Baraclude 1 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 1 mg Entecavir (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 241 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette)

Pinkfarbene und dreiecksförmige Tablette mit der Prägung “BMS” auf der einen und “1612” auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Baraclude ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis B-Virus-Infektion (HBV) (siehe Abschnitt 5.1) bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten Serumspiegeln der Alaninaminotransferase (ALT) sowie mit einem histologischen Befund einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose.
- dekompensierter Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.4)

Sowohl für die kompensierte als auch für die dekompensierte Lebererkrankung basiert diese Indikation auf Daten aus klinischen Studien mit Nukleosid-naiven Patienten (d.h. solchen, die nicht mit Nukleosidanaloga vorbehandelt waren) mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer HBV- Infektion. Hinsichtlich Patienten mit einer Lamivudin-refraktären Hepatitis B siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

Baraclude ist auch indiziert zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion bei Nukleosid-naiven Kindern und Jugendlichen von 2 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten ALT-Serumspiegeln oder mit einem histologischen Befund einer mäßigen bis schweren Entzündung und/oder Fibrose. Hinsichtlich der Entscheidung eine Behandlung bei Kindern und Jugendlichen zu initiieren siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis B-Infektion erfahren ist, begonnen werden.

Dosierung

Kompensierte Lebererkrankung

Nukleosid-naive Patienten: Die empfohlene Dosis für Erwachsene ist 0,5 mg einmal täglich zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten.

Für Lamivudin-refraktäre Patienten (d.h. mit Nachweis einer Virämie unter Lamivudin oder bei Auftreten von Schlüsselmutationen einer Lamivudin-Resistenz [LVDr], siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ist die empfohlene Dosis für Erwachsene 1 mg einmal täglich, einzunehmen auf nüchternen Magen (mehr als 2 Stunden vor und mehr als 2 Stunden nach einer Mahlzeit) (siehe Abschnitt 5.2). Wenn LVDr-Mutationen vorliegen, sollte statt einer Entecavir-Monotherapie bevorzugt eine Kombinationstherapie mit Entecavir und einem zweiten antiviralen Wirkstoff (ohne Kreuzresistenzen mit Lamivudin oder Entecavir) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Dekompensierte Lebererkrankung

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung ist 1 mg einmal täglich und muss auf nüchternen Magen eingenommen werden (mehr als 2 Stunden vor und mehr als 2 Stunden nach einer Mahlzeit) (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit einer Lamivudin-refraktären Hepatitis-B-Infektion siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Therapiedauer:

Die optimale Therapiedauer ist nicht bekannt. Ein Therapieabbruch kann aus den folgenden Gründen erwogen werden:

- Bei HBeAg-positiven erwachsenen Patienten sollte die Behandlung mindestens für 12 Monate nach Erreichen der HBe-Serokonversion (bei zwei aufeinanderfolgenden Analysen von Serumproben im Abstand von mindestens 3 - 6 Monaten festgestellter Verlust von HBeAg und HBV-DNA mit anti-HBe-Nachweis), bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Verlust der Wirksamkeit weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei HBeAg-negativen erwachsenen Patienten sollte die Behandlung mindestens bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Verlust der Wirksamkeit weitergeführt werden. Mit fortgesetzter Behandlungsdauer von über 2 Jahren werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, um sicherzustellen, dass die Weiterführung der Behandlung für den Patienten weiterhin angezeigt ist.

Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Therapie

nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Für die angemessene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sind Baraclude Lösung zum Einnehmen oder Baraclude 0,5 mg Filmtabletten erhältlich.

Ältere Patienten: Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Die Dosis sollte jedoch gemäß der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden (siehe: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Abschnitt 5.2).

Geschlecht und ethnische Gruppe: Eine Dosisanpassung aufgrund von Geschlecht und ethnischer Gruppe ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Ausscheidung (Clearance) von Entecavir sinkt mit abfallender Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit Hämodialyse oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD), empfohlen. Es wird eine Dosisreduktion mit Baraclude Lösung zum Einnehmen gemäß den Angaben in nachstehender Tabelle empfohlen. Falls die Lösung zum Einnehmen nicht verfügbar ist, kann die Dosis alternativ durch Verlängerung des Dosierungsintervalls angepasst werden (s. nachstehende Tabelle). Sicherheit und Wirksamkeit dieser Angaben zur Dosisanpassung wurden klinisch nicht evaluiert, sie basieren lediglich auf einer Extrapolation begrenzter Daten. Deswegen sollte das virologische Ansprechen engmaschig überwacht werden.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	***Baraclude-Dosierung****	
	Nukleosid-naive Patienten	***Lamivudin-refraktär oder dekompensierte Lebererkrankung***
≥50	0,5 mg einmal täglich	1 mg einmal täglich
30 – 49	0,25 mg einmal täglich* ODER 0,5 mg alle 48 Stunden	0,5 mg einmal täglich
10 – 29	0,15 mg einmal täglich* ODER 0,5 mg alle 72 Stunden	0,3 mg einmal täglich* ODER 0,5 mg alle 48 Stunden
<10 Hämodialyse oder CAPD**	0,05 mg einmal täglich* ODER 0,5 mg alle 5 – 7 Tage	0,1 mg einmal täglich* ODER 0,5 mg alle 72 Stunden

* Für Dosierungen <0,5 mg Baraclude wird die Lösung zum Einnehmen empfohlen.

