

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entecavir Sandoz 0,5 mg, filmomhulde tabletten
Entecavir Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Entecavir Sandoz 0,5 mg, filmomhulde tabletten

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

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 0,5 mg bevat 114,4 mg lactose (als monohydraat)

Entecavir Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten

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

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 1 mg bevat 228,9 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Entecavir Sandoz 0,5 mg, filmomhulde tabletten

Witte, ronde, filmomhulde tablet met inscriptie aan beide zijden, "SZ" aan de ene zijde en "108" aan de andere zijde, met een diameter van ongeveer 8,0 mm.

Entecavir Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten

Roze, ronde, filmomhulde tablet met inscriptie aan beide zijden, "SZ" aan de ene zijde en "109" aan de andere zijde, met een diameter van ongeveer 10,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Entecavir is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B-virusinfectie (HBV-infectie) (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 HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve infectie. Wat betreft patiënten met lamivudine-refractaire hepatitis B, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1.

Pediatrische patiënten

Entecavir is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische HBV-infectie bij nucleoside-naïeve pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met gecompenseerde leverziekte met tekenen van actieve virale replicatie en aanhoudend verhoogde serum-ALAT-spiegels, of histologische tekenen van matige tot ernstige ontsteking en/of fibrose. Wat betreft de keuze om de behandeling te starten bij pediatrie 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 (d.w.z. met tekenen van viremie tijdens de behandeling met lamivudine of de aanwezigheid van lamivudine-resistentie [LVDr] mutaties) (zie rubrieken 4.4 en 5.1): de aanbevolen dosis bij volwassenen is 1 mg eenmaal daags, in te nemen op een lege maag (meer dan twee uur vóór of meer dan twee uur na een maaltijd) (zie rubriek 5.2). Bij aanwezigheid van LVDr-mutaties heeft gecombineerd gebruik van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder dezelfde kruisresistenties als lamivudine of entecavir) de voorkeur boven entecavir monotherapie (zie rubriek 4.4).

Gedecompenseerde leverziekte

De aanbevolen dosis voor volwassen patiënten met gedecompenseerde leverziekte is 1 mg eenmaal daags, in te nemen op een lege maag (meer dan 2 uur voor of meer dan 2 uur na een maaltijd) (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met lamivudine-refractaire hepatitis B, zie rubrieken 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 optreedt (verlies van HBeAg en HBV DNA met anti-HBe-detectie in twee opeenvolgende serummonsters waartussen een periode van ten minste 3-6 maanden zit) of tot HBs-seroconversie of totdat de werkzaamheid afneemt (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

langdurige behandeling van meer dan twee jaar wordt regelmatige herbeoordeling aanbevolen om na te gaan of voortzetting van de gekozen 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 bij pediatrische patiënten zijn Entecavir Sandoz 0,5 mg filmomhulde tabletten beschikbaar en voor doseringen lager dan 0,5 mg is er mogelijk een drank beschikbaar.

De beslissing om pediatrische patiënten te behandelen dient gebaseerd te zijn op zorgvuldige afweging van de behoeften van de individuele patiënt; ook dienen de huidige pediatrische behandelrichtlijnen geraadpleegd te worden, waaronder de waarde van baseline histologische informatie. De voordelen van langdurige virologische suppressie bij 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 HBsAg-positieve chronische hepatitis B; en ten minste 12 maanden bij patiënten met HBsAg-negatieve ziekte.

Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 32,6 kg dienen een dagelijkse dosis van één tablet van 0,5 mg toegediend te krijgen, met of zonder voedsel. Voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 32,6 kg is er mogelijk een drank beschikbaar.

Behandelingsduur voor pediatrische patiënten

De optimale behandelingsduur is onbekend. In overeenstemming met huidige pediatrische behandelrichtlijnen kan stopzetting van de behandeling in de volgende gevallen worden overwogen:

- Bij HBsAg-positieve pediatrische patiënten moet de behandeling ten minste 12 maanden worden voortgezet na het bereiken van niet-detecteerbaar HBV DNA en HBsAg-seroconversie (verlies van HBsAg en anti-HBe-detectie in twee opeenvolgende serummonsters waartussen een periode van minimaal 3-6 maanden zit), of tot HBs-seroconversie optreedt of totdat de werkzaamheid afneemt. Serum-ALAT- en HBV DNA-spiegels dienen regelmatig na stopzetting van de behandeling te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).
- Bij HBsAg-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 leverinsufficiëntie 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 nierinsufficiëntie en rubriek 5.2).

