bij patiënten die tijdens de studie behandeld werden met entecavir en adefovir dipivoxil waren respectievelijk 23% (23/102) en 33% (29/89) en de cumulatieve frequenties van HCC voor entecavir en adefovir dipivoxil waren respectievelijk 12% (12/102) en 20% (18/89).
Voor patiënten met LVDr substituties bij aanvang van de studie was het percentage van patiënten met HBV DNA <300 kopieën per ml 44% voor entecavir en 20% voor adefovir op week 24 en 50% voor entecavir en 17% voor adefovir op week 48.

Patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hiv/HBV die HAART-behandeling krijgen: studie 038 omvatte 67 HBeAg positieve en 1 HBeAg negatieve patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd waren met hiv. Bij deze patiënten was het hiv stabiel en onder controle (hiv RNA < 400 kopieën/ml). Er was sprake van recidief HBV-viremie en zij ondergingen HAART-behandeling inclusief lamivudine. De HAART-behandeling omvatte geen emtricitabine of tenofovirdisoproxilfumaraat. Bij aanvang van de studie hadden de patiënten die met entecavir werden behandeld gemiddeld gedurende 4,8 jaar lamivudine gebruikt. Hun gemiddelde CD4-telling was 494 cellen/mm^3 (waarvan slechts 5 proefpersonen een CD4-getal < 200 cellen/mm^3 hadden). Patiënten zetten het gebruik van lamivudine voort en ontvingen daarnaast gedurende 24 weken eenmaal per dag 1 mg entecavir (n = 51) of een placebo (n = 17). Deze periode werd gevolgd door nog eens 24 weken, waarin alle patiënten entecavir ontvingen. Na 24 weken was de virale load van HBV aanzienlijk verminderd onder patiënten die met entecavir werden behandeld (-3,65 versus een toename van 0,11 log_{10} kopieën/ml). Bij patiënten die in eerste instantie werden behandeld met entecavir, bedroeg de vermindering van HBV DNA na 48 weken -4,20 log_{10} kopieën/ml, bij 37% van de patiënten met een abnormale ALAT-spiegel bij aanvang van de studie was de ALAT-spiegel genormaliseerd en geen van de patiënten bereikte HBeAg-seroconversie.

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv /HBV zonder HAART-behandeling: entecavir is niet onderzocht bij patiënten met een hiv/HBV co-infectie die niet gelijktijdig een effectieve hiv-behandeling ondergingen. Afnames in hiv-RNA zijn gemeld bij patiënten met een hiv/HBV co-infectie die werden behandeld met entecavir monotherapie zonder gelijktijdige behandeling met HAART. In enkele gevallen werd de M184V-mutatie in het hiv-virus waargenomen, hetgeen gevolgen heeft voor de selectie van HAART-behandelingen die de patiënten in de toekomst mogen ondergaan.Vanwege de kans op het ontwikkelen van hiv-resistentie dient entecavir in deze omstandigheden niet te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan: de veiligheid en werkzaamheid van entecavir 1 mg eenmaal daags zijn beoordeeld in een enkelarmig onderzoek bij 65 patiënten die wegens complicaties van chronische HBV-infectie een levertransplantatie hebben ondergaan en een HBV DNA <172 IE/ml (ongeveer 1000 kopieën/ml) hadden ten tijde van de transplantatie. Van de studiepopulatie was 82% man, 39% blank en 37% Aziatisch, met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar; 89% van de patiënten was HBeAg-negatief op het moment van de transplantatie. Van de 61 patiënten waarbij de werkzaamheid was te beoordelen (ten minste 1 maand entecavir ontvangen), ontvingen er 60 tevens hepatitis B-immunoglobuline (HBIg) als onderdeel van de post-transplantatieprofylaxe. Van deze 60 patiënten, ontvingen 49 patiënten meer dan 6 maanden HBIg-therapie. 72 Weken na transplantatie had geen van de 55 van de geobserveerde gevallen virologische terugkeer van HBV [gedefinieerd als HBV DNA ≥50 IEU/ml (ongeveer 300 kopieën/ml)] en er was op het moment van censoring geen virologische terugkeer gemeld bij de resterende 6 patiënten. Alle 61 patiënten hadden na transplantatie HBsAg-verlies en 2 daarvan werden later HBsAg-positief ondanks handhaving van niet-detecteerbaar HBV DNA (<6 IE/ml). De frequentie en aard van de bijwerkingen in dit onderzoek waren consistent met die welke verwacht worden bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan en met het bekende veiligheidsprofiel van entecavir.

Pediatrische patiënten: Studie 189 is een onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van entecavir onder 180 nucleoside-naïeve kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met HBeAg-positieve chronische hepatitis B-infectie, gecompenseerde leverziekte, en verhoogd ALAT. De patiënten werden gerandomiseerd (2:1) naar geblindeerd behandeling met entecavir 0,015 mg/kg tot maximaal 0,5 mg/dag (N = 120) of placebo (N = 60). De randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (2 tot 6 jaar; > 6 tot 12 jaar; en > 12 tot < 18 jaar). Baseline demografische gegevens en HBV ziektekenmerken waren vergelijkbaar tussen de 2 behandelingsgroepen en over de leeftijdsgroepen. Bij start van het onderzoek was het gemiddelde HBV DNA 8,1 $\log_{10}$ IE/ml en het gemiddelde ALAT was 103 U/l in de studiepopulatie. Resultaten voor de belangrijkste effectiviteitseindpunten op Week 48 en Week 96 zijn getoond in onderstaande tabel.

	Entecavir		**Placebo***
	Week 48	Week 96	Week 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/ml en HBeAg-seroconversie[a]	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]	49,2%	64,2%	3,3.%
HBeAg-seroconversie[a]	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normalisatie[a]	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]			
Baseline HBV DNA < 8 $\log_{10}$ IE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Baseline HBV DNA ≥ 8 $\log_{10}$ IE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a]NC=F (noncompleter=failure)
* Patiënten gerandomiseerd naar de placebo-arm die geen HBe-seroconversie vertoonden op Week 48 stapten over naar open-label entecavir voor het 2e jaar van de studie; om deze reden zijn gerandomiseerde vergelijkende data slechts beschikbaar tot Week 48.

De beoordeling van resistentie in de pediatrische groep is gebaseerd op data van nucleoside-naïeve pediatrische patiënten met een HBeAg-positieve chronische HBV-infectie in twee klinische studies (028 en 189). De twee studies verschaffen resistentie-data van 183 patiënten die behandeld en opgevolgd werden in Jaar 1 en van 180 patiënten die behandeld en opgevolgd werden in Jaar 2. Genotypische evaluaties werden uitgevoerd voor alle patiënten met beschikbare monsters die een virologische doorbraak hadden in de periode tot en met Week 96 of met HBV DNA ≥ 50 IE/ml op Week 48 of Week 96. Gedurende Jaar 2 werd genotypische resistentie tegen ETV vastgesteld in 2 patiënten (1,1% cumulatieve probabiliteit van resistentie in de periode tot en met Jaar 2).

Klinische resistentie bij volwassen patiënten: patiënten in klinische studies die aanvankelijk werden behandeld met entecavir 0,5 mg (nucleoside-naïef) of 1,0 mg (lamivudine-refractair) en met een PCR HBV DNA meting tijdens therapie op of na week 24, werden gecontroleerd op resistentie.
Tijdens een 240 weken durend nucleoside-naïeve onderzoek werd genotypisch bewijs van ETVr substituties op rtT184, rtS202 of rtM250 geïdentificeerd bij 3 van de patiënten behandeld met entecavir, waarvan 2 een virologische doorbraak kregen (zie tabel). Deze substituties zijn alleen waargenomen in de aanwezigheid van LVDr substituties (rtM204V en rtL180M).

Gebleken genotypische entecavirresistentie tot jaar 5, nucleoside-naïeve onderzoeken					
	jaar 1	jaar 2	jaar 3[a]	jaar 4[a]	jaar 5[a]
Patiënten behandeld en gecontroleerd op resistentie[b]	663	278	149	121	108
Patiënten in specifiek jaar met:					
– opkomende genotypische ETVr[c]	1	1	1	0	0
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbaak	1	0	1	0	0
Cumulatieve waarschijnlijkheid van:					
– opkomende ETVr[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbraak[d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Resultaten geven het gebruik weer van een 1 mg dosering entecavir bij 147 van de 149 patiënten binnen jaar 3 en alle patiënten in jaar 4 en 5 van een combinatie entecavir-lamivudine therapie voor een mediaan van 20 weken (gevolgd door lange-termijn entecavir therapie) bij 130 van de 149 patiënten in jaar 3 en voor 1 week voor 1 uit 121 patiënten in jaar 4 in een rollover onderzoek.
[b] Inclusief patiënten met tenminste één HBV DNA meting tijdens therapie door PCR op of na week 24 tot en met week 58 (jaar 1), na week 58 tot en met week 102 (jaar 2), na week 102 tot en met week 156 (jaar 3), na week 156 tot en met week 204 (jaar 4), of na week 204 tot en met week 252 (jaar 5).
[c] Patiënten hebben ook LVDr substituties.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ toename boven het laagste punt voor HBV DNA door PCR, bevestigd door opvolgende metingen of aan het eind van het tijdsinterval.

ETVr substituties (in additie tot LVDr substituties rtM204V/I ± rtL 180M) werden gezien op uitgangsniveau in isolaten van 10/187 (5%) lamivudine-refractaire patiënten, behandeld met entecavir en gecontroleerd op resistentie. Dit geeft aan dat voorafgaande lamivudine behandeling deze resistentie substituties kan selecteren en dat ze op een lage frequentie kunnen bestaan voor entecavir behandeling. Tot en met week 240 ondervonden 3 van de 10 patiënten virologische doorbraak (≥ 1 $\log_{10}$ toename boven het laagste punt). De gebleken entecavirresistentie tijdens lamivudine-refractaire onderzoeken tot en met week 240 is samengevat in de tabel.

Genotypische entecavirresistentie tot jaar 5, lamivudine-refractaire onderzoeken					
	jaar 1	jaar 2	jaar 3[a]	jaar 4[a]	jaar 5[a]
Patiënten behandeld en gecontroleerd op resistentie[b]	187	146	80	52	33
Patiënten in specifiek jaar met:					
– opkomende genotypische ETVr[c]	11	12	16	6	2
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbaak	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Cumulatieve waarschijnlijkheid van:					
– opkomende ETVr[c]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbraak[d]	1,1%	10,7%	27%	41,3%	43,6%

[a] Resultaten geven het gebruik weer van een combinatie entecavir-lamivudine therapie (gevolgd door lange-termijn entecavir therapie) voor een mediaan van 13 weken bij 48 van de 80 patiënten in jaar 3, een mediaan van 38 weken voor 10 van de 52 patiënten in jaar 4 en voor 16 weken voor 1 uit 33 patiënten in jaar 5 in een rollover onderzoek.
[b] Inclusief patiënten met tenminste één HBV DNA meting tijdens therapie door PCR op of na week 24 tot en met week 58 (jaar 1), na week 58 tot en met week 102 (jaar 2), na week 102 tot en met week 156 (jaar 3), na week 156 tot en met week 204 (jaar 4) of na week 204 tot en met week 252 (jaar 5).
[c] Patiënten hebben ook LVDr substituties.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ toename boven het laagste punt voor HBV DNA door PCR, bevestigd door opvolgende metingen of aan het eind van het tijdsinterval.
[e] ETVr voorkomend in elk jaar; virologische doorbraak in gespecificeerd jaar.