** An Hämodialyse-Tagen erfolgt die Entecavirgabe nach der Hämodialyse.

Eingeschränkte Leberfunktion: Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Baraclude ist zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion: für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die Angaben zur Dosisanpassung durch Verlängerung des Dosisintervalls basieren auf der Extrapolation begrenzter Daten. Weder Sicherheit noch Wirksamkeit wurden dabei klinisch untersucht. Deswegen sollte das virologische Ansprechen engmaschig überwacht werden.

Exazerbation der Hepatitis: Spontane Exazerbationen der chronischen Hepatitis B treten relativ häufig auf und sind durch vorübergehend erhöhte ALT-Spiegel im Serum charakterisiert. Nach Beginn der antiviralen Therapie können die ALT-Spiegel im Serum bei einigen Patienten ansteigen, während die Werte der HBV-DNA im Serum absinken (siehe Abschnitt 4.8). Bei mit Entecavir behandelten Patienten war im Median ein Zeitraum bis zum Auftreten von Exazerbationen unter Therapie von 4 - 5 Wochen zu beobachten. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung gehen diese erhöhten Serum-ALT-Spiegel generell nicht einher mit einem Anstieg der Bilirubin-Konzentration im Serum oder mit hepatischer Dekompensation. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder Zirrhose kann ein höheres Risiko für eine dekompensierte Lebererkrankung infolge einer Exazerbation der Hepatitis bestehen, daher sollten sie während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Eine akute Exazerbation der Hepatitis wurde auch bei Patienten berichtet, die die Therapie der Hepatitis B abgebrochen haben (siehe Abschnitt 4.2). Exazerbationen nach beendeter Behandlung gehen üblicherweise einher mit einem Anstieg der HBV-DNA, und scheinen überwiegend selbstlimitierend zu sein. Dennoch wurden schwere Exazerbationen, auch mit Todesfolge, berichtet.

Bei Nukleosid-naiven Patienten wurden unter Entecavir Exazerbationen nach Behandlungsende mit