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

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

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering van entecavir*	
	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 entecavir drank aanbevolen.

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

Leverfinsufficiëntie: aanpassing van de dosering is voor patiënten met een leverinsufficiëntie niet vereist.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie: aanpassing van de dosis wordt aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). De voorgestelde doseringaanpassingen zijn gebaseerd op extrapolatie van beperkte gegevens en de veiligheid en werkzaamheid ervan 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 tijdens entecavirbehandeling 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 een stijging van HBV DNA, en lijken merendeels zelflimiterend 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 entecavirbehandeling 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 hebben patiënten met gedecompenseerde leverziekte mogelijk een hoger risico op lactaacidose 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).

Lactaacidose en ernstige hepatomegalie met steatose: voorvallen van lactaacidose (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/lactaacidose van onbekende etiologie optreden. Goedaardige digestieve symptomen, zoals misselijkheid, braken en abdominale pijn, kunnen een aanwijzing zijn voor de ontwikkeling van lactaacidose. Ernstige gevallen, soms met fatale afloop, gingen gepaard met pancreatitis, leverfalen/hepatische steatose, nierfalen en hogere serumlactaatspiegels.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van nucleosideanalogen 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 van aminotransferases als gevolg van een respons op de behandeling en verhogingen mogelijk gerelateerd aan lactaacidose, 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 lamivudine-resistentie substituties coderen, kunnen leiden tot het latere verschijnen van secundaire substituties, waaronder substituties die gepaard gaan met entecavir-geassocieerde resistentie (ETVr). Bij een klein percentage lamivudine-refractaire patiënten zijn er bij aanvang ETVr-substituties aangetroffen op de residuen rtT184, rtS202 of rtM250. Patiënten met lamivudine-resistent HBV hebben een groter risico op ontwikkeling van entecavir-resistentie dan patiënten zonder lamivudine-resistentie. De cumulatieve waarschijnlijkheid van het optreden van genotypische entecavir-resistentie na behandeling gedurende 1, 2, 3, 4 en 5 jaar in lamivudine-refractaire studies was respectievelijk 6%, 15%, 36%, 47% en 51%. De virologische respons dient regelmatig te worden gecontroleerd in de lamivudine-refractaire populatie en geschikte resistentietesten dienen te worden uitgevoerd. Bij patiënten met een suboptimale virologische respons na 24 weken behandeling met entecavir dient 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 heeft gecombineerd gebruik van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder dezelfde kruisresistenties als lamivudine of entecavir) de voorkeur boven entecavir monotherapie.

Reeds bestaande lamivudine-resistente HBV wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op latere entecavir-resistentie ongeacht de graad van leverziekte; bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte kan virologische doorbraak in verband gebracht worden met ernstige klinische complicaties van de onderliggende leverziekte. Bij patiënten met zowel gedecompenseerde leverziekte als lamivudine-resistente HBV heeft daarom gecombineerd gebruik van entecavir met een tweede antiviraal middel (zonder dezelfde kruisresistenties als lamivudine of entecavir) de voorkeur boven entecavir monotherapie.

Pediatrie patiënten: Er is een lagere virologische respons (HBV DNA <50 IE/ml) waargenomen bij pediatrie patiënten met baseline HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ 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 pediatrie 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 ciclosporine 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 een lamivudine-bevattende HAART-behandeling 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 aantallen CD4-cellen hebben (<200 cellen/mm³).

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

Entecavir Sandoz bevat lactose: Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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 die worden uitgescheiden middels actieve tubulaire secretie, de serumconcentraties van elk van deze middelen verhogen. Met uitzondering van lamivudine, adefovirdipivoxil en tenofoviridisoproxilfumaraat 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 waargenomen tussen entecavir en lamivudine, adefovir of tenofovir.

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 onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit bij hoge doses gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Entecavir Sandoz dient niet tijdens de

zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het strikt noodzakelijk is. 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 bij mensen 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 Entecavir Sandoz.