Onder lamivudine-refractaire patiënten met een HBV DNA uitgangswaarde van $<10^7$ $\log_{10}$ kopieën/ml bereikte 64% (9/14) een HBV DNA <300 kopieën/ml in week 48. Deze 14 patiënten hadden een lagere genotypische entecavirresistentie (cumulatieve waarschijnlijkheid 18.8% tot 5 jaar na follow-up) dan de algehele studiepopulatie (zie tabel). Tevens hadden lamivudine-refractaire patiënten met een HBV DNA < 10^4 $\log_{10}$ kopieën/ml door middel van PCR in week 24 een lagere resistentiegraad vergeleken met diegenen zonder (5 jaar cumulatieve waarschijnlijkheid respectievelijk 17,6% [n=50] versus 60,5% [n=135]).

Geïntegreerde analyse van klinische fase 2- en 3-studies: In een post-approval geïntegreerde analyse van entecavirresistentie-data uit 17 klinische fase 2- en 3-studies, werd in 5 van de 1461 proefpersonen een opkomende entecavirresistentie-geassocieerde substitutie rtA181C gedetecteerd gedurende behandeling met entecavir. Deze substitutie werd alleen gevonden in de aanwezigheid van lamivudineresistentie-geassocieerde substituties rtL180M plus rtM204V.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: entecavir wordt snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties tussen 0,5 - 1,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld. Op basis van de urinaire excretie van het ongewijzigde geneesmiddel wordt de biologische beschikbaarheid geschat op ten minste 70%. Er is een dosisproportionele toename van C_{max} en AUC-waarden volgend op meerdere doses (van 0,1 tot 1 mg). Steady-state na eenmaal daagse inname wordt bereikt tussen 6 - 10 dagen, met accumulatie tot ongeveer het tweevoudige. C_{max} en C_{min} bedragen in steady-state respectievelijk 4,2 en 0,3 ng/ml voor een dosis van 0,5 mg, en respectievelijk 8,2 en 0,5 ng/ml voor een dosis van 1 mg. De tablet en de drank waren bioequivalent bij gezonde proefpersonen; daarom zijn beide vormen onderling verwisselbaar voor gebruik.

Toediening van 0,5 mg entecavir met een standaard vetrijke maaltijd (945 kcal, 54,6 g vet) of een lichte maaltijd (379 kcal, 8,2 g fat) resulteerde in minimale vertraging van de absorptie (1 - 1,5 uur na de maaltijd versus 0,75 uur op de nuchtere maag), 44 - 46% lagere C_{max} -waarden en 18 - 20% lagere AUC-waarden. De lagere C_{max} - en AUC-waarden bij inname met voedsel worden niet gezien als klinisch relevant bij nucleoside-naïeve patiënten, maar zouden de werkzaamheid wel kunnen beïnvloeden bij lamivudine-refractaire patiënten (zie rubriek 4.2).

Distributie: het geschatte distributievolume voor entecavir is hoger dan het totale lichaamsvolume. De *in vitro* binding aan humane serumproteïnen bedraagt ongeveer 13%.

Biotransformatie: entecavir is geen substraat, remmer of inductor van het CYP450-enzymsysteem. Na toediening van ^{14}C-entecavir zijn geen oxidatieve of geacetyleerde metabolieten en slechts kleine hoeveelheden van de fase II-metabolieten glucuronide en sulfaatconjugaat waargenomen.

Eliminatie: entecavir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. In steady-state wordt ongeveer 75% van de dosis in ongewijzigde vorm in de

urine teruggevonden. De renale klaring is onafhankelijk van dosering en ligt tussen 360 - 471 ml/min, wat erop duidt dat entecavir via glomerulaire filtratie en netto tubulaire secretie wordt uitgescheiden. Na het bereiken van het piekniveau verminderen de plasmaconcentraties van entecavir op bi-exponentiële wijze, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ≈ 128 - 149 uur. De waargenomen geneesmiddelaccumulatie is ≈ 2 keer bij dosering eenmaal per dag, wat duidt op een effectieve halfwaardetijd van de accumulatie van 24 uur.

Leverfunctiestoornissen: de farmacokinetische parameters bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn vergelijkbaar met die van patiënten met een normale leverfunctie.

Nierfunctiestoornissen: de klaring van entecavir daalt bij verminderde creatinineklaring. Na 4 uur hemodialyse was ≈ 13% van de dosis verwijderd. Met CAPD was 0,3% verwijderd. De farmacokinetiek van entecavir na inname van één dosis van 1 mg door patiënten zonder chronische hepatitis B infectie wordt in de onderstaande tabel weergegeven:

	Uitgangswaarden creatinineklaring (ml/min)					
	Niet aangetast > 80	**Mild** > 50; ≤ 80	**Matig** 30-50	**Ernstig** 20-< 30	**Ernstig, onder controle met hemodialyse**	**Ernstig, onder controle met CAPD**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(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)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NVT	NVT
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)

Na levertransplantatie: de blootstelling aan entecavir was bij met HBV geïnfecteerde patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan en op een stabiele dosis van cyclosporine A of tacrolimus (n = 9) staan ≈ 2 keer de blootstelling bij gezonde personen met een normale nierfunctie. Veranderde nierfunctie verhoogde bij deze patiënten de blootstelling aan entecavir (zie rubriek 4.4).

Geslacht: de AUC-waarde was 14% hoger bij vrouwen dan bij mannen, vanwege het verschil in nierfunctie en gewicht. Na aanpassing voor verschillen in creatinineklaring en lichaamsgewicht was er geen verschil in blootstelling tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Ouderen: het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van entecavir is geëvalueerd door ouderen in de leeftijd van 65 tot 83 jaar (gemiddelde leeftijd vrouwen 69 jaar, mannen 74 jaar) te vergelijken met jongeren in de leeftijd van 20 tot 40 jaar (gemiddelde leeftijd vrouwen 29 jaar, mannen 25 jaar). De AUC-waarde van ouderen was 29% hoger dan bij jongeren, voornamelijk vanwege het verschil in nierfunctie en gewicht. Na aanpassing voor verschillen in creatinineklaring en lichaamsgewicht was de AUC-waarde bij ouderen 12,5% hoger dan bij jongeren. De bij farmacokinetische analyse betrokken populatie van patiënten in de leeftijd van 16 tot 75 jaar gaf geen aanleiding leeftijd aan te duiden als belangrijke beïnvloedende factor bij de farmacokinetiek van entecavir.

Ras: de farmacokinetische analyse van de populatie gaf geen aanleiding ras aan te duiden als belangrijke factor bij de farmacokinetiek van entecavir. Deze conclusie kan echter alleen worden getrokken voor het blanke en Aziatische ras; er waren te weinig deelnemers in de andere categorieën.

Pediatrische patiënten: de steady-state farmacokinetiek van entecavir werd beoordeeld (studie 028) bij 24 nucleoside-naïeve HBeAg-positieve pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met gecompenseerde leverziekte. De entecavirblootstelling onder nucleoside-naïeve patiënten die eenmaaldaagse doses entecavir 0,015 mg/kg tot een maximumdosis van 0,5 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die eenmaaldaagse doses van 0,5 mg kregen. De Cmax, AUC(0-24) en Cmin voor deze patiënten was respectievelijk 6,31 ng/ml, 18,33 ng u/ml, en 0,28 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering is bij honden reversibele perivasculaire ontsteking in het centrale zenuwstelsel waargenomen, waarvoor de nuleffectdosis overeenkomt met blootstellingen van 19 en 10 keer de menselijke dosis (respectievelijk bij 0,5 en 1 mg). Deze resultaten zijn niet naar voren gekomen uit onderzoek met herhaalde dosering bij andere diersoorten, waaronder apen die gedurende één jaar dagelijks meer dan 100 keer de dagelijkse dosis entecavir van mensen kregen toegediend.

Uit onderzoek naar de reproductieve toxiciteit waarbij mannelijke en vrouwelijke dieren gedurende maximaal 4 weken entecavir kregen toegediend, blijkt dat ratten geen tekenen van verminderde vruchtbaarheid vertonen. Toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering bij knaagdieren en honden toonden wel veranderingen in de testikels (degeneratie van de seminifere tubuli) aan bij blootstelling aan meer dan 26 keer de menselijke dosis. In een één jaar durend onderzoek bij apen zijn geen veranderingen in de testikels waargenomen.

Bij drachtige ratten en konijnen die entecavir kregen toegediend was de nuleffectdosis voor embryotoxiciteit en maternale toxiciteit ≥ 21 keer die bij de mens. Bij ratten die zijn blootgesteld aan hoge doses zijn maternale toxiciteit, embryo-foetale toxiciteit (resorpties), een lager foetaal lichaamsgewicht, misvorming van staart en ruggenwervel, verminderde ossificatie (wervels, borstbeen en vingerkootjes) en extra lendenwervels en ribben waargenomen. Bij konijnen die zijn blootgesteld aan hoge doses zijn embryo-foetale toxiciteit (resorpties) en verminderde ossificatie (tongbeen) waargenomen en is vaker een dertiende rib gevonden. Uit een peri-postnataal onderzoek bij ratten zijn geen nadelige gevolgen voor het nageslacht waargenomen. In een afzonderlijk onderzoek waarbij entecavir werd toegediend aan drachtige, zogende ratten met een dosering van 10 mg/kg, zijn zowel de blootstelling van de foetus aan entecavir als de uitscheiding van entecavir in melk aangetoond. Bij juveniele ratten die vanaf postnatale dag 4 tot dag 80 entecavir kregen toegediend, werd een matig verminderde akoestische schrikreactie waargenomen tijdens de herstelperiode (postnatale dagen 110 tot 114) maar niet tijdens de toedieningsperiode bij AUC-waarden ≥ 92 keer die van de mens bij de 0,5 mg dosis of de pediatrisch equivalente dosis. Gezien de blootstellingsmarge wordt deze bevinding als waarschijnlijk niet klinisch significant beschouwd.

Er is geen bewijs van genotoxiciteit gevonden bij een Ames bacteriële mutageniciteitstest, een genmutatietest met cellen van zoogdieren en een transformatietest met cellen van embryo's van Syrische hamsters. Een micronucleusostudie en een DNA-reparatiestudie bij ratten waren ook negatief. Entecavir is in concentraties die substantieel hoger zijn dan de klinisch bereikte concentraties clastogeen gebleken voor menselijke lymfocytculturen.

Carcinogeniteitsonderzoeken met een looptijd van twee jaar: bij mannelijke muizen werd bij blootstelling aan ≥ 4 en ≥ 2 keer de menselijke dosis (respectievelijk bij 0,5 mg en 1 mg) een toename in het aantal longtumoren waargenomen. Voorafgaand aan de ontwikkeling van tumoren werd proliferatie van de pneumocyten in de longen geconstateerd. Dit deed zich niet voor bij ratten, honden of apen en dat geeft aan dat een belangrijke stap bij de ontwikkeling van longtumoren bij muizen soortspecifiek is. Alleen bij blootstelling aan hoge doses gedurende de gehele levensduur werden bij mannelijke en vrouwelijke ratten vaker andersoortige tumoren aangetroffen (onder andere hersentumoren), bij mannelijke muizen levertumoren, bij vrouwelijke muizen goedaardige vasculaire tumoren en bij vrouwelijke ratten goedaardige en kwaadaardige levertumoren. Hierbij kon het nuleffectniveau echter niet nauwkeurig worden vastgesteld. Het is niet bekend in hoeverre deze bevindingen mogelijke gevolgen voor mensen voorspellen. Zie rubriek 5.1 voor klinische gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Baraclude 0,5 mg filmomhulde tabletten
Kern van de tablet:
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon

Filmomhulling:
Titaniumdioxide
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbaat 80 (E433)

Baraclude 1 mg filmomhulde tabletten
Kern van de tablet:
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon

Filmomhulling:
Titaniumdioxide
Hypromellose
Macrogol 400
Rood ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Doordrukstrips:
Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Flessen:
Bewaren beneden 25°C. De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere verpakking bevat mogelijk:

- 30 x 1 filmomhulde tablet: 3 aluminium doordrukstrips met ieder 10 x 1 filmomhulde tablet of,
- 90 x 1 filmomhulde tablet: 9 aluminium doordrukstrips met ieder 10 x 1 filmomhulde tablet.