einem medianen Zeitraum bis zum Auftreten von 23 - 24 Wochen berichtet, am häufigsten bei HBeAg-negativen Patienten (siehe Abschnitt 4.8).
Die Leberfunktion sollte wiederholt, in regelmäßigen Abständen sowohl klinisch als auch anhand von Laboranalysen, mindestens 6 Monate lang nach Absetzen der Hepatitis B-Therapie überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Wiederaufnahme der Hepatitis B-Therapie erforderlich sein.
Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung, besonders bei solchen mit einer Erkrankung im Stadium C der Child-Tucotte-Pugh (CTP) Klassifikation, wurde eine höhere Rate von schwerwiegenden leberassoziierten Nebenwirkungen (unabhängig vom Kausalzusammenhang) beobachtet verglichen mit den Raten bei Patienten mit kompensierter Leberfunktion. Außerdem können Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung ein höheres Risiko für eine Laktatazidose und für spezifische renale unerwünschte Ereignisse, z.B.ein Hepatorenales Syndrom haben. Daher sollte diese Patientenpopulation engmaschig hinsichtlich klinischer und Laborparameter überwacht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).
Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose: Bei der Anwendung von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen (bei fehlender Hypoxämie) berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen und in der Regel mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose einhergingen. Da Entecavir ein Nukleosidanalogon ist, kann dieses Risiko nicht ausgeschlossen werden. Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte bei Auftreten von schnell ansteigenden Transaminasespiegeln, progressiver Hepatomegalie oder metabolischer Azidose/Laktatazidose unklarer Genese abgebrochen werden. Leichte Verdauungsbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen können auf eine beginnende Laktatazidose hinweisen. Schwere Fälle, davon einige mit tödlichem Ausgang, gingen einher mit Pankreatitis, Leberversagen/hepatischer Steatose, Nierenversagen und erhöhten Serum-Laktatspiegeln. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Nukleosidanaloga an Patienten (insbesondere an übergewichtige Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für eine Lebererkrankung verordnet werden. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden.
Um zwischen erhöhten Transaminasen als Reaktion auf die Behandlung und ansteigenden Werten, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Laktatazidose auftreten, zu unterscheiden, sollten Ärzte sicherstellen, dass Veränderungen der ALT-Werte mit Verbesserungen anderer Laborwerte der chronischen Hepatitis B einhergehen.
Resistenz und besondere Vorsichtsmaßnahmen für Lamivudin-refraktäre Patienten: Mutationen der für die HBV-Polymerase kodierenden Sequenzen, durch die Lamivudin-Resistenz-Substitutionen entstehen, können zum Auftreten weiterer sekundärer Substitutionen führen, inklusive derjenigen, die mit Entecavir-assoziierter Resistenz (ETVr) in Zusammenhang gebracht werden. Bei einem kleinen Prozentsatz Lamivudin-refraktärer Patienten waren ETVr-Substitutionen der Aminosäuresequenzen rtT184, rtS202 oder rtM^{2}50 bei Studienbeginn vorhanden. Bei Patienten mit Lamivudin-resistenten HBV-Stämmen ist das Risiko, in der Folge eine Entecavir-Resistenz zu entwickeln höher, als bei Patienten ohne Lamivudin-Resistenz. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass sich eine genotypische Entecavir-Resistenz nach 1, 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren Behandlung entwickelt, lag in den Studien mit Lamivudin-refraktären Patienten bei 6%, 15%, 36%, 47% bzw. 51%. Bei Lamivudin-refraktären Patienten sollten das virologische Ansprechen regelmäßig überwacht und entsprechende Resistenztests durchgeführt werden. Für Patienten, die nach 24 Wochen Behandlung mit Entecavir virologisch nur suboptimal ansprechen, sollte eine Anpassung der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn eine Therapie bei Patienten mit dokumentierter Lamivudin-Resistenz in der Vorgeschichte begonnen werden soll, sollte statt einer Entecavir-Monotherapie bevorzugt eine Kombinationstherapie mit Entecavir und einem zweiten antiviralen Wirkstoff (ohne Kreuzresistenzen mit Lamivudin oder Entecavir) in Betracht gezogen werden.
Vorbestehende Lamivudin-resistente HBV-Stämme sind mit einem erhöhten Risiko für eine anschließend entstehende Entecavir-Resistenz verbunden, unabhängig vom Grad der Lebererkrankung; bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung kann ein virologischer Durchbruch mit schwerwiegenden klinischen Komplikationen der zugrundeliegenden Lebererkrankung assoziiert sein. Daher sollte bei Patienten, die sowohl eine dekompensierte Lebererkrankung wie auch einen Lamivudin-resistenten HBV-Stamm haben, statt einer Entecavir- Monotherapie bevorzugt eine Kombinationstherapie mit Entecavir und einem zweiten antiviralen Wirkstoff (ohne Kreuzresistenzen mit Lamivudin oder Entecavir) in Betracht gezogen werden.
Kinder und Jugendliche: Bei Kindern und Jugendlichen mit Ausgangs- HBV-DNA ≥ 8,0 $\log_{10}$ I.E./ml (siehe Abschnitt 5.1) wurde ein geringeres virologisches Ansprechen (HBV-DNA < 50 I.E./ml) beobachtet. Entecavir sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind rechtfertigt (z.B. Resistenz). Da einige Kinder und Jugendliche einer Langzeit-Behandlung oder sogar einer lebenslangen Behandlung der chronisch