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 het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar 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 van enige ernst die ten minste mogelijk verband hielden met entecavir, hoofdpijn (9%), vermoeidheid (6%), duizeligheid (4%) en misselijkheid (3%). Exacerbaties van hepatitis tijdens en na 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, met inbegrip van 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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen: zelden: anafylactoïde reactie

Psychische stoornissen: vaak: slaperigheid

<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen:</i>	vaak: braken, diarree, misselijkheid, dyspepsie
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	vaak: verhoogde transaminasen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	soms: uitslag, alopecia
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	vaak: vermoeidheid

Er zijn gevallen van lactaatacidose gemeld, vaak in samenhang 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 mm³.

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 mm³.

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) versus 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) versus 11% van de patiënten die met lamivudine werden behandeld. Bij patiënten die met entecavir werden behandeld, traden verhoogde ALAT-spiegels op na een mediane duur van 4 tot 5 weken na het starten van de behandeling. Deze situatie normaliseerde veelal tijdens voortgezette behandeling. Deze ALAT-verhogingen gingen in het merendeel van de gevallen gepaard met een daling van de virale load van $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$, voorafgaande aan of gelijktijdig met de verhoging van ALAT. 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 waren behandeld, traden verhoogde ALAT-spiegels op na een mediane duur van 23 tot 24 weken na het stopzetten van de behandeling, 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. Pediatriche patiënten

De veiligheid van entecavir bij pediatriche 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 pediatriche 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 uitzonderingen voor pediatriche patiënten”

- Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: neutropenie.

e. Andere speciale patiëntgroepen

Ervaring bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte: het veiligheidsprofiel van entecavir bij patiënten met gedecompenseerde leverziekte is beoordeeld in een gerandomiseerde open-label vergelijkende studie waarbij patiënten behandeld werden met entecavir 1 mg/dag (n=102) of adefovirdipivoxil 10 mg/dag (n=89) (studie 048). Vergeleken met de bijwerkingen zoals beschreven in sectie *b. Overzichtstabel van bijwerkingen* is er één extra bijwerking [afname van bicarbonaat in het bloed (2%)] waargenomen bij de entecavir-behandelde patiënten tot en met 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 en met week 48 niemand met verhoogde ALAT-spiegels van zowel >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 albuminespiegel 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 mm³.

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

Geslacht/leeftijd: er leek geen verschil te zijn in het veiligheidsprofiel van entecavir met betrekking tot geslacht (ongeveer 25% vrouwen in de klinische studies) of leeftijd (ongeveer 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met entecavir bij patiënten. Gezonde proefpersonen 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), die een intracellulaire halfwaardetijd heeft van 15 uur. Door te concurreren met het natuurlijke substraat deoxyguanosine TP remt entecavir-TP functioneel de drie activiteiten van het virale polymerase: (1) priming van het HBV-polymerase, (2) reverse-transcriptie van het negatieve-streng DNA van het pre-genome messenger-RNA en (3) synthese van het positieve-streng HBV DNA. De entecavir-TP K_i voor HBV DNA-polymerase is 0,0012 µM. Entecavir-TP is een zwakke remmer van de 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 mitochondriaal DNA in HepG2-cellen ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antivirale activiteit: entecavir remt de synthese van HBV DNA (50% reductie, EC_{50}) bij een concentratie van $0,004 \mu\text{M}$ in menselijke HepG2-cellen getransfecteerd met wild-type HBV. De mediane EC_{50} -waarde van entecavir bij LVDr HBV (rtL180M en rtM204V) was $0,026 \mu\text{M}$ (bereik $0,010$ - $0,059 \mu\text{M}$). 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 $>10 \mu\text{M}$; de laagste EC_{50} -waarden werden waargenomen wanneer er lagere hoeveelheden virus werden gebruikt in de test. 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, vertoonden verminderde gevoeligheid voor entecavir (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 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 gesequencete patiëntmonsters. De resistentie wordt gemedieerd door afgenomen binding van de remmer aan de veranderde HBV reverse transcriptase, en resistent HBV vertoont verminderde replicatiecapaciteit in celcultuur.