Een fles van hogedichtheid-polyethyleen (HDPE), voorzien van een kindveilige polypropyleen sluiting, met daarin 30 filmomhulde tabletten. Iedere verpakking bevat één fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten en -soorten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baraclude 0,5 mg filmomhulde tabletten
Doordrukstrips: EU/1/06/343/003
EU/1/06/343/006
Flessen: EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg filmomhulde tabletten
Doordrukstrips: EU/1/06/343/004
EU/1/06/343/007
Flessen: EU/1/06/343/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 26 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Baraclude 0,05 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 0,05 mg entecavir (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect
380 mg maltitol/ml
1,5 mg methylhydroxybenzoaat/ml
0,18 mg propylhydroxybenzoaat/ml
0,3 mg natrium/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Baraclude is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B virusinfectie (HBV) (zie rubriek 5.1) bij volwassen patiënten met:

- gecompenseerde leverziekte en tekenen van actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-alanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologische tekenen van actieve ontsteking en/of fibrose
- gedecompenseerde leverziekte (zie rubriek 4.4).

Deze indicatie is voor zowel gecompenseerde als gedecompenseerde leverziekte gebaseerd op klinisch onderzoek bij nucleoside-naïeve patiënten met een HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve infectie. Wat betreft patiënten met lamivudine-refractaire hepatitis B, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1.

Baraclude is tevens geïndiceerd voor de behandeling van chronische HBV-infectie bij nucleoside-naïeve pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met gecompenseerde leverziekte met verschijnselen van actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologische verschijnselen van actieve matig ernstige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Wat betreft de keuze om de behandeling te starten bij pediatrische patiënten, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van chronische hepatitis B infectie.

Het wordt aanbevolen om de doseerlepel na elke dagelijkse dosering af te spoelen met water.

Dosering

Gecompenseerde leverziekte

Nucleoside-naïeve patiënten: de aanbevolen dosis bij volwassenen is 0,5 mg eenmaal daags met of zonder voedsel.

Lamivudine-refractaire patiënten (met tekenen van viremie tijdens de behandeling met lamivudine of de aanwezigheid van lamivudineresistentie [LVDr] mutaties) (zie rubrieken 4.4 en 5.1): de aanbevolen dosis bij volwassenen is 1 mg eenmaal daags en dient op een lege maag te worden ingenomen (meer dan twee uur vóór en meer dan twee uur na een maaltijd) (zie rubriek 5.2). Het combineren van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder kruisresistentie tegen lamivudine of entecavir) moet bij voorkeur worden overwogen in plaats van entecavir monotherapie, bij de aanwezigheid van LVDr-mutaties (zie rubriek 4.4).

Gedecompenseerde leverziekte

De aanbevolen dosis voor volwassen patiënten met gedecompenseerde leverziekte is 1 mg eenmaal daags, die ingenomen moet worden op een lege maag (meer dan 2 uur voor en meer dan 2 uur na een maaltijd) (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met lamivudine-refractaire hepatitis B, zie rubriek 4.4 en 5.1.

Behandelingsduur:
De optimale behandelingsduur is niet bekend. Houd bij het stopzetten van de behandeling rekening met het volgende:
- Bij HBeAG-positieve volwassen patiënten moet de behandeling ten minste worden voortgezet tot12 maanden nadat HBe-seroconversie (verlies van HBeAg en HBV DNA met anti-HBe-detectie in twee opeenvolgende serummonsters waartussen een periode van ten minste drie tot zes maanden zit) of HBs-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd (zie rubriek 4.4).
- Bij HBeAg-negatieve volwassen patiënten moet de behandeling ten minste worden voortgezet totdat HBs-seroconversie optreedt of totdat er bewijs is van verminderde werkzaamheid. Bij voortgezette behandeling van meer dan twee jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om na te gaan of voortzetting van de geselecteerde behandeling nog steeds geschikt is voor de patiënt.

Bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte of cirrose wordt staken van de behandeling niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De beslissing om pediatrische patiënten te behandelen dient gebaseerd te zijn op zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt en met verwijzing naar de huidige pediatrische behandelrichtlijnen, waaronder de waarde van baseline histologische informatie. De voordelen van langdurige virologische suppressie met voortgezette behandeling moeten worden afgewogen tegen het risico van langdurige behandeling, waaronder het ontstaan van een resistent hepatitis B-virus.

Serum ALAT dient aanhoudend verhoogd te zijn gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de behandeling van pediatrische patiënten met gecompenseerde leverziekte als gevolg van HBeAg-positieve chronische hepatitis B; en ten minste 12 maanden bij patiënten met HBeAg-negatieve ziekte.

De aanbevolen eenmaaldaagse dosis bij pediatrische patiënten van ten minste 10 kg wordt in de tabel hieronder weergegeven. Patiënten kunnen hun dosis innemen met of zonder voedsel. De drank dient te worden gebruikt voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 32,6 kg. Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 32,6 kg dienen 10 ml (0,5 mg) van de drank of één 0,5 mg tablet eenmaal daags toegediend te krijgen.

Dosering voor nucleoside-naïeve pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar	
Lichaamsgewicht[a]	**Aanbevolen dosering van eenmaaldaagse drank[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
Ten minste 32,6 kg[b]	10,0 ml

a Lichaamsgewicht dient afgerond te worden naar het dichtstbijzijnde 0.1 kg.
b Kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 32,6 kg dienen 10,0 ml (0,5 mg) van de drank te ontvangen of eenmaal daags één 0,5 mg tablet.

Behandelduur voor pediatrische patiënten
De optimale behandelduur is onbekend. In overeenstemming met huidige pediatrische behandelrichtlijnen, kan stopzetting van de behandeling in de volgende gevallen worden overwogen:

- Bij HBeAg-positieve pediatrische patiënten moet de behandeling ten minste 12 maanden worden voortgezet na het bereiken van niet-detecteerbaar HBV DNA en HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg en anti-HBe-detectie in twee opeenvolgende serummonsters waartussen een periode van minimaal 3-6 maanden zit), of tot HBs-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd. Serum ALAT- en HBV DNA-spiegels dienen regelmatig na stopzetting van de behandeling te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

- Bij HBeAg-negatieve pediatrische patiënten moet de behandeling worden voortgezet totdat HBs-seroconversie optreedt of totdat er bewijs is van verminderde werkzaamheid.

De farmacokinetiek bij pediatrische patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

Ouderen: aanpassing van de dosis op basis van leeftijd is niet vereist. De dosis moet worden aangepast aan de nierfunctie van de patiënt (zie doseringsaanbevelingen bij nierfunctiestoornissen en rubriek 5.2).

Geslacht en ras: aanpassing van de dosis op basis van geslacht of ras is niet vereist.

Nierfunctiestoornissen: de klaring van entecavir daalt bij verminderde creatinineklaring (zie rubriek 5.2). Aanpassing van de dosis wordt als volgt aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min, inclusief patiënten die hemodialyse of continue ambulante peritoneaaldialyse (CAPD) ondergaan. Een verlaging van de dagelijkse dosering, gebruik makend van Baraclude drank volgens de tabel, wordt aanbevolen. Als alternatief kan, indien de drank niet beschikbaar is, de dosering worden aangepast door de doseerintervallen te verhogen. Dit wordt ook weergegeven in de tabel. De voorgestelde dosisaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie van beperkte gegevens en de bijbehorende veiligheid en werkzaamheid zijn niet klinisch onderzocht. Daarom dient de virologische respons nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Creatinineklaring (ml/min)	**Dosering van Baraclude**	
	Nucleoside-naïeve patiënten	**Lamivudine-refractair of gedecompenseerde leverziekte**
≥ 50	eenmaal per dag 0,5 mg	eenmaal per dag 1 mg
30 - 49	eenmaal per dag 0,25 mg OF 0,5 mg elke 48 uur	eenmaal per dag 0,5 mg
10 - 29	eenmaal per dag 0,15 mg OF 0,5 mg elke 72 uur	eenmaal per dag 0,3 mg OF 0,5 mg elke 48 uur
< 10 hemodialyse of CAPD**	eenmaal per dag 0,05 mg OF 0,5 mg elke 5-7 dagen	eenmaal per dag 0,1 mg OF 0,5 mg elke 72 uur

** entecavir moet op dagen dat de patiënt hemodialyse ondergaat nà hemodialyse worden ingenomen.

Leverfunctiestoornissen: aanpassing van de dosering is voor patiënten met een leverfunctiestoornis niet vereist.

Wijze van toediening

Baraclude dient oraal ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornissen: aanpassing van de dosering wordt aanbevolen voor patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2). De voorgestelde dosisaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie van beperkte gegevens en de bijbehorende veiligheid en werkzaamheid zijn niet klinisch onderzocht. Daarom dient de virologische respons nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Exacerbatie van hepatitis: spontane exacerbaties bij chronische hepatitis B komen relatief vaak voor en worden gekenmerkt door kortstondige verhogingen van serum-ALAT. Na het starten van een antivirale behandeling kan serum-ALAT bij sommige patiënten toenemen terwijl de serum-HBV DNA-spiegels afnemen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met entecavir behandeling exacerbaties hadden, traden deze gemiddeld 4 tot 5 weken na het starten van de behandeling op. Bij patiënten met gecompenseerde leverziekte gaan deze verhogingen van serum-ALAT over het algemeen niet gepaard met een verhoging van serumbilirubineconcentraties of hepatische decompensatie. Patiënten met gevorderde leverziekte of cirrose hebben na exacerbatie van hepatitis mogelijk meer kans op hepatische decompensatie en moeten daarom tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten worden gehouden.

Acute exacerbatie van hepatitis is ook gemeld bij patiënten die met de behandeling voor hepatitis B zijn gestopt (zie rubriek 4.2). Exacerbaties na staken van de behandeling gaan meestal gepaard met verhoogd HBV DNA, en lijken merendeels zelf-limiterend te zijn. Er zijn echter gevallen van ernstige exacerbaties gemeld, waaronder enkele met fatale afloop.

Bij nucleoside-naïeve patiënten die na het staken van de entecavir behandeling exacerbaties hadden, traden deze gemiddeld 23 tot 24 weken na het stopzetten van de behandeling op. De meeste gevallen werden gemeld bij HBeAg-negatieve patiënten (zie rubriek 4.8). Na het stopzetten van de

behandeling voor hepatitis B moet de leverfunctie van patiënten gedurende ten minste 6 maanden regelmatig worden gecontroleerd middels klinische follow-up en laboratoriumonderzoek. Indien van toepassing kan hervatting van de behandeling voor hepatitis B gerechtvaardigd zijn.

Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte, met name bij diegenen met Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C ziekte, zijn vaker ernstige leverbijwerkingen waargenomen (ongeacht causaliteit) dan bij patiënten met een gecompenseerde leverfunctie.Ook patiënten met gedecompenseerde leverziekte hebben mogelijk een hoger risico op lactaatacidose en specifieke nierbijwerkingen zoals hepatorenaal syndroom. Daarom dienen de klinische en laboratoriumparameters nauwkeurig gecontroleerd te worden bij deze patiëntenpopulatie (zie ook rubrieken 4.8 en 5.1).