aktiven Hepatitis B bedürfen, sollte der Einfluss von Entecavir auf zukünftige Behandlungsoptionen berücksichtigt werden.
Lebertransplantatempfänger: Bei Lebertransplantatempfängern, die Cyclosporin oder Tacrolimus erhalten, sollte die Nierenfunktion vor und während der Behandlung mit Entecavir sorgfältig untersucht werden (siehe Abschnitt 5.2).
Koinfektion mit Hepatitis C oder D: Es gibt keine Daten zur Wirksamkeit von Entecavir bei Patienten, die mit dem Hepatitis C-Virus oder dem Hepatitis D-Virus koinfiziert sind.
Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)/HBV, die keine gleichzeitige antiretrovirale Behandlung erhalten: Entecavir wurde bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten, die nicht gleichzeitig eine wirksame HIV-Therapie erhielten, nicht untersucht. Das Auftreten einer HIV-Resistenz wurde beobachtet, wenn Entecavir zur Behandlung einer chronischen Hepatitis B-Infektion bei Patienten mit einer HIV-Infektion, die keine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhielten, eingesetzt wurde (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb sollte eine Therapie mit Entecavir bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten, die keine HAART erhalten, nicht durchgeführt werden. Entecavir wurde nicht zur Behandlung einer HIV-Infektion untersucht und wird für diese Anwendung nicht empfohlen.
Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die eine gleichzeitige antiretrovirale Behandlung erhalten: Entecavir wurde bei 68 Erwachsenen mit einer HIV/HBV-Koinfektion, die ein HAART-Therapieregime mit Lamivudin erhielten, untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt keine Daten zur Wirksamkeit von Entecavir bei HBeAg-negativen Patienten mit einer HIV-Koinfektion. Es gibt in begrenztem Umfang Daten von Patienten mit einer HIV-Koinfektion, die niedrige CD4-Zellzahlen (<200 Zellen/mm^3) aufweisen.
Generell: Patienten sollten auf folgendes hingewiesen werden: Es ist nicht nachgewiesen worden, dass durch die Behandlung mit Entecavir das Risiko einer Übertragung von HBV reduziert wird. Es sind daher weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.
Lactose: Dieses Arzneimittel enthält 241 mg Lactose pro 1 mg Tagesdosis. Patienten mit seltenen erblichen Unverträglichkeiten wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Für diese Patienten steht die Lactose-freie Baraclude Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da Entecavir vorwiegend über die Niere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2), kann die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion herabsetzen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren, die Serumkonzentrationen jedes der zusammen angewendeten Arzneimittel erhöhen. Mit Ausnahme von Untersuchungen mit Lamivudin, Adefovirdipivoxil und Tenofovirdisoproxilfumarat wurden die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von Entecavir mit Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden oder die Nierenfunktion beeinflussen, nicht untersucht. Patienten, die Entecavir gleichzeitig mit solchen Arzneimitteln anwenden, sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.
Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Entecavir und Lamivudin, Adefovir oder Tenofovir beobachtet.
Entecavir ist weder Substrat, noch Induktor oder Inhibitor der Cytochrom-P450-(CYP450)-Isoenzyme (siehe Abschnitt 5.2). Unter Entecavir ist daher das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen in Abhängigkeit vom CYP450-System unwahrscheinlich.
Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter: Da die potenziellen Risiken für den heranreifenden Fötus unbekannt sind, sollten Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.
Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Entecavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosierungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Baraclude darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es gibt keine Daten zur Auswirkung von Entecavir auf die Übertragung von HBV von der Mutter auf das Neugeborene. Daher sollten geeignete Vorkehrungen getroffen werden, um die Ansteckung des Neugeborenen mit HBV zu vermeiden.
Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Entecavir beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die vorhandenen toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Entecavir in die Milch ausgeschieden wird (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Baraclude unterbrochen werden.
Fertilität: Toxizitätsstudien bei Tieren, denen Entecavir verabreicht worden war, ergab keinen Hinweis

auf eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Schwindel, Erschöpfung und Somnolenz sind häufige Nebenwirkungen, die die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die häufigsten Nebenwirkungen jedweden Schweregrades mit zumindest möglichem Zusammenhang mit Entecavir Kopfschmerzen (9%), Erschöpfung (6%), Schwindel (4%) und Übelkeit (3%). Es wurden auch Exazerbationen der Hepatitis während und nach Absetzen der Behandlung mit Entecavir berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

b. Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen nach Markteinführung und auf vier klinischen Studien mit insgesamt 1.720 Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion und kompensierter Lebererkrankung, die in doppelblinden Studien entweder Entecavir (n = 862) oder Lamivudin (n = 858) bis zu 107 Wochen erhielten (siehe Abschnitt 5.1). In diesen Studien waren die Sicherheitsprofile, einschließlich Laborwertabweichungen, für 0,5 mg Entecavir täglich (679 Nukleosid-naive HBeAg-positive oder -negative Patienten, behandelt über einen medianen Zeitraum von 53 Wochen), 1 mg Entecavir täglich (183 Lamivudin-refraktäre Patienten, behandelt über einen medianen Zeitraum von 69 Wochen) und Lamivudin vergleichbar.

Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Entecavir-Behandlung stehend eingestuft wurden, sind nach anatomischen Systemorganklassen (SOC) aufgelistet: Die Häufigkeit des Auftretens ist definiert als sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Anaphylaktoide Reaktion

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen :

Häufig: Erhöhte Transaminasen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Ausschlag, Alopezie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Erschöpfung Es wurden Fälle von Laktatazidosen berichtet, oft assoziiert mit hepatischer Dekompensation, anderen schwerwiegenden medizinischen Konditionen oder der Exposition mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung über 48 Wochen hinaus: Eine fortgesetzte Behandlung mit Entecavir über eine mediane Dauer von 96 Wochen erbrachte keine neuen Sicherheitsaspekte.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborwertabweichungen: In klinischen Studien mit Nukleosid-naiven Patienten wurde bei 5% ein Anstieg der ALT auf mehr als das 3-fache des Ausgangswertes beobachtet und weniger als 1% zeigten einen Anstieg der ALT auf mehr als das 2-fache des Ausgangswertes zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als das 2-fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) und mehr als das 2-fache des Ausgangswertes. Albuminspiegel kleiner als 2,5 g/dl traten bei weniger als 1% der Patienten auf, Amylasespiegel höher als das 3-fache des Ausgangswertes bei 2% der Patienten, Lipasespiegel höher als das 3-fache des Ausgangswertes bei 11% der Patienten und Thrombozytenwerte kleiner als 50.000/mm^3 bei weniger als 1% der Patienten.