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 met ≥ 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 totale respons op alle parameters van werkzaamheid (al deze patiënten hadden een gecompenseerde leverziekte). Hoge

Knodell necro-ontstekingscores als uitgangswaarde (>10) gingen gepaard met een grotere histologische verbetering bij nucleoside-naïeve patiënten. ALAT spiegels ≥ 2 keer ULN als uitgangswaarde en HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ kopieën/ml als uitgangswaarde gingen beide gepaard met een hogere 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-ontstekingscore 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 LVD_r-mutaties vertoonden. 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-ontstekingscore 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 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 responscriteria 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 gezien 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).

Van 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, hadden 96% van de met entecavir behandelde patiënten en 64% van de met lamivudine behandelde 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 gezien bij 27% van de met entecavir behandelde patiënten en bij 21% van de met lamivudine behandelde patiënten.

Bij 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 op entecavir reageerden versus 73% (68/93) van de patiënten die op lamivudine reageerden in studie 022, en bij 46% (131/286) van de patiënten die op entecavir reageerden versus 31% (79/253) van de patiënten die op lamivudine reageerden in studie 027. Bij een follow-up van 48 weken na behandeling verloor een substantieel deel van de HBeAg-negatieve patiënten respons.

Resultaten van 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 het begin ook lamivudine (mediane duur 29 weken). Van deze patiënten vertoonden 55/57 (96%) een histologische verbetering zoals eerder gedefinieerd (zie hierboven) en 50/57 (88%) vertoonden een afname van de Ishak-fibrosescore van ≥ 1 punt. Van de patiënten met een Ishak-fibrosescore van ≥ 2 bij aanvang hadden 25/43 (58%) een afname van ≥ 2 punten. Alle patiënten (10/10) met gevorderde fibrose of cirrose bij aanvang (Ishak-fibrosescore 4, 5 of 6), hadden een afname van ≥ 1 punt (mediane afname ten opzichte van de beginsituatie was 1,5 punt). 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, 85% voor normalisatie van de ALAT-spiegel en 17% voor HBeAg-seroconversie. Van de 77 patiënten die langer dan 52 weken werden behandeld met entecavir (mediane 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 leek geen verschil te zijn in de werkzaamheid van entecavir op basis van geslacht ($\approx 25\%$ vrouwen in klinische studies) of leeftijd ($\approx 5\%$ 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 patiëntgroepen

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 10 mg adefovirdipivoxil eenmaal daags. De patiënten waren ofwel HBV-onbehandeld of eerder behandeld (uitgezonderd eerdere behandeling met entecavir, adefovirdipivoxil of tenofoviridisoproxilfumuraat). 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 log₁₀ kopieën/ml en het gemiddelde serum-ALAT was 100 E/l; 54% van de patiënten waren HBeAg-positief en 35% van de patiënten hadden LVDr substituties bij aanvang van de studie. Entecavir was superieur aan adefovirdipivoxil op het primaire werkzaamheidseindpunt van gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in serum HBV DNA gemeten met PCR in week 24. De resultaten voor geselecteerde studie-eindpunten in week 24 en 48 worden getoond in de tabel.

	Week 24		Week 48	
	ETV 1 mg eenmaal daags	Adefovirdipivoxil 10 mg eenmaal daags	ETV 1 mg eenmaal daags	Adefovirdipivoxil 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 ($\leq 1 \times \text{ULN}$) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumine ($\geq 1 \times \text{LLN}$) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubine ($\leq 1 \times \text{ULN}$) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombinetijd ($\leq 1 \times \text{ULN}$) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

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

^b NC=F (noncompleter=failure) betekent dat staken van de behandeling vóór de analyseweek, met inbegrip van redenen zoals overlijden, gebrek aan werkzaamheid, 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 voor gemiddelde MELD-score was 17,1 voor ETV en 15,3 voor adefovirdipivoxil.

^f De denominator 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 het eerst plaatsvond) was vergelijkbaar in de twee behandelgroepen; de cumulatieve sterftecijfers bij patiënten die tijdens de studie behandeld werden met entecavir en adefovirdipivoxil waren respectievelijk 23% (23/102) en 33% (29/89) en de cumulatieve frequenties van HCC voor entecavir en adefovirdipivoxil waren respectievelijk 12% (12/102) en 20% (18/89).