Lactaatacidose en ernstige hepatomegalie met steatose: voorvallen van lactaatacidose (in afwezigheid van hypoxemie), soms fataal, gewoonlijk samengaand met ernstige hepatomegalie en hepatische steatose, zijn gemeld bij het gebruik van nucleosideanalogen. Aangezien entecavir een nucleosideanaloog is, kan dit risico niet worden uitgesloten. De behandeling met nucleosideanalogen moet worden stopgezet wanneer snel stijgende aminotransferasespiegels, progressieve hepatomegalie of metabole acidose/lactaatacidose van onbekende etiologie optreden. Goedaardige digestieve symptomen, zoals misselijkheid, braken en abdominale pijn, kunnen een aanwijzing zijn voor de ontwikkeling van lactaatacidose. Ernstige gevallen, soms met fatale afloop, zijn geassocieerd met pancreatitis, leverfalen/hepatische steatose, nierfalen en hogere serumlactaatspiegels. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van nucleoside-analogen aan elke patiënt (met name vrouwen met obesitas) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverziekte. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd.

Om onderscheid te maken tussen verhogingen in aminotransferases als gevolg van een respons op de behandeling en verhogingen mogelijk gerelateerd aan lactaatacidose, moeten artsen nagaan of veranderingen in ALAT gepaard gaan met verbeteringen in andere laboratoriummarkers van chronische hepatitis B.

Resistentie en specifieke voorzorgen voor lamivudine-refractaire patiënten: mutaties in het HBV polymerase die lamivudineresistentie mutaties coderen kunnen leiden tot een opvolgende verergering van secondaire substituties, waaronder die gepaard gaan met entecavir-geassocieerde resistentie (ETVr). Bij een klein percentage van lamivudine-refractaire patiënten waren er bij aanvang ETVr-substituties aangetroffen op de residuen rtT184, rtS202 of rtM250. Patiënten met een lamivudine-resistente HBV hebben een groter risico op ontwikkeling van entecavirresistentie dan patiënten zonder lamivudineresistentie. De cumulatieve waarschijnlijkheid op het optreden van genotypische entecavirresistentie na behandeling van 1, 2, 3, 4 en 5 jaren in lamivudine-refractaire studies waren respectievelijk 6%, 15%, 36%, 47% en 51%. Virologische response dient regelmatig te worden gecontroleerd in de lamivudine-refractaire populatie en geschikte resistentietesten dienen te worden uitgevoerd. Na een behandeling van 24 weken met entecavir dient er bij patiënten met een suboptimale virologische response een aanpassing van de behandeling te worden overwogen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Wanneer behandeling wordt gestart bij patiënten met een gedocumenteerde geschiedenis van lamivudine-resistente HBV dient bij voorkeur een combinatie van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder kruisresistentie tegen lamivudine of entecavir) te worden overwogen in plaats van entecavir monotherapie.
Reeds bestaande lamivudineresistente HBV wordt in verband gebracht met een verhoogd risico voor opvolgende entecavirresistentie ongeacht de graad van leverziekte; bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte zou virologische doorbraak in verband gebracht kunnen worden met ernstige klinische complicaties van de onderliggende leverziekte. Daarom zou bij patiënten met zowel gedecompenseerde leverziekte als lamivudineresistente HBV het gebruik van entecavir in combinatie met een tweede antiviraal middel (dat geen kruisresistentie vertoont met lamivudine of entecavir) overwogen moeten worden eerder dan entecavir monotherapie.

Pediatrische patiënten: Er werd een lagere virologische respons (HBV DNA < 50 IE/ml) waargenomen bij pediatrische patiënten met baseline HBV DNA ≥ 8,0 $\log_{10}$ IE/ml (zie rubriek 5.1). Entecavir dient bij deze patiënten alleen te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor het kind (bijv. resistentie). Aangezien sommige pediatrische patiënten langdurige of zelfs levenslange behandeling van chronisch actieve hepatitis B nodig hebben, moet aandacht worden besteed aan het effect van entecavir op de toekomstige behandelingsmogelijkheden.

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan: de nierfunctie van patiënten die na een levertransplantatie cyclosporine of tacrolimus gebruiken, moet voor en tijdens de behandeling met entecavir zorgvuldig worden geëvalueerd (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige infectie met hepatitis C of D: er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van entecavir bij patiënten die tevens zijn geïnfecteerd met het hepatitis C- of D-virus.

Patiënten met gelijktijdige infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv)/HBV die geen antiretrovirale therapie krijgen: entecavir is niet onderzocht bij patiënten met een hiv/HBV co-infectie die niet gelijktijdig een effectieve hiv behandeling kregen. Ontwikkeling van hiv-resistentie is waargenomen wanneer entecavir werd gebruikt om chronische hepatitis B te behandelen bij patiënten met hiv-infectie zonder gelijktijdige behandeling met Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART) (zie rubriek 5.1). Daarom dient entecavir niet gebruikt te worden bij patiënten met hiv/HBV co-infectie die geen HAART krijgen. Entecavir is niet onderzocht als behandeling tegen hiv en wordt daarom afgeraden.

Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv/HBV die antiretrovirale therapie krijgen: entecavir is onderzocht bij 68 volwassenen met hiv/HBV co-infectie die HAART-behandeling inclusief lamivudine kregen (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van entecavir bij HBeAg-negatieve patiënten, die gelijktijdig zijn geïnfecteerd met hiv. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een hiv co-infectie die lage CD4 celgetallen hebben (< 200 cellen/mm^3).

Algemeen: patiënten moeten erop worden gewezen dat het niet is aangetoond dat een behandeling met entecavir het risico van overdracht van HBV vermindert en dat zij daarom toch passende voorzorgsmaatregelen moeten nemen.

Maltitol: Baraclude drank bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen door fructose intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Baraclude tabletten bevatten geen maltitol en kunnen worden ingenomen door patiënten met fructose intolerantie.

Parahydroxybenzoaten: Baraclude drank bevat de conserveermiddelen methylhydroxybenzoaat en propylhydroxybenzoaat, die (mogelijk vertraagde) allergische reacties kunnen veroorzaken.

Natrium: Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,015 mmol (of 0,3 mg) natrium.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat entecavir voornamelijk wordt uitgescheiden door de nieren (zie rubriek 5.2), kan gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of worden uitgescheiden middels actieve tubulaire secretie de serumconcentraties van elk van deze middelen verhogen. Met uitzondering van lamivudine, adefovirdipivoxil en tenofovirdisoproxilfumaraat is het effect van gelijktijdige toediening van entecavir met geneesmiddelen die via de nieren worden uitgescheiden of de nierfunctie beïnvloeden, niet geëvalueerd. Patiënten die naast entecavir ook dergelijke geneesmiddelen gebruiken, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen.

Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen entecavir en lamivudine, adefovir of tenofovir waargenomen.

Entecavir is geen substraat, inductor of remmer van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen (zie rubriek 5.2). De kans op CYP450-gemedieerde interacties van entecavir met andere geneesmiddelen is daarom klein.

Pediatrische patiënten
Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden: gezien het feit dat de mogelijke risico's voor de ontwikkelende foetus onbekend zijn, dienen vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie te gebruiken.

Zwangerschap: er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van entecavir bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit bij hoge dosering gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Baraclude dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Er zijn geen gegevens over het effect van entecavir op de overdracht van HBV van moeder op pasgeborene. Daarom moeten passende maatregelen worden getroffen om te voorkomen dat pasgeborenen worden geïnfecteerd met HBV.

Borstvoeding: of entecavir wordt uitgescheiden in moedermelk is niet bekend. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat entecavir in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Baraclude.

Vruchtbaarheid: toxicologisch onderzoek bij dieren die entecavir kregen toegediend liet geen aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid zijn vaak voorkomende bijwerkingen die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen verslechteren.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische studies met patiënten met gecompenseerde leverziekte, waren de meest voorkomende bijwerkingen, ongeacht de ernst ervan, die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met entecavir, zijn hoofdpijn (9%), vermoeidheid (6%), duizeligheid (4%) en misselijkheid (3%). Exacerbaties van hepatitis tijdens en na het stopzetten van de behandeling met entecavir zijn ook gemeld (zie rubriek 4.4 en *c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*).

b. Overzichtstabel van bijwerkingen
De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit post-marketing onderzoek en vier klinische studies waarbij 1720 patiënten met chronische hepatitis B infectie en gecompenseerde leverziekte gedurende maximaal 107 weken dubbelblind werden behandeld met entecavir (n = 862) of lamivudine (n = 858) (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel in deze studies, inclusief afwijkende laboratoriumwaarden, was vergelijkbaar voor entecavir 0,5 mg per dag (679 nucleoside-naïeve HBeAg-positieve of negatieve patiënten behandeld voor een mediane duur van 53 weken), entecavir 1 mg per dag (183 lamivudine-refractaire patiënten behandeld voor een mediane duur van 69 weken) en lamivudine.

Bijwerkingen die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met de behandeling met entecavir zijn gerangschikt per lichaamssysteem en orgaanklasse. De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen	zelden: anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen	vaak: slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen:	vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid
Maagdarmstelselaandoeningen:	vaak: braken, diarree, misselijkheid, dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	vaak: verhoogde transaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms: uitslag, alopecia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	vaak: vermoeidheid

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld, vaak samengaand met hepatische decompensatie, andere ernstige medische aandoeningen of blootstelling aan geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

Behandeling langer dan 48 weken: verlenging van de behandeling met entecavir tot een mediane duur van 96 weken resulteerde niet in nieuwe veiligheidssignalen.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Afwijkende laboratoriumwaarden: in klinische studies met nucleoside-naïeve patiënten was bij 5% de ALAT-spiegel gestegen tot > 3 keer de uitgangswaarde en bij < 1% was de ALAT-spiegel verhoogd tot > 2 keer de uitgangswaarde in combinatie met een totaal biliburinegehalte van > 2 keer de bovenste normaalwaarde (ULN) en > 2 keer de uitgangswaarde. Bij < 1% van de patiënten werd een albuminespiegel van < 2,5 g/dl gemeten, bij 2% een amylasespiegel > 3 keer de uitgangswaarde, bij 11% een lipasespiegel > 3 keer de uitgangswaarde en bij < 1% was het aantal trombocyten minder dan 50.000 per mm^3.

In klinische studies met lamivudine-refractaire patiënten was bij 4% de ALAT-spiegel gestegen tot > 3 keer de uitgangswaarde en bij< 1% was de ALAT-spiegel verhoogd tot > 2 keer de uitgangswaarde in combinatie met een totaal biliburinegehalte van > 2 keer ULN en > 2 keer de uitgangswaarde. Bij 2% van de patiënten werd een amylasespiegel van > 3 keer de uitgangswaarde gemeten, bij 18% een lipasespiegel van > 3 keer de uitgangswaarde en bij < 1% was het aantal trombocyten minder dan 50.000 per mm^3.

Exacerbaties tijdens de behandeling: in studies bij nucleoside-naïeve patiënten was bij 2% van de patiënten die met entecavir werden behandeld sprake van een verhoogde ALAT-spiegel (> 10 keer ULN en > 2 keer uitgangswaarde) ten opzichte van 4% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld. In studies met lamivudine-refractaire patiënten was bij 2% van de patiënten die met entecavir werden behandeld sprake van een verhoogde ALAT-spiegel (> 10 keer ULN en > 2 keer uitgangswaarde) ten opzichte van 11% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld. Bij patiënten die met entecavir werden behandeld, was na een mediane duur van 4 tot 5 weken na het starten van de behandeling sprake van een verhoogde ALAT-spiegel. Deze situatie normaliseerde veelal tijdens de voortgezette behandeling. Deze ALAT-elevaties waren in het merendeel van de gevallen geassocieerd met een daling van de virale load van ≥ 2 log_{10}/ml op. Aanbevolen wordt de leverfunctie tijdens de behandeling regelmatig te controleren.