In klinischen Studien mit Lamivudin-refraktären Patienten wurde bei 4% ein Anstieg der ALT auf mehr als das 3-fache des Ausgangswertes beobachtet und weniger als 1% zeigten einen Anstieg der ALT auf mehr als das 2-fache des Ausgangswertes zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als das 2-fache des ULN und mehr als das 2-fache des Ausgangswertes. Amylasespiegel höher als das 3-fache des Ausgangswertes traten bei 2% der Patienten auf, Lipasespiegel höher als das 3-fache des Ausgangswertes bei 18% der Patienten und Thrombozytenwerte kleiner als 50.000/mm^3 bei weniger als 1% der Patienten.

Exazerbationen unter Therapie: Bei 2% der mit Entecavir behandelten Patienten in Studien mit Nukleosid-naiven Patienten stiegen die ALT-Werte unter Therapie auf mehr als das 10-fache des ULN und auf mehr als das 2-fache des Ausgangswertes (Studienbeginn) an, verglichen mit 4% der mit Lamivudin behandelten Patienten. Bei 2% der mit Entecavir behandelten Patienten in Studien mit Lamivudin-refraktären Patienten stiegen die ALT-Werte unter Therapie auf mehr als das 10-fache des ULN und auf mehr als das 2-fache des Ausgangswertes an, verglichen mit 11% der mit Lamivudin behandelten Patienten. Bei den mit Entecavir behandelten Patienten war im Median ein Zeitraum von 4-5 Wochen bis zum Auftreten eines ALT-Anstieges unter Therapie zu beobachten, wobei sich im Allgemeinen bei fortgesetzter Therapie die Werte wieder normalisierten. Diese Erhöhungen der ALT-Werte gingen auch in den meisten Fällen einher mit einem Absinken der Viruslast um mindestens 2 log_{10}/ml, wobei dieses Absinken entweder kurz vor dem Ansteigen der ALT oder gleichzeitig auftrat. Es wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion während der Behandlung empfohlen.
Exazerbationen nach Abbruch der Behandlung: Akute Exazerbationen der Hepatitis wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung gegen das Hepatitis B-Virus, einschließlich einer Entecavir-Therapie, abgebrochen haben (siehe Abschnitt 4.4). Bei 6% der mit Entecavir behandelten Patienten und bei 10% der mit Lamivudin behandelten Patienten kam es in Studien mit Nukleosid-naiven Patienten zu einem Anstieg der ALT (mehr als das 10-fache des ULN und mehr als das 2-fache des Referenzwertes [niedrigster Wert zu Studienbeginn oder letzter gemessener Wert nach beendeter Dosierung (end-of-dosing)]) während der Nachbeobachtung nach beendeter Behandlung. Bei den mit Entecavir behandelten Nukleosid-naiven Patienten war im Median ein Zeitraum von 23 - 24 Wochen bis zum Auftreten eines Anstiegs der ALT zu beobachten, und 86% (24/28) der erhöhten ALT-Werte traten bei HBeAg-negativen Patienten auf. In Studien mit Lamivudin-refraktären Patienten, bei nur begrenzter Anzahl von Patienten in der Nachbeobachtung, entwickelten 11% der mit Entecavir behandelten Patienten und kein Patient, der mit Lamivudin behandelt wurde, erhöhte ALT-Werte während der Nachbeobachtung nach beendeter Behandlung.
In den klinischen Studien wurde die Entecavir-Behandlung abgebrochen, sobald die Patienten ein vorab definiertes Ansprechen erreichten. Falls die Behandlung ohne Berücksichtigung des Ansprechens auf die Therapie abgebrochen wurde, kann die Rate der wiederkehrenden ALT-Anstiege nach beendeter Behandlung erhöht sein.

d. Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Entecavir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren wird durch zwei laufende Klinische Studien bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion belegt; eine Phase-2-Pharmakokinetikstudie (Studie 028) und eine Phase-3-Studie (Studie 189). Diese Studien zeigen die Erfahrungen bei 173 HBeAg-positiven Nukleosid-naiven Patienten, die für eine mittlere Dauer von 60 Wochen mit Entecavir behandelt wurden. Die Nebenwirkungen, die bei mit Entecavir behandelten Kindern und Jugendlichen, beobachtet wurden, entsprachen denen, die in Klinischen Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden (siehe a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils und Abschnitt 5.1)