Voor patiënten met LVDr substituties bij aanvang van de studie was het percentage patiënten met HBV DNA < 300 kopieën/ml 44% voor entecavir en 20% voor adefovir in week 24 en 50% voor entecavir en 17% voor adefovir in 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 op lamivudine-bevattende HAART-behandeling. De HAART-behandeling bevatte geen emtricitabine of tenofoviridisoproxilfumaraat. 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/mm³ (slechts 5 proefpersonen hadden een CD4-telling van < 200 cellen/mm³). 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 significant verminderd bij patiënten die met entecavir werden behandeld (-3,65 versus een toename van 0,11 log₁₀ kopieën/ml). Bij patiënten die in eerste instantie werden behandeld met entecavir, bedroeg de vermindering van HBV DNA na 48 weken -4,20 log₁₀ 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 van 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 selectie van de HIV-variant M184V waargenomen, hetgeen gevolgen heeft voor de keuze van HAART-behandelingen die de patiënt in de toekomst mag 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 1 mg entecavir 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 waren 82% man, 39% blank en 37% Aziatisch, met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar; 89% van de patiënten waren HBeAg-negatief op het moment van de transplantatie. Van de 61 patiënten bij wie de werkzaamheid beoordeeld kon worden (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 er 49 meer dan 6 maanden HBIg-therapie. In week 72 na transplantatie had geen van 55 geobserveerde gevallen virologische recidive van HBV [gedefinieerd als HBV DNA \geq 50 IE/ml (ongeveer 300 kopieën/ml)] en er was op het moment van censoring geen virologische recidive gemeld bij de resterende 6 patiënten. Alle 61 patiënten hadden na transplantatie HBsAg-verlies en twee van hen 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.

Pediatrie patiënten: Studie 189 is een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van entecavir bij 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 de start van het onderzoek was het gemiddelde HBV DNA 8,1 log₁₀ IE/ml en het gemiddelde ALAT was 103 E/l over de hele studiepopulatie. Resultaten voor de belangrijkste werkzaamheidseindpunten in Week 48 en Week 96 worden 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 in Week 48 stapten over naar open-label entecavir voor het 2e jaar van de studie; daarom zijn gerandomiseerde vergelijkende data slechts beschikbaar tot en met Week 48.

De beoordeling van resistentie in de pediatrie populatie is gebaseerd op data van nucleoside-naïeve pediatrie 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 zijn 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 in Week 48 of Week 96. Gedurende jaar 2 werd genotypische resistentie tegen ETV vastgesteld in 2 patiënten (1,1% cumulatieve waarschijnlijkheid 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 in of na week 24, werden gecontroleerd op resistentie. Tot en met week 240 werd in onderzoek bij nucleoside-naïeve personen genotypisch bewijs voor ETVr substituties op rtT184, rtS202 of rtM250 geïdentificeerd bij 3 patiënten behandeld met entecavir, van wie er 2 een virologische doorbraak kregen (zie tabel). Deze substituties zijn alleen waargenomen in de aanwezigheid van LVDr substituties (rtM204V en rtL180M).

Ontwikkeling van genotypische entecavir-resistentie tot en met jaar 5, onderzoeken bij nucleoside-naïeve personen					
	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:					
– ontwikkeling van genotypische ETVr ^c	1	1	1	0	0
– genotypische ETVr ^c met virologische doorbraak	1	0	1	0	0
Cumulatieve waarschijnlijkheid van:					
– ontwikkeling van 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 dosis van 1 mg entecavir bij 147 van de 149 patiënten in jaar 3 en alle patiënten in jaar 4 en 5 en van een gecombineerde 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 van de 121 patiënten in jaar 4 in een rollover onderzoek.

- ^b Inclusief patiënten met ten minste één HBV DNA-meting door PCR tijdens therapie in 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 $\geq 1 \log_{10}$ toename boven het laagste punt voor HBV DNA door PCR, bevestigd door opvolgende metingen of aan het eind van het tijdsinterval.