Exacerbaties na het stopzetten van de behandeling: acute exacerbaties van hepatitis zijn gemeld bij patiënten die gestopt zijn met de antivirale behandeling van hepatitis B, waaronder behandeling met entecavir (zie rubriek 4.4). In studies bij nucleoside-naïeve patiënten was bij 6% van de patiënten die met entecavir werden behandeld en bij 10% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld sprake van een verhoogde ALAT-spiegel (> 10 keer ULN en > 2 keer referentie [laagste waarde van uitgangswaarde of laatst gemeten waarde na laatste dosis]) tijdens de follow-up na staken van de behandeling. Bij nucleoside-naïeve patiënten die met entecavir werden behandeld, was na een mediane duur van 23 tot 24 weken na het stopzetten van de behandeling sprake van een verhoogde ALAT-spiegel en 86% (24/28) van de gevallen waarbij sprake was van een verhoogde ALAT-spiegel betrof HBeAg-negatieve patiënten. In studies met lamivudine-refractaire patiënten, waarbij de follow-up slechts een beperkt aantal patiënten omvatte, was er bij 11% van de patiënten die met entecavir werden behandeld en bij geen van de patiënten die met lamivudine werden behandeld tijdens de follow-up na staken van de behandeling sprake van een verhoogde ALAT-spiegel.

In de klinische studies werd de behandeling met entecavir stopgezet als de patiënt een vooraf gespecificeerde respons vertoonde. Als de behandeling wordt stopgezet zonder acht te slaan op de respons, kunnen kortstondige ALAT-verhogingen na de behandeling mogelijk vaker voorkomen.

d. Pediatrische patiënten

De veiligheid van entecavir bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar is gebaseerd op twee klinische studies bij personen met chronische HBV-infectie; één fase 2 farmacokinetisch onderzoek (studie 028) en één fase 3-onderzoek (studie 189). Deze onderzoeken bieden ervaring bij 195 HBeAg-positieve nucleoside-naïeve patiënten die werden behandeld met entecavir gedurende een mediane duur van 99 weken. De

bijwerkingen waargenomen bij pediatrische patiënten die werden behandeld met entecavir kwamen overeen met die waargenomen in klinische onderzoeken van entecavir bij volwassenen (zie a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel en rubriek 5.1) met de volgende uitzondering bij de pediatrische patiënten:

- zeer vaak voorkomende bijwerking: neutropenie.

e. Andere speciale populaties

Ervaring bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte: het veiligheidsprofiel van entecavir bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte werd beoordeeld in een gerandomiseerde open-label vergelijkende studie waarbij patiënten behandeld werden met entecavir 1 mg/dag (n = 102) of adefovir dipivoxil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). Verwijzend naar de bijwerkingen zoals beschreven in sectie *b. Overzichtstabel van bijwerkingen,* is er één bijkomende bijwerking [afname van bicarbonaat in het bloed (2%)] waargenomen bij de entecavir-behandelde patiënten tot aan week 48. Het cumulatieve sterftecijfer tijdens de studie was 23% (23/102) en de doodsoorzaken waren in het algemeen gerelateerd aan de lever, zoals verwacht bij deze populatie. De cumulatieve frequentie van hepatocellulair carcinoom (HCC) tijdens de studie was 12% (12/102). Ernstige bijwerkingen waren in het algemeen gerelateerd aan de lever met een cumulatieve frequentie van 69% tijdens de studie. Patiënten met een hoge CTP-uitgangswaarde hadden een hoger risico op de ontwikkeling van ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Afwijkende laboratoriumwaarden: onder de entecavir-behandelde patiënten met gedecompenseerde leverziekte was er tot aan week 48 niemand met zowel verhoogde ALAT-spiegels van >10 keer de ULN als >2 keer de uitgangswaarde, en 1% van de patiënten had verhoogde ALAT-spiegels >2 keer de uitgangswaarde gecombineerd met totale bilirubine van >2 keer ULN en >2 keer de uitgangswaarde. Bij 30% van de patiënten werd een albumine spiegel van <2,5 g/dl gemeten, bij 10% een lipasespiegel van >3 keer de uitgangswaarde en bij 20% was het aantal trombocyten minder dan 50.000 per mm^3.

Ervaring bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met hiv: het veiligheidsprofiel van entecavir was bij een beperkt aantal patiënten met hiv/HBV onder HAART-behandeling (Highly Active AntiRetroviral Therapy) met ook lamivudine gelijk aan het veiligheidsprofiel van patiënten die alleen met HBV waren geïnfecteerd (zie rubriek 4.4).

Geslacht/leeftijd: er was geen duidelijk verschil in het veiligheidsprofiel van entecavir met betrekking tot geslacht (≈ 25% vrouwen in de klinische studies) of leeftijd (≈ 5% van de patiënten was ouder dan 65 jaar).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van entecavir bij patiënten. Gezonde deelnemers die gedurende maximaal 14 dagen maximaal 20 mg/dag innamen, en enkelvoudige doses van maximaal 40 mg, vertoonden geen onverwachte bijwerkingen. Bij overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit en dient zo nodig de gebruikelijke ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleoside en nucleotide reverse-transcriptaseremmers
ATC-code: J05AF10

Werkingsmechanisme: entecavir is een nucleosideanaloog van guanosine met activiteit tegen HBV-polymerase. De stof wordt efficiënt gefosforyleerd tot de actieve trifosfaatvorm (TP) en heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 15 uur. Door te concurreren met het natuurlijke substraat deoxyguanosine TP, remt entecavir-TP drie functionele activiteiten van het virale polymerase: (1) priming van het HBV-polymerase, (2) reverse-transcriptie van de negatieve streng DNA van het pregenome boodschapper-RNA en (3) synthese van de positieve streng HBV-DNA. De entecavir-TP K_i voor HBV-DNA-polymerase is 0,0012 µM. Entecavir-TP is een zwakke remmer van het cellulaire DNA-polymerasen α, β en δ met K_i-waarden van 18 tot 40 µM. Daarnaast heeft blootstelling aan grote hoeveelheden entecavir geen relevante nadelige effecten op γ-polymerase of synthese van mitochondrisch DNA in HepG2-cellen (K_i > 160 µM).

Antivirale activiteit: entecavir remt de synthese van HBV-DNA (50% reductie, EC_{50}) bij een concentratie van 0,004 µM in menselijke HepG2-cellen getransfecteerd met wild-type HBV. De mediane EC_{50}-waarde van entecavir bij LVDr HBV (rtL180M en rtM204V) was 0,026 µM (bereik 0,010 - 0,059 µM). Recombinantvirussen die op rtN236T of rtA181V adefovir-resistente substituties coderen, bleven geheel gevoelig voor entecavir.

Een analyse van de remmende activiteit van entecavir tegen een groep laboratorium- en klinische hiv-1-isolaten, met behulp van een verscheidenheid aan cellen en testomstandigheden leverde EC_{50}-waarden op variërend van 0,026 tot > 10 µM; de lagere EC_{50}-waarden werden waargenomen wanneer tijdens de test lagere hoeveelheden virus werden gebruikt. In celcultuur selecteerde entecavir voor een M184I-substitutie bij micromolaire concentraties. Dit bevestigt onderdrukking van hiv bij hoge entecavir-concentraties. Hiv-varianten, die de M184V-substitutie bevatten, lieten verminderde gevoeligheid voor entecavir zien (zie rubriek 4.4).

Bij HBV-combinatietesten in celcultuur bleken abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir of zidovudine in een breed scala aan concentraties niet antagonistisch voor de anti-HBV-activiteit van entecavir. Bij testen met hiv-antivirale middelen bleek entecavir in micromolaire concentraties niet antagonistisch voor de anti-hiv-activiteit in celcultuur van deze zes NRTI's of emtricitabine.

Resistentie in celcultuur: LVDr-virussen met rtM204V en rtL180M substituties in de reverse-transcriptase zijn acht keer minder gevoelig voor entecavir dan wild-type HBV. De integratie van de additionele ETVr aminozuurveranderingen rtT184, rtS202 en/of rtM250 vermindert entecavir gevoeligheid in celcultuur. Substituties die in klinische isolaten worden waargenomen (rtT184A, C, F, G, I, L, M of S; rtS202 C, G of I; en/of rtM250I, L of V) verminderden entecavir gevoeligheid verder met 16 tot 741 keer ten opzichte van het wild-type virus. Lamivudine-resistente stammen met rtL180M plus rtM204V in combinatie met aminozuurverandering rtA181C verminderden fenotypische entecavir gevoeligheid met 16 tot 122 keer. De ETVr substituties bij alleen residuen rtT184, rtS202 en rtM250 hebben slechts een gering effect op entecavir gevoeligheid, en zijn niet waargenomen in de afwezigheid van LVDr substituties in meer dan 1000 opeenvolgende patiëntmonsters. De resistentie wordt gemedieerd door afgenomen remmer die aan de veranderde HBV reverse transcriptase bindt, en resistent HBV laat verminderde replicatiecapaciteit in celcultuur zien.

Klinische ervaring: het bewijs van het voordeel is gebaseerd op histologische, virologische, biochemische en serologische reacties na 48 weken behandeling in actief-gecontroleerde klinische studies met 1.633 volwassenen met chronische hepatitis B infectie, tekenen van virale replicatie en gecompenseerde leverziekte. De veiligheid en werkzaamheid van entecavir zijn ook beoordeeld in klinisch onderzoek met een actieve controle-arm bij 191 HBV-geïnfecteerde patiënten met gedecompenseerde leverziekte en in een klinisch onderzoek bij 68 patiënten geïnfecteerd met zowel HBV als hiv.

In alle studies bij patiënten met gecompenseerde leverziekte werd histologische verbetering gedefinieerd als een afname van de Knodell-necro-ontstekingsscore ≥ 2 punten ten opzichte van de uitgangswaarde, zonder verslechtering van de Knodell-fibrosescore. De respons van patiënten met een initiële Knodell-fibrosescore van 4 (cirrose) was vergelijkbaar met de overall respons op alle parameters van werkzaamheid (al deze patiënten hadden een gecompenseerde leverziekte). Hoge Knodell necro-ontstekingsscores als uitgangswaarde (> 10) zijn in verband gebracht met een grotere histologische verbetering bij nucleoside-naïeve patiënten. ALAT spiegels ≥ 2 keer ULN als uitgangswaarde en HBV DNA ≤ 9,0 $\log_{10}$ kopieën/ml als uitgangswaarde waren beide geassocieerd met sneller optreden van een virologische respons (Week 48 HBV DNA < 400 kopieën/ml) bij nucleoside naïeve HBeAg-positieve patiënten. Onafhankelijk van de uitgangswaarden vertoonde de meerderheid van de patiënten een histologische en virologische respons op de behandeling.

Ervaring bij nucleoside-naïeve patiënten met gecompenseerde leverziekte:
De onderstaande tabel bevat de resultaten van gerandomiseerde, dubbelblinde studies waarin entecavir (ETV) werd vergeleken met lamivudine (LVD) bij HBeAg-positieve (022) en HBeAg-negatieve (027) patiënten.

	Nucleoside-naïef			
	HBeAg-positief (studie 022)		HBeAg-negatief (studie 027)	
	ETV 0,5 mg eenmaal per dag	LVD 100 mg eenmaal per dag	ETV 0,5 mg eenmaal per dag	LVD 100 mg eenmaal per dag
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologische verbetering[b]	72%*	62%	70%*	61%
Verbetering Ishak-fibrosescore	39%	35%	36%	38%
Verslechtering Ishak-fibrosescore	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Vermindering virale belasting ($\log_{10}$ kopieën/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA niet aantoonbaar (< 300 kopieën/ml met PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
Normalisatie ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg-seroconversie	21%	18%		

*p-waarde vs lamivudine < 0,05
[a] patiënten met een evalueerbare histologische uitgangswaarde (Knodell-necro-ontstekingsscore bij aanvang studie ≥ 2)
[b] een primair eindpunt
[c] PCR-test met Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 kopieën/ml)

Ervaring bij lamivudine-refractaire patiënten met gecompenseerde leverziekte:
Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde studie (026) uitgevoerd bij HBeAg-positieve, lamivudine-refractaire patiënten van wie 85% bij aanvang van de studie LVDr-mutaties vertoonde. De patiënten, die vóór de studie lamivudine gebruikten, schakelden bij aanvang van de studie over op eenmaal per dag 1 mg entecavir (zonder washout of overlap, n = 141) of bleven lamivudine gebruiken (eenmaal per dag 100 mg, n = 145). De onderstaande tabel toont de resultaten na 48 weken.