e. Andere spezielle Patientengruppen

Erfahrungen bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: das Sicherheitsprofil von Entecavir bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wurde in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie evaluiert. In dieser Studie (Studie 048) erhielten die Patienten eine Behandlung mit Entecavir 1 mg einmal täglich (n=102) oder Adefovirdipivoxil 10 mg einmal täglich (n=89) . Bezogen auf die Nebenwirkungen, die in Abschnitt b. Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen aufgeführt sind, wurde eine weitere Nebenwirkung [Abnahme der Bicarbonat-Werte im Blut (2%)] bei Entecavir-behandelten Patienten bis zu Woche 48 beobachtet. Die kumulative Mortalitätsrate während der Studie betrug 23% (23/102), und die Todesursachen waren im Allgemeinen leberassoziiert, wie bei dieser Population zu erwarten war. Die kumulative Rate für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) während der Studie betrug 12% (12/102). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren im Allgemeinen leberassoziiert mit einer kumulativen Häufigkeit von 69% während der Studie. Patienten mit einem hohen CTP-Score zu Studienbeginn hatten ein höheres Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).
Laborwertanomalien: Bis zu Woche 48 hatte keiner der Entecavir-behandelten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung eine ALT-Erhöhung von sowohl >10-fach ULN als auch >2-fach gegenüber dem Ausgangswert; 1% der Patienten hatte eine ALT-Erhöhung >2-fach gegenüber dem Ausgangswert zusammen mit Bilirubinwert-Erhöhungen >2-fach ULN und >2-fach gegenüber dem Ausgangswert. Albuminwerte <2,5 g/dl traten bei 30% der Patienten auf, Lipasewerte >3-fach gegenüber dem Ausgangswert bei 10% und Thrombozyten <50.000/mm^3 bei 20%.
Erfahrungen bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion: Das Sicherheitsprofil von Entecavir war bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion unter HAART (Hochaktive antiretrovirale Therapie)-Regimen mit Lamivudin dem Sicherheitsprofil bei HBV-Patienten mit Monoinfektion vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlecht/Alter: Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede im Sicherheitsprofil von Entecavir aufgrund von Geschlecht (≈25% Frauen in klinischen Studien) oder Alter (≈5% der Patienten >65 Jahre) der Patienten gefunden.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen: Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungsberichte von Patienten mit Entecavir-Überdosierungen sind begrenzt. Gesunde Probanden, die Entecavir bis zu 20 mg/Tag für bis zu 14 Tage erhielten, sowie Einzeldosen bis zu 40 mg führten zu keinen unerwarteten Arzneimittelreaktionen. Falls eine Überdosierung auftritt, muss der Patient auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden und die notwendige, unterstützende Standardbehandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiviraler Wirkstoff für den systemischen Gebrauch, nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen-Transkriptase,
ATC Code: J05AF10
Wirkmechanismus: Entecavir, ein Guanosin-Nukleosidanalogon mit Aktivität gegen die HBV-Polymerase, wird effizient zu seiner aktiven Form als Triphosphat (TP) phosphoryliert, deren intrazelluläre Halbwertzeit 15 Stunden beträgt. Dadurch, dass es mit dem natürlichen Substrat Deoxyguanosin-TP konkurriert, hemmt Entecavir-TP kompetitiv die 3 Aktivitäten der viralen Polymerase in ihren Funktionen: (1) Die Primer-Bildung durch die HBV-Polymerase, (2) die Reverse Transkription des negativen DNA-Strangs aus der prägenomischen mRNA, und (3) die Synthese des positiven Strangs der HBV-DNA. Die K_i von Entecavir-TP für die HBV-DNA-Polymerase beträgt 0,0012 μM. Entecavir-TP ist ein schwacher Inhibitor der zellulären DNA-Polymerasen α, β und δ mit K_i-Werten von 18 – 40 μM. Darüberhinaus hatten hohe Entecavir-Expositionen keine relevanten negativen Auswirkungen auf die Polymerase γ oder die mitochondriale DNA-Synthese in HepG2Zellen (K_i>160 μM).
***Antivirale Aktivität*:** Entecavir hemmte die Synthese der HBV-DNA (50% Reduktion, EC_{50}) bei einer Konzentration von 0,004 µM in humanen HepG2-Zellen, die mit dem HBV-Wildtyp infiziert waren. Der mediane EC_{50}-Wert von Entecavir gegen LVDr-HBV (rtL180M und rtM204V) betrug 0,026 µM (Bereich: 0,010 – 0,059 µM). Rekombinante Viren mit Adefovir-resistenten Substitutionen bei rtN236T oder rtA181V blieben gegenüber Entecavir vollständig empfindlich.
Eine Analyse der hemmenden Aktivität von Entecavir gegen eine Auswahl aus dem Labor stammender und klinischer HIV-1 Isolate mit Hilfe verschiedener Zelltypen und Assays ergab EC_{50}-Werte, die von 0,026 bis >10 µM reichten; die niedrigeren EC_{50}-Werte wurden beobachtet, wenn geringere Virusmengen im Assay verwendet wurden. In Zellkultur selektierte Entecavir eine M184I-Substitution bei mikromolaren Konzentrationen, dies bestätigt die Hemmung bei hohen Entecavir-Konzentrationen. HIV-Varianten mit der M184V-Substitution zeigten einen Rückgang der Entecavir-Empfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4).
In Zellkultur zeigten sich in HBV-Kombinations-Assays Abacavir, Didanosin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir oder Zidovudin als nicht-antagonistisch gegen die anti-HBV-Aktivität von Entecavir in einem weit gefächerten Konzentrationsbereich. In HIV-antiviralen Assays zeigte sich Entecavir in mikromolaren Konzentrationen als nicht-antagonistisch gegen die anti-HIV-Aktivität in Zellkultur dieser sechs NRTIs oder von Emtricitabin.
***Resistenz in Zellkultur*:** Verglichen mit dem HBV-Wildtyp weisen LVDr-Viren mit den Substitutionen rtM204V und rtL180M innerhalb der Reversen Transkriptase eine 8-fach herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber Entecavir auf. Der Einbau zusätzlicher ETVr-Aminosäureänderungen an den Positionen rtT184, rtS202 oder rtM250 setzt die Entecavir-Empfindlichkeit in Zellkultur herab. Verglichen mit dem Wildtyp-Virus setzten die in klinischen Isolaten beobachteten Substitutionen (rtT184A, C, F, G, I, L, M oder S; rtS202C, G oder I; und/oder rtM250I, L oder V) die Entecavir-Empfindlichkeit nochmals um das 16- bis 741-fache weiter herab. Die ETVr-Substitutionen der Aminosäurereste rtT184, rtS202 und rtM250 haben alleine nur einen mäßigen Effekt auf die Entecavir-Empfindlichkeit und wurden in Abwesenheit von LVDr-Substitutionen in mehr als 1000 sequenzierten Patientenproben nicht beobachtet. Die Resistenz wird durch eine verminderte Bindung des Inhibitors an die veränderte HBV-Reverse Transkriptase vermittelt; resistente HBV-Stämme weisen dabei in Zellkultur eine verringerte Fähigkeit zur Replikation auf.
Klinische Erfahrung:

Der Nachweis des Nutzens basiert auf dem histologischen, virologischen, biochemischen und serologischen Ansprechen nach 48 Wochen Behandlung in kontrollierten klinischen Studien (aktive Vergleichstherapie) mit 1.633 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B-Infektion, nachgewiesener viraler Replikation und kompensierter Lebererkrankung. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entecavir wurden auch in einer kontrollierten klinischen Studie mit 191 HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und in einer klinischen Studie mit 68 HBV/HIV-koinfizierten Patienten bestimmt.
In Studien bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung wurde eine histologische Besserung definiert als eine Verminderung um ≥2 Punkte des nekro-inflammatorischen-Knodell-Scores gegenüber Studienbeginn ohne eine Verschlechterung des Knodell-Fibrose-Scores. Das Ansprechen bei Patienten mit einem Knodell-Fibrose-Score von 4 (Zirrhose) zu Studienbeginn war vergleichbar mit den Gesamtansprechraten auf alle gemessenen Parameter zu den Wirksamkeitsendpunkten (bei allen Patienten lag eine kompensierte Lebererkrankung vor). Hohe nekro-inflammatorische-Knodell-Scores (>10) zu Studienbeginn waren assoziiert mit einer stärkeren Verbesserung der Histologie bei Nukleosid-naiven Patienten. Bei Nukleosid-naiven HBeAg-positiven Patienten waren Ausgangs-ALT-Werte von ≥2-fach ULN und Ausgangswerte der HBV-DNA von ≤9,0 log_{10} Kopien/ml mit höheren virologischen Ansprechraten (Woche 48 HBV-DNA <400 Kopien/ml) assoziiert. Die Mehrheit der Patienten zeigte, ungeachtet der Charakteristika zu Studienbeginn, histologisches und virologisches Ansprechen auf die Behandlung.
Erfahrung bei Nukleosid-naiven Patienten mit kompensierter Lebererkrankung:
Die Ergebnisse von randomisierten Doppelblindstudien nach 48 Wochen, in denen Entecavir (ETV) mit Lamivudin (LVD) bei HBeAg-positiven (022) und HBeAg-negativen (027) Patienten verglichen wurde, sind in der Tabelle dargestellt.

	Nukleosid-naive Patienten			
	HBeAg-Positive (Studie 022)		***HBeAg-Negative (Studie 027)***	
	ETV 0,5 mg 1mal täglich	***LVD 100 mg 1mal täglich***	***ETV 0,5 mg 1mal täglich***	***LVD 100 mg 1mal täglich***
N	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologische Besserung[b]	72%*	62%	70%*	61%
Besserung gemäß Ishak-Fibrose-Score	39%	35%	36%	38%
Verschlechterung gemäß Ishak-Fibrose-Score	8%	10%	12%	15%
N	354	355	325	313
Reduktion der Viruslast (log_{10} Kopien/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA unterhalb Nachweisgrenze (<300 Kopien/ml mit PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
Normalisierung der ALT (≤1fach ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg-Serokonversion	21%	18%		