ETVr substituties (naast LVDr substituties rtM204V/I \pm rtL180M) werden aan het begin van de behandeling gezien 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 in lage frequentie kunnen bestaan voor entecavir-behandeling. Tot en met week 240 ondervonden 3 van de 10 patiënten virologische doorbraak ($\geq 1 \log_{10}$ toename boven het laagste punt). De ontwikkeling van entecavir-resistentie tijdens onderzoeken bij lamivudine-refractaire personen tot en met week 240 is samengevat in de tabel.

Genotypische entecavir-resistentie tot jaar 5, onderzoeken bij lamivudine-refractaire personen					
	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:					
– ontwikkeling van genotypische ETVr ^c	11	12	16	6	2
– genotypische ETVr ^c met virologische doorbraak	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Cumulatieve waarschijnlijkheid van:					
– ontwikkeling van 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 gecombineerde 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 van de 33 patiënten in jaar 5 in een rollover onderzoek.

^b Inclusief patiënten met ten minste één HBV DNA-meting door PCR tijdens therapie in 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 $\geq 1 \log_{10}$ 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.

Van lamivudine-refractaire patiënten met een HBV DNA uitgangswaarde van $<10^7$ kopieën/ml bereikten 64% (9/14) een HBV DNA <300 kopieën/ml in week 48. Deze 14 patiënten hadden een lagere genotypische entecavir-resistentie (cumulatieve waarschijnlijkheid 18,8% tot en met 5 jaar na follow-up) dan de algehele studiepopulatie (zie tabel). Tevens hadden lamivudine-refractaire patiënten met een HBV DNA $<10^4$ kopieën/ml door PCR in week 24 een lagere resistentiegraad vergeleken met diegenen die dat niet hadden (5-jaars 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 en 1,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld. Op basis van de urinaire excretie van onveranderd geneesmiddel wordt de biologische beschikbaarheid geschat op ten minste 70%. Er is een dosisproportionele toename van C_{\max} - en AUC-waarden na toediening van meerdere doses (van 0,1 tot 1 mg). Steady-state na eenmaal daagse inname wordt bereikt na 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 bij een dosis van 0,5 mg, en respectievelijk 8,2 en 0,5 ng/ml bij een dosis van 1 mg. De tablet en de drank waren bio-equivalent bij gezonde proefpersonen; daarom zijn de twee 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 vet) resulteerde in een 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 volume lichaamswater. De *in vitro* binding aan humane serumproteïnen bedraagt ongeveer 13%.

Biotransformatie: entecavir is geen substraat, remmer of inductor van het CYP450-enzymstelsel. Na toediening van ^{14}C -entecavir zijn geen oxidatieve of geacetylerde 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 onveranderde vorm in de urine teruggevonden. De renale klaring is onafhankelijk van de dosis en ligt tussen 360 en 471 ml/min, wat erop duidt dat entecavir via glomerulaire filtratie en netto tubulaire secretie wordt uitgescheiden. Na het bereiken van het piekniveau daalden de plasmaconcentraties van entecavir op bi-exponentiële wijze, met een terminale

eliminatiehalfwaardetijd van ≈ 128 -149 uur. De waargenomen geneesmiddelaccumulatie is ≈ 2 keer bij toediening eenmaal per dag, wat duidt op een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 24 uur.

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

Nierinsufficiënties: de klaring van entecavir daalt bij verminderde creatinineklaring. Na 4 uur hemodialyse was $\approx 13\%$ van de dosis verwijderd. Met CAPD werd $0,3\%$ 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 verminderd >80 (n=6)	Licht >50; ≤ 80 (n=6)	Matig 30-50 (n=6)	Ernstig 20-<30 (n=6)	Ernstig, onder controle met hemodialyse (n=6)	Ernstig, onder controle met CAPD (n=4)
C_{\max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(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 hadden ondergaan en een stabiele dosis ciclosporine A of tacrolimus kregen (n=9) ≈ 2 keer de blootstelling bij gezonde personen met een normale nierfunctie. Een 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, door verschillen in nierfunctie en gewicht. Na correctie 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 door verschillen in

nierfunctie en gewicht. Na correctie voor verschillen in creatinineklaring en lichaamsgewicht was de AUC-waarde bij ouderen 12,5% hoger dan bij jongeren. De populatiefarmacokinetische analyse van patiënten in de leeftijd van 16 tot 75 jaar gaf niet aan dat leeftijd een significante invloed heeft op de farmacokinetiek van entecavir.