	Lamivudine-refractair	
	HBeAg-positief (studie 026)	
	ETV 1,0 mg eenmaal per dag	LVD 100 mg eenmaal per dag
n	124[a]	116[a]
Histologische verbetering[b]	55%*	28%
Verbetering Ishak-fibrosescore	34%*	16%
Verslechtering Ishak-fibrosescore	11%	26%
n	141	145
Vermindering virale belasting (log_{10} kopieën/ml)[c]	-5,11*	-0,48
HBV DNA niet aantoonbaar (< 300 kopieën/ml met PCR)[c]	19%*	1%
Normalisatie ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN)	61%*	15%
HBeAg-seroconversie	8%	3%

*p-waarde vs lamivudine < 0,05
[a] patiënten met een evalueerbare histologische uitgangswaarde (Knodell-necro-ontstekingsscore bij aanvang studie ≥ 2)
[b] een primair eindpunt
[c] PCR-test met Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 kopieën/ml)

Resultaten na behandelingsduur van meer dan 48 weken:
De behandeling werd stopgezet indien na 48 weken of in de loop van het tweede jaar van de behandeling was voldaan aan vooraf gespecificeerde responscriteria. De vooraf gespecificeerde responscriteria betroffen HBV-virologische suppressie (HBV DNA < 0,7 MEq/ml met bDNA) en verlies van HBeAg (bij HBeAg-positieve patiënten), of ALAT < 1,25 keer ULN (bij HBeAg-negatieve patiënten). Patiënten die deze reacties vertoonden, werden na de behandeling nog eens 24 weken gevolgd. Patiënten die wel de virologische, maar niet de serologische of biochemische reacties vertoonden, bleven deelnemen aan de geblindeerde studie. Patiënten die geen virologische reacties vertoonden, kregen een alternatieve behandeling aangeboden.

Nucleoside-naïef:
HBeAg-positief (studie 022): behandeling met entecavir gedurende maximaal 96 weken (n = 354) resulteerde in een cumulatieve respons van 80% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR, 87% voor normalisatie van de ALAT-spiegel, 31% voor HBeAg-seroconversie en 2% voor HBsAg seroconversie (5% voor verlies van HBsAg). Voor lamivudine (n = 355) was de cumulatieve respons 39% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR, 79% voor normalisatie van de ALAT-spiegel, 26% voor HBeAg-seroconversie en 2% voor HBsAg seroconversie (3% voor verlies van HBsAg).
Van de patiënten die langer dan 52 weken onder behandeling stonden (mediane duur 96 weken), werd na de laatste dosis bij 81% van de 243 patiënten die met entecavir werden behandeld, en bij 39% van de 164 patiënten die met lamivudine werden behandeld, een HBV DNA-waarde van minder dan 300 kopieën/ml gemeten met PCR terwijl normalisatie van de ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN) werd gemeten bij 79% van de patiënten die met entecavir werden behandeld en bij 68% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld.

HBeAg-negatief (studie 027): behandeling met entecavir gedurende maximaal 96 weken (n = 325) resulteerde in een cumulatieve respons van 94% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml gemeten met PCR en 89% voor normalisatie van de ALAT-spiegel, versus 77% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR en 84% voor normalisatie van de ALAT-spiegel bij patiënten die met lamivudine werden behandeld (n = 313).
Voor 26 patiënten, die langer dan 52 weken (mediane duur 96 weken) werden behandeld met entecavir en 28 patiënten die langer dan 52 weken (mediaan 96 weken) werden behandeld met lamivudine had 96% van de entecavir-groep patiënten en 64% van de lamivudine-groep patiënten na de laatste dosis een HBV DNA-waarde < 300 kopieën/ml gemeten met PCR. Normalisatie van de ALAT-spiegel (≤ 1 keer ULN) na de laatste dosis werd gemeten bij 27% van de patiënten die met entecavir werden behandeld, en bij 21% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld.

Onder de patiënten die voldeden aan de responscriteria van het protocol, hield de respons de volle 24 weken van de follow-up na behandeling aan bij 75% (83/111) van de patiënten die met entecavir werden behandeld versus 73% (68/93) van de patiënten die met lamivudine werden behandeld in studie 022, en bij 46% (131/286) van de patiënten die met entecavir werden behandeld versus 31% (79/253) van de patiënten die met lamivudine werden behandeld in studie 027. Op 48 weken follow-up na behandeling verloor een substantieel deel van de HBeAg negatieve patiënten respons.

Resultaten leverbiopsie: 57 patiënten van de cruciale nucleoside-naïeve studies 022 (HbeAg-positief) en 027 (HBeAg-negatief) die meededen met het langetermijn-vervolgonderzoek, werden geëvalueerd op langetermijnresultaten van histologisch leveronderzoek. De dosering van entecavir was eenmaal daags 0,5 mg in de cruciale onderzoeken (gemiddelde blootstelling 85 weken) en eenmaal daags 1 mg in het vervolgonderzoek (gemiddelde blootstelling 177 weken). 51 patiënten in het vervolgonderzoek kregen in beginsel ook lamivudine (mediane duur 29 weken). Van deze patiënten hadden 55/57 (96%) een histologische verbetering zoals eerder gedefinieerd (zie hierboven) en 50/57 (88%) hadden een afname in de Ishak-fibrosescore ≥ 1. Voor patiënten met een Ishak-fibrosescore ≥ 2 bij aanvang, hadden 25/43 (58%) een afname ≥ 2. Alle patiënten (10/10) met een vergevorderde fibrose of cirrose bij aanvang (Ishak fibrosescore 4, 5 of 6), hadden een afname ≥ 1 (mediane afname ten opzichte van de beginsituatie was 1,5). Ten tijde van de langetermijn-biopsie hadden alle patiënten HBV DNA < 300 kopieën/ml en 49/57 (86%) hadden serum ALAT ≤ 1 keer ULN. Alle 57 patiënten bleven positief voor HBsAg.

Lamivudine-refractair:
HBeAg-positief (studie 026): behandeling met entecavir gedurende maximaal 96 weken (n = 141) resulteerde in een cumulatieve respons van 30% voor HBV DNA < 300 kopieën/ml met PCR en 85% voor normalisatie van de ALAT-spiegel en 17% vertoonde HBeAg-seroconversie.
Van de 77 patiënten die langer dan 52 weken werden behandeld met entecavir (gemiddelde behandelingsduur 96 weken) werd na de laatste dosis bij 40% een HBV DNA-waarde van minder dan 300 kopieën/ml gemeten met PCR, en bij 81% was de ALAT-spiegel genormaliseerd (≤ 1 keer ULN).

Leeftijd/geslacht:
Er was geen duidelijk verschil in de werkzaamheid van entecavir op basis van geslacht (≈ 25% vrouwen in klinische studies) of leeftijd (≈ 5% van de patiënten was ouder dan 65 jaar).

Langetermijn vervolgonderzoek
Studie 080 was een gerandomiseerd, observationeel open-label fase 4 onderzoek naar de langetermijnrisico's van entecavir behandeling (ETV, n=6.216) of andere standaard HBV nucleoside (zuur) behandeling (niet-ETV, n=6.162) tot 10 jaar in patiënten met chronische HBV-infectie. De belangrijkste klinische uitkomsten beoordeeld in dit onderzoek waren totale maligne neoplasmata (samengesteld eindpunt van HCC en niet-HCC maligne neoplasmata), levergerelateerde HBV-ziekteprogressie, niet-HCC maligne neoplasmata, HCC en sterfte, inclusief levergerelateerde sterfte. In dit onderzoek was ETV niet geassocieerd met een verhoogd risico op maligne neoplasmata vergeleken met het gebruik van niet-ETV, zoals beoordeeld op ofwel het samengestelde eindpunt van totale maligne neoplasmata (ETV n=331, niet-ETV n=338; HR=0,93 [0,8-1,1]), of het individuele eindpunt van niet-HCC maligne neoplasmata (ETV n-95, niet-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). De gerapporteerde gevallen van levergerelaterde HBV-ziekteprogressie en HCC waren vergelijkbaar in de ETV en niet-ETV groepen. De meest voorkomende maligniteit in zowel de ETV als de niet-ETV groepen was HCC, gevolgd door gastro-intestinale maligniteiten.

Speciale populaties
Patiënten met gedecompenseerde leverziekte: In studie 048 ontvingen 191 patiënten met HBeAg- positieve of -negatieve chronische HBV-infectie en tekenen van hepatische decompensatie, gedefinieerd als een CTP-score van 7 of hoger, 1 mg entecavir eenmaal daags of adefovir dipivoxil 10 mg eenmaal daags. De patiënten waren ofwel HBV-onbehandeld of eerder behandeld (uitgezonderd eerdere behandeling met entecavir, adefovir dipivoxil of tenofovir disoproxil fumuraat). Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een gemiddelde CTP-score van 8,59 en 26% van de patiënten had CTP klasse C. De gemiddelde uitgangswaarde voor 'Model for End Stage Liver Disease' (MELD) score was 16,23. Het gemiddelde serum HBV DNA gemeten met PCR was 7,83 $\log_{10}$ kopieën/ml en het gemiddelde serum ALAT was 100 U/l; 54% van de patiënten was HBeAg-positief en 35% van de patiënten had LVDr substituties bij aanvang van de studie. Entecavir was superieur ten opzichte van adefovir dipivoxil op het primaire effectiviteitseindpunt van gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in serum HBV DNA gemeten met PCR op week 24. De resultaten voor de geselecteerde studie-eindpunten bij week 24 en 48 worden getoond in de tabel.

	Week 24		Week 48	
	ETV 1 mg eenmaal daags	Adefovir Dipivoxil 10 mg eenmaal daags	ETV 1 mg eenmaal daags	Adefovir Dipivoxil 10 mg eenmaal daags
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Proportie niet aantoonbaar (<300 kopieën/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde (log_{10} kopieën /ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabiele of verbeterde CTP-score[b,d]	66%	71%	61%	67%
MELD-score Gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde [c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HbsAg-verlies [b]	1%	0	5%	0
Normalisatie van: [f]				
ALAT (≤1 x ULN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumine (≥1 x LLN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubine (≤1 x ULN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinetijd (≤1 x ULN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

[a] PCR-assay-test met Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 kopieën/ml).

[b] NC=F (noncompleter=failure) betekent dat staken van de behandeling vóór de analyseweek, inclusief redenen zoals overlijden, gebrek aan effectiviteit, bijwerkingen, non-compliance/loss-to-follow-up, geteld worden als 'failures' (e.g., HBV DNA ≥ 300 kopieën/ml)

[c] NC=M (noncompleter=missing)

[d] Gedefinieerd als afname of geen verandering van CTP-score ten opzichte van de uitgangswaarde.

[e] Uitgangswaarde gemiddelde MELD-score was 17,1 voor ETV en 15,3 voor adefovir dipivoxil.

[f] Het gemeenschappelijke kenmerk is patiënten met abnormale waarden bij aanvang.

* p<0.05

ULN=upper limit of normal, LLN=lower limit of normal.

Tijd tot het optreden van HCC of overlijden (ongeacht wat eerst plaatsvindt) was vergelijkbaar in de twee behandelgroepen; de cumulatieve sterftecijfers bij patiënten die tijdens de studie behandeld werden met entecavir en adefovir dipivoxil waren respectievelijk 23% (23/102) en 33% (29/89) en de cumulatieve frequenties van HCC voor entecavir en adefovir dipivoxil waren respectievelijk 12% (12/102) en 20% (18/89).
Voor patiënten met LVDr substituties bij aanvang van de studie was het percentage van patiënten met HBV DNA <300 kopieën per ml 44% voor entecavir en 20% voor adefovir op week 24 en 50% voor entecavir en 17% voor adefovir op week 48.

Patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hiv/HBV die HAART-behandeling krijgen: studie 038 omvatte 67 HBeAg positieve en 1 HBeAg negatieve patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd waren met hiv. Bij deze patiënten was het hiv stabiel en onder controle (hiv RNA < 400 kopieën/ml). Er was sprake van recidief HBV-viremie en zij ondergingen HAART-behandeling inclusief lamivudine. De HAART-behandeling omvatte geen emtricitabine of tenofovirdisoproxilfumaraat. Bij aanvang van de studie hadden de patiënten die met entecavir werden behandeld gemiddeld gedurende 4,8 jaar lamivudine gebruikt. Hun gemiddelde CD4-telling was 494 cellen/mm^3 (waarvan slechts 5 proefpersonen een CD4-getal < 200 cellen/mm^3 hadden). Patiënten zetten het gebruik van lamivudine voort en ontvingen daarnaast gedurende 24 weken eenmaal per dag 1 mg entecavir (n = 51) of een placebo (n = 17). Deze periode werd gevolgd door nog eens 24 weken, waarin alle patiënten entecavir ontvingen. Na 24 weken was de virale load van HBV aanzienlijk verminderd onder patiënten die met entecavir werden behandeld (-3,65 versus een toename van 0,11 log_{10} kopieën/ml). Bij patiënten die in eerste instantie werden behandeld met entecavir, bedroeg de vermindering van HBV DNA na 48 weken -4,20 log_{10} kopieën/ml, bij 37% van de patiënten met een abnormale ALAT-spiegel bij aanvang van de studie was de ALAT-spiegel genormaliseerd en geen van de patiënten bereikte HBeAg-seroconversie.
Patiënten met gelijktijdige infectie met hiv /HBV zonder HAART-behandeling: entecavir is niet onderzocht bij patiënten met een hiv/HBV co-infectie die

niet gelijktijdig een effectieve hiv-behandeling ondergingen. Afnames in hiv-RNA zijn gemeld bij patiënten met een hiv/HBV co-infectie die werden behandeld met entecavir monotherapie zonder gelijktijdige behandeling met HAART. In enkele gevallen werd de M184- mutatie in het hiv-virus waargenomen, hetgeen gevolgen heeft voor de selectie van HAART-behandelingen, die de patiënten in de toekomst mogen ondergaan.Vanwege de kans op het ontwikkelen van hiv-resistentie dient entecavir in deze omstandigheden niet te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan: de veiligheid en werkzaamheid van entecavir 1 mg eenmaal daags zijn beoordeeld in een enkelarmig onderzoek bij 65 patiënten die wegens complicaties van chronische HBV-infectie een levertransplantatie hebben ondergaan en een HBV DNA <172 IE/ml (ongeveer 1000 kopieën/ml) hadden ten tijde van de transplantatie. Van de studiepopulatie was 82% man, 39% blank en 37% Aziatisch, met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar; 89% van de patiënten was HBeAg-negatief op het moment van de transplantatie. Van de 61 patiënten waarbij de werkzaamheid was te beoordelen (ten minste 1 maand entecavir ontvangen), ontvingen er 60 tevens hepatitis B-immunoglobuline (HBIg) als onderdeel van de post-transplantatieprofylaxe. Van deze 60 patiënten, ontvingen 49 patiënten meer dan 6 maanden HBIg-therapie. 72 Weken na transplantatie had geen van de 55 van de geobserveerde gevallen virologische terugkeer van HBV [gedefinieerd als HBV DNA ≥50 IE/ml (ongeveer 300 kopieën/ml)] en er was op het moment van censoring geen virologische terugkeer gemeld bij de resterende 6 patiënten. Alle 61 patiënten hadden na transplantatie HBsAg-verlies en 2 daarvan werden later HBsAg-positief ondanks handhaving van niet-detecteerbaar HBV DNA (<6 IE/ml). De frequentie en aard van de bijwerkingen in dit onderzoek waren consistent met die welke verwacht worden bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan en met het bekende veiligheidsprofiel van entecavir.

Pediatrische patiënten: Studie 189 is een onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van entecavir onder 180 nucleoside-naïeve kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met HBeAg-positieve chronische hepatitis B-infectie, gecompenseerde leverziekte, en verhoogd ALAT. De patiënten werden gerandomiseerd (2:1) naar geblindeerd behandeling met entecavir 0,015 mg/kg tot maximaal 0,5 mg/dag (N = 120) of placebo (N = 60). De randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (2 tot 6 jaar; > 6 tot 12 jaar; en > 12 tot < 18 jaar). Baseline demografische gegevens en HBV ziektekenmerken waren vergelijkbaar tussen de 2 behandelingsgroepen en over de leeftijdsgroepen. Bij start van het onderzoek was het gemiddelde HBV DNA 8,1 $\log_{10}$ IE/ml en het gemiddelde ALAT was 103 U/l in de studie populatie. Resultaten voor de belangrijkste effectiviteitseindpunten op Week 48 en Week 96 zijn getoond in onderstaande tabel.

	Entecavir		**Placebo***
	Week 48	Week 96	Week 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/ml en HBeAg-seroconversie[a]	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]	49,2%	64,2%	3,3.%
HBeAg-seroconversie[a]	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normalisatie[a]	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]			
Baseline HBV DNA < 8 $\log_{10}$ IE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Baseline HBV DNA ≥ 8 $\log_{10}$ IE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a]NC=F (noncompleter=failure)
* Patiënten gerandomiseerd naar de placebo-arm die geen HBe-seroconversie vertoonden op Week 48 stapten over naar open-label entecavir voor het 2e jaar van de studie; om deze reden zijn gerandomiseerde vergelijkende data slechts beschikbaar tot Week 48.

De beoordeling van resistentie in de pediatrische groep is gebaseerd op data van nucleoside-naïeve pediatrische patiënten met een HBeAg-positieve chronische HBV-infectie in twee klinische studies (028 en 189). De twee studies verschaffen resistentie-data van 183 patiënten die behandeld en opgevolgd werden in Jaar 1 en van 180 patiënten die behandeld en opgevolgd werden in Jaar 2. Genotypische evaluaties werden uitgevoerd voor alle patiënten met beschikbare monsters die een virologische doorbraak hadden in de periode tot en met Week 96 of met HBV DNA ≥ 50 IE/ml op Week 48 of Week 96. Gedurende Jaar 2 werd genotypische resistentie tegen ETV vastgesteld in 2 patiënten (1,1% cumulatieve probabiliteit van resistentie in de periode tot en met Jaar 2).

Klinische resistentie bij volwassen patiënten: patiënten in klinische studies die aanvankelijk werden behandeld met entecavir 0,5 mg (nucleoside-naïef) of 1,0 mg (lamivudine-refractair) en met een PCR HBV DNA meting tijdens therapie op of na week 24, werden gecontroleerd op resistentie.
Tijdens een 240 weken durend nucleoside-naïeve onderzoek werd genotypisch bewijs van ETVr substituties op rtT184, rtS202 of rtM250 geïdentificeerd bij 3 van de patiënten behandeld met entecavir, waarvan 2 een virologische doorbraak kregen (zie tabel). Deze substituties zijn alleen waargenomen in de aanwezigheid van LVDr substituties (rtM204V en rtL180M).

Gebleken genotypische entecavirresistentie tot jaar 5, nucleoside-naïeve onderzoeken					
	jaar 1	jaar 2	jaar 3[a]	jaar 4[a]	jaar 5[a]
Patiënten behandeld en gecontroleerd op resistentie[b]	663	278	149	121	108
Patiënten in specifiek jaar met:					
– opkomende genotypische ETVr[c]	1	1	1	0	0
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbaak	1	0	1	0	0
Cumulatieve waarschijnlijkheid van:					
– opkomende ETVr[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbraak[d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Resultaten geven het gebruik weer van een 1 mg dosering entecavir bij 147 van de 149 patiënten binnen jaar 3 en alle patiënten in jaar 4 en 5 van een combinatie entecavir-lamivudine therapie voor een mediaan van 20 weken (gevolgd door lange-termijn entecavir therapie) bij 130 van de 149 patiënten in jaar 3 en voor 1 week voor 1 uit 121 patiënten in jaar 4 in een rollover onderzoek.
[b] Inclusief patiënten met tenminste één HBV DNA meting tijdens therapie door PCR op of na week 24 tot en met week 58 (jaar 1), na week 58 tot en met week 102 (jaar 2), na week 102 tot en met week 156 (jaar 3), na week 156 tot en met week 204 (jaar 4), of na week 204 tot en met week 252 (jaar 5).
[c] Patiënten hebben ook LVDr substituties.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ toename boven het laagste punt voor HBV DNA door PCR, bevestigd door opvolgende metingen of aan het eind van het tijdsinterval.

ETVr substituties (in additie tot LVDr substituties rtM204V/I ± rtL 180M) werden gezien op uitgangsniveau in isolaten van 10/187 (5%) lamivudine-refractaire patiënten, behandeld met entecavir en gecontroleerd op resistentie. Dit geeft aan dat voorafgaande lamivudine behandeling deze resistentie substituties kan selecteren en dat ze op een lage frequentie kunnen bestaan voor entecavir behandeling. Tot en met week 240 ondervonden 3 van de 10 patiënten virologische doorbraak (≥ 1 $\log_{10}$ toename boven het laagste punt). De gebleken entecavirresistentie tijdens lamivudine-refractaire onderzoeken tot en met week 240 is samengevat in de tabel.

Genotypische entecavirresistentie tot jaar 5, lamivudine-refractaire onderzoeken					
	jaar 1	jaar 2	jaar 3[a]	jaar 4[a]	jaar 5[a]
Patiënten behandeld en gecontroleerd op resistentie[b]	187	146	80	52	33
Patiënten in specifiek jaar met:					
– opkomende genotypische ETVr[c]	11	12	16	6	2
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbaak	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Cumulatieve waarschijnlijkheid van:					
– opkomende ETVr[c]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
– genotypische ETVr[c] met virologische doorbraak[d]	1,1%	10,7%	27%	41,3%	43,6%

[a] Resultaten geven het gebruik weer van een combinatie entecavir-lamivudine therapie (gevolgd door lange-termijn entecavir therapie) voor een mediaan van 13 weken bij 48 van de 80 patiënten in jaar 3, een mediaan van 38 weken voor 10 van de 52 patiënten in jaar 4 en voor 16 weken voor 1 uit 33 patiënten in jaar 5 in een rollover onderzoek.
[b] Inclusief patiënten met tenminste één HBV DNA meting tijdens therapie door PCR op of na week 24 tot en met week 58 (jaar 1), na week 58 tot en met week 102 (jaar 2), na week 102 tot en met week 156 (jaar 3), na week 156 tot en met week 204 (jaar 4) of na week 204 tot en met week 252 (jaar 5).
[c] Patiënten hebben ook LVDr substituties.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ toename boven het laagste punt voor HBV DNA door PCR, bevestigd door opvolgende metingen of aan het eind van het tijdsinterval.
[e] ETVr voorkomend in elk jaar; virologische doorbraak in gespecificeerd jaar.

Onder lamivudine-refractaire patiënten met een HBV DNA uitgangswaarde van $<10^7$ $\log_{10}$ kopieën/ml bereikte 64% (9/14) een HBV DNA <300 kopieën/ml in week 48. Deze 14 patiënten hadden een lagere genotypische entecavirresistentie (cumulatieve waarschijnlijkheid 18.8% tot 5 jaar na follow-up) dan de algehele studiepopulatie (zie tabel). Tevens hadden lamivudine-refractaire patiënten met een HBV DNA < 10^4 $\log_{10}$ kopieën/ml door middel van PCR in week 24 een lagere resistentiegraad vergeleken met diegenen zonder (5 jaar cumulatieve waarschijnlijkheid respectievelijk 17,6% [n=50] versus 60,5% [n=135]).