Ras: de populatiefarmacokinetische analyse gaf niet aan dat ras een significante invloed heeft op de farmacokinetiek van entecavir. Er kunnen echter alleen conclusies 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 is 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 eenmaal daagse doses entecavir van 0,015 mg/kg kregen, tot een maximumdosis van 0,5 mg, was vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die eenmaal daagse doses van 0,5 mg kregen. De C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ en C_{min} voor deze patiënten waren respectievelijk 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml en 0,28 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologisch onderzoek met herhaalde doses bij honden is reversibele perivasculaire ontsteking in het centrale zenuwstelsel waargenomen, waarvoor de geen-effectdosis overeenkomt met blootstellingen van 19 en 10 keer de menselijke dosis (bij respectievelijk 0,5 en 1 mg). Dit resultaat is niet gezien in onderzoek met herhaalde doses 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 reproductietoxiciteit waarbij dieren gedurende maximaal 4 weken hoge doses entecavir kregen toegediend, bleek dat mannelijke noch vrouwelijke ratten tekenen van verminderde vruchtbaarheid vertoonden. Toxicologisch onderzoek met herhaalde doses bij knaagdieren en honden toonde wel veranderingen aan in de testikels (degeneratie van de seminifere tubuli) bij blootstelling aan ≥ 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 geen-effectdosis voor embryotoxiciteit en maternale toxiciteit ≥ 21 keer die bij de mens. Bij ratten die waren blootgesteld aan hoge doses, zijn maternale toxiciteit, embryofetale toxiciteit (resorpties), een lager foetaal lichaamsgewicht, misvormingen van de staart en ruggenwervels, verminderde ossificatie (wervels, borstbeen en falangen) en extra lendenwervels en ribben waargenomen. Bij konijnen die waren blootgesteld aan hoge doses, zijn embryofetale 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 in een dosis van 10 mg/kg werd toegediend aan drachtige, zogende ratten, zijn zowel blootstelling van de foetus aan entecavir als uitscheiding van entecavir in de melk aangetoond. Bij juveniele ratten die van 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 een dosis van 0,5 mg of de pediatriesch equivalente dosis. Gezien de blootstellingsmarge wordt deze bevinding als waarschijnlijk niet klinisch significant beschouwd.

Er is geen bewijs van genotoxiciteit gevonden bij een Ames microbiële mutageniteitstest, een genmutatietest met zoogdiercellen en een transformatietest met embryocellen van Syrische hamsters. Een micronucleusstudie en een DNA-reparatiestudie bij ratten waren ook negatief. Entecavir is bij 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 (bij respectievelijk 0,5 mg en 1 mg) een toename in het aantal longtumoren waargenomen. Voorafgaand aan de ontwikkeling van tumoren werd proliferatie van 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 waarschijnlijk soortspecifiek is. Alleen bij blootstelling aan hoge doses gedurende de gehele levensduur werden bij mannelijke en vrouwelijke ratten vaker andersoortige tumoren aangetroffen, onder andere hersengliomen bij mannelijke en vrouwelijke muizen, levercarcinomen bij mannelijke muizen, goedaardige vasculaire tumoren bij vrouwelijke muizen en leveradenomen en -carcinomen bij vrouwelijke ratten. Hierbij kon het geen-effectniveau echter niet nauwkeurig worden vastgesteld. Het is niet bekend in hoeverre deze bevindingen voorspellende waarde bij mensen hebben. Zie rubriek 5.1 voor klinische gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose 2910
Polyethyleenglycol 6000
Titaniumdioxide E171
Talk

Entecavir Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten bevatten daarnaast:

Rood ijzeroxide E172
Geel ijzeroxide E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Aluminium/Aluminium blisterverpakking en verpakt in een doos.

Verpakkingsgrootten:

10, 30 en 90 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

Entecavir Sandoz 0,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 119701
Entecavir Sandoz 1 mg, filmomhulde tabletten RVG 119702

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 2017
Datum van de verlenging van de vergunning: 28 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 9 juli 2021