Geïntegreerde analyse van klinische fase 2- en 3-studies: In een post-approval geïntegreerde analyse van entecavirresistentie-data uit 17 klinische fase 2- en 3-studies, werd in 5 van de 1461 proefpersonen een opkomende entecavirresistentie-geassocieerde substitutie rtA181C gedetecteerd gedurende behandeling met entecavir. Deze substitutie werd alleen gevonden in de aanwezigheid van lamivudineresistentie-geassocieerde substituties rtL180M plus rtM204V.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: entecavir wordt snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties tussen 0,5 - 1,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld. Op basis van de urinaire excretie van het ongewijzigde geneesmiddel wordt de biologische beschikbaarheid geschat op ten minste 70%. Er is een dosisproportionele toename van C_{max} en AUC-waarden volgend op meerdere doses (van 0,1 tot 1 mg). Steady-state na eenmaal daagse inname wordt bereikt tussen 6 - 10 dagen, met accumulatie tot ongeveer het tweevoudige. C_{max} en C_{min} bedragen in steady-state respectievelijk 4,2 en 0,3 ng/ml voor een dosis van 0,5 mg, en respectievelijk 8,2 en 0,5 ng/ml voor een dosis van 1 mg. De tablet en de drank waren bioequivalent bij gezonde proefpersonen; daarom zijn beide vormen onderling verwisselbaar voor gebruik.

Toediening van 0,5 mg entecavir met een standaard vetrijke maaltijd (945 kcal, 54,6 g vet) of een lichte maaltijd (379 kcal, 8,2 g fat) resulteerde in minimale vertraging van de absorptie (1 - 1,5 uur na de maaltijd versus 0,75 uur op de nuchtere maag), 44 - 46% lagere C_{max} -waarden en 18 - 20% lagere AUC-waarden. De lagere C_{max} - en AUC-waarden bij inname met voedsel worden niet gezien als klinisch relevant bij nucleoside-naïeve patiënten, maar zouden de werkzaamheid wel kunnen beïnvloeden bij lamivudine-refractaire patiënten (zie rubriek 4.2).

Distributie: het geschatte distributievolume voor entecavir is hoger dan het totale lichaamsvolume. De *in vitro* binding aan humane serumproteïnen bedraagt ongeveer 13%.

Biotransformatie: entecavir is geen substraat, remmer of inductor van het CYP450-enzymsysteem. Na toediening van ^{14}C-entecavir zijn geen oxidatieve of geacetyleerde metabolieten en slechts kleine hoeveelheden van de fase II-metabolieten glucuronide en sulfaatconjugaat waargenomen.

Eliminatie: entecavir wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. In steady-state wordt ongeveer 75% van de dosis in ongewijzigde vorm in de urine teruggevonden. De renale klaring is onafhankelijk van dosering en ligt tussen 360 - 471 ml/min, wat erop duidt dat entecavir via glomerulaire filtratie en netto tubulaire secretie wordt uitgescheiden. Na het bereiken van het piekniveau verminderen de plasmaconcentraties van entecavir op bi-exponentiële wijze, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ≈ 128 - 149 uur. De waargenomen geneesmiddelaccumulatie is ≈ 2 keer bij dosering eenmaal per dag, wat duidt op een effectieve halfwaardetijd van de accumulatie van 24 uur.

Leverfunctiestoornissen: de farmacokinetische parameters bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn vergelijkbaar met die van patiënten met een normale leverfunctie.

Nierfunctiestoornissen: de klaring van entecavir daalt bij verminderde creatinineklaring. Na 4 uur hemodialyse was ≈ 13% van de dosis verwijderd. Met CAPD was 0,3% verwijderd. De farmacokinetiek van entecavir na inname van één dosis van 1 mg door patiënten zonder chronische hepatitis B infectie wordt in de onderstaande tabel weergegeven:

	Uitgangswaarden creatinineklaring (ml/min)					
	Niet aangetast > 80	**Mild** > 50; ≤ 80	**Matig** 30-50	**Ernstig** 20-< 30	**Ernstig, onder controle met hemodialyse**	**Ernstig, onder controle met CAPD**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(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)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NVT	NVT
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)

Na levertransplantatie: de blootstelling aan entecavir was bij met HBV geïnfecteerde patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan en op een stabiele dosis van cyclosporine A of tacrolimus (n = 9) staan ≈ 2 keer de blootstelling bij gezonde personen met een normale nierfunctie. Veranderde nierfunctie verhoogde bij deze patiënten de blootstelling aan entecavir (zie rubriek 4.4).

Geslacht: de AUC-waarde was 14% hoger bij vrouwen dan bij mannen, vanwege het verschil in nierfunctie en gewicht. Na aanpassing voor verschillen in creatinineklaring en lichaamsgewicht was er geen verschil in blootstelling tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Ouderen: het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van entecavir is geëvalueerd door ouderen in de leeftijd van 65 tot 83 jaar (gemiddelde leeftijd vrouwen 69 jaar, mannen 74 jaar) te vergelijken met jongeren in de leeftijd van 20 tot 40 jaar (gemiddelde leeftijd vrouwen 29 jaar, mannen 25 jaar). De AUC-waarde van ouderen was 29% hoger dan bij jongeren, voornamelijk vanwege het verschil in nierfunctie en gewicht. Na aanpassing voor verschillen in creatinineklaring en lichaamsgewicht was de AUC-waarde bij ouderen 12,5% hoger dan bij jongeren. De bij farmacokinetische analyse betrokken populatie van patiënten in de leeftijd van 16 tot 75 jaar gaf geen aanleiding leeftijd aan te duiden als belangrijke beïnvloedende factor bij de farmacokinetiek van entecavir.

Ras: de farmacokinetische analyse van de populatie gaf geen aanleiding ras aan te duiden als belangrijke factor bij de farmacokinetiek van entecavir. Deze conclusie kan echter alleen worden getrokken voor het blanke en Aziatische ras; er waren te weinig deelnemers in de andere categorieën.

Pediatrische patiënten: de steady-state farmacokinetiek van entecavir werd beoordeeld (studie 028) bij 24 nucleoside-naïeve HBeAg-positieve pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met gecompenseerde leverziekte. De entecavirblootstelling onder nucleoside-naïeve patiënten die eenmaaldaagse doses entecavir 0,015 mg/kg tot een maximumdosis van 0,5 mg kregen, was vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die eenmaaldaagse doses van 0,5 mg kregen. De Cmax, AUC(0-24) en Cmin voor deze patiënten was respectievelijk 6,31 ng/ml, 18,33 ng u/ml, en 0,28 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering is bij honden reversibele perivasculaire ontsteking in het centrale zenuwstelsel waargenomen, waarvoor de nuleffectdosis overeenkomt met blootstellingen van 19 en 10 keer de menselijke dosis (respectievelijk bij 0,5 en 1 mg). Deze resultaten zijn niet naar voren gekomen uit onderzoek met herhaalde dosering bij andere diersoorten, waaronder apen die gedurende één jaar dagelijks meer dan 100 keer de dagelijkse dosis entecavir van mensen kregen toegediend.

Uit onderzoek naar de reproductieve toxiciteit waarbij mannelijke en vrouwelijke dieren gedurende maximaal 4 weken entecavir kregen toegediend, blijkt dat ratten geen tekenen van verminderde vruchtbaarheid vertonen. Toxicologisch onderzoek met herhaalde dosering bij knaagdieren en honden toonden wel veranderingen in de testikels (degeneratie van de seminifere tubuli) aan bij blootstelling aan meer dan 26 keer de menselijke dosis. In een één jaar durend onderzoek bij apen zijn geen veranderingen in de testikels waargenomen.

Bij drachtige ratten en konijnen die entecavir kregen toegediend was de nuleffectdosis voor embryotoxiciteit en maternale toxiciteit ≥ 21 keer die bij de mens. Bij ratten die zijn blootgesteld aan hoge doses zijn maternale toxiciteit, embryo-foetale toxiciteit (resorpties), een lager foetaal lichaamsgewicht, misvorming van staart en ruggenwervel, verminderde ossificatie (wervels, borstbeen en vingerkootjes) en extra lendenwervels en ribben

waargenomen. Bij konijnen die zijn blootgesteld aan hoge doses zijn embryo-foetale toxiciteit (resorpties) en verminderde ossificatie (tongbeen) waargenomen en is vaker een dertiende rib gevonden. Uit een peri-postnataal onderzoek bij ratten zijn geen nadelige gevolgen voor het nageslacht waargenomen. In een afzonderlijk onderzoek waarbij entecavir werd toegediend aan drachtige, zogende ratten met een dosering van 10 mg/kg, zijn zowel de blootstelling van de foetus aan entecavir als de uitscheiding van entecavir in melk aangetoond. Bij juveniele ratten die vanaf postnatale dag 4 tot dag 80 entecavir kregen toegediend, werd een matig verminderde akoestische schrikreactie waargenomen tijdens de herstelperiode (postnatale dagen 110 tot 114) maar niet tijdens de toedieningsperiode bij AUC-waarden ≥ 92 keer die van de mens bij de 0,5 mg dosis of de pediatrisch equivalente dosis. Gezien de blootstellingsmarge wordt deze bevinding als waarschijnlijk niet klinisch significant beschouwd.

Er is geen bewijs van genotoxiciteit gevonden bij een Ames bacteriële mutageniciteitstest, een genmutatietest met cellen van zoogdieren en een transformatietest met cellen van embryo's van Syrische hamsters. Een micronucleusostudie en een DNA-reparatiestudie bij ratten waren ook negatief. Entecavir is in concentraties die substantieel hoger zijn dan de klinisch bereikte concentraties clastogeen gebleken voor menselijke lymfocytculturen.

Carcinogeniteitsonderzoeken met een looptijd van twee jaar: bij mannelijke muizen werd bij blootstelling aan ≥ 4 en ≥ 2 keer de menselijke dosis (respectievelijk bij 0,5 mg en 1 mg) een toename in het aantal longtumoren waargenomen. Voorafgaand aan de ontwikkeling van tumoren werd proliferatie van de pneumocyten in de longen geconstateerd. Dit deed zich niet voor bij ratten, honden of apen en dat geeft aan dat een belangrijke stap bij de ontwikkeling van longtumoren bij muizen soortspecifiek is. Alleen bij blootstelling aan hoge doses gedurende de gehele levensduur werden bij mannelijke en vrouwelijke ratten vaker andersoortige tumoren aangetroffen (onder andere hersentumoren), bij mannelijke muizen levertumoren, bij vrouwelijke muizen goedaardige vasculaire tumoren en bij vrouwelijke ratten goedaardige en kwaadaardige levertumoren. Hierbij kon het nuleffectniveau echter niet nauwkeurig worden vastgesteld. Het is niet bekend in hoeverre deze bevindingen mogelijke gevolgen voor mensen voorspellen. Zie rubriek 5.1 voor klinische gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maltitol (E965)
Natriumcitraat
Watervrij citroenzuur
Methylhydroxybenzoaat (E218)
Propylhydroxybenzoaat (E216)
Sinaasappel smaakstoffen (acacia en natuurlijke smaken)
Natriumhydroxide voor aanpassing pH tot ongeveer 6
Hydrochloorzuur voor aanpassing pH tot ongeveer 6
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met water, andere vloeistoffen of andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Na opening kan de drank worden gebruikt tot de vervaldatum op de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaar de fles in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

210 ml drank in een HDPE fles met kindveilige sluiting (polypropyleen). Elke verpakking bevat een maatlepel (polypropyleen) met maatstrepen van 0,5 ml tot 10 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/343/005

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 26 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/12/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).