* p-Wert gegenüber Lamivudin <0,05
[a] Patienten mit auswertbarer Histologie zu Studienbeginn (nekro-inflammatorischer-Knodell-Score ≥2 zu Studienbeginn (baseline))
[b] ein Primärer Endpunkt
[c] Roche Cobas Amplicor PCR-Assay (LLOQ = 300 Kopien/ ml)

Erfahrung bei Lamivudin-refraktären Patienten mit kompensierter Lebererkrankung:
In einer randomisierten Doppelblindstudie mit HBeAg-positiven Lamivudin-refraktären Patienten (026), in der 85% der Patienten LVDr-Mutationen zu Studienbeginn aufwiesen, wechselten die mit Lamivudin vorbehandelten Patienten mit Beginn der Studie entweder auf Entecavir 1 mg 1mal täglich, ohne eine Auswasch- oder Überschneidungsphase (n = 141), oder setzten die Therapie mit Lamivudin 100 mg 1mal täglich (n = 145) fort. Die Ergebnisse nach 48 Wochen sind in der Tabelle dargestellt.

	Lamivudin-refraktäre Patienten	
	HBeAg-Positive (Studie 026)	
	ETV 1,0 mg 1mal täglich	***LVD 100 mg 1mal täglich***
N	124[a]	116[a]
Histologische Besserung[b]	55%*	28%

Besserung gemäß Ishak-Fibrose-Score	34%*	16%
Verschlechterung gemäß Ishak-Fibrose-Score	11%	26%
N	141	145
Reduktion der Viruslast (log_{10} Kopien/ml)[c]	-5,11*	-0,48
HBV-DNA unterhalb Nachweisgrenze (<300Kopien/ml mit PCR)[c]	19%*	1%
Normalisierung der ALT (≤1fach ULN)	61%*	15%
HBeAg-Serokonversion	8%	3%

* p-Wert gegenüber Lamivudin <0,05

[a] Patienten mit auswertbarer Histologie zu Studienbeginn (nekro-inflammatorischer-Knodell-Score ≥2 zu Studienbeginn (baseline))

[b] ein Primärer Endpunkt

[c] Roche Cobas Amplicor PCR-Assay (LLOQ = 300 Kopien/ ml)

Ergebnisse über 48 Wochen Behandlung hinaus:

Die Behandlung wurde abgesetzt, sobald die Patienten vorab definierte Kriterien eines Ansprechens erreichten, und zwar entweder nach 48 Wochen oder im zweiten Jahr der Therapie. Als Kriterien eines Ansprechens wurden die virologische Suppression von HBV (HBV-DNA <0,7 MEq/ml mit bDNA) und Verlust des HBeAg (bei HBeAg-positiven Patienten) oder ALT-Werte von <1,25 fach ULN (bei HBeAg-negativen Patienten) definiert. Patienten, die ansprachen, wurden zusätzlich für weitere 24 Wochen nach Behandlung nachbeobachtet. Patienten, die zwar die virologischen Kriterien für das Ansprechen erfüllten, jedoch nicht die serologischen oder biochemischen, setzten die Therapie im verblindeten Schema fort. Patienten mit ausbleibendem virologischem Ansprechen wurde eine andere Behandlung vorgeschlagen.

Nukleosid-naive Patienten:

HBeAg-positive Patienten (Studie 022): Bei einer Behandlung mit Entecavir von bis zu 96 Wochen Dauer (n = 354) ergaben sich kumulative Ansprechraten von 80% hinsichtlich einer HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR, sowie 87% hinsichtlich einer Normalisierung der ALT, 31% hinsichtlich einer HBeAg-Serokonversion, sowie 2% hinsichtlich einer HBsAg-Serokonversion (5% hinsichtlich eines Verlusts von HBsAg). Für Lamivudin (n = 355) betrugen die kumulativen Ansprechraten 39% hinsichtlich einer HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR, 79% hinsichtlich einer Normalisierung der ALT, 26% hinsichtlich einer HBeAg-Serokonversion, sowie 2% hinsichtlich einer HBsAg-Serokonversion (3% hinsichtlich eines Verlusts von HBsAg).

Von den Patienten, die die Behandlung über 52 Wochen hinaus fortsetzten (medianer Zeitraum: 96 Wochen), zeigte sich nach Dosierungsende (end-of-dosing) bei 81% der 243 Patienten unter Entecavir-Therapie und bei 39% der 164 Patienten unter Lamivudin-Therapie eine HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR, während eine Normalisierung der ALT (≤1fach ULN) bei 79% der Patienten unter Entecavir und bei 68% der Patienten unter Lamivudin auftrat.

HBeAg-negative Patienten (Studie 027): Bei einer Behandlung mit Entecavir von bis zu 96 Wochen Dauer (n = 325) ergaben sich kumulative Ansprechraten von 94% hinsichtlich einer HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR, sowie 89% hinsichtlich einer Normalisierung der ALT im Vergleich zu Ansprechraten von 77% hinsichtlich einer HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR, sowie 84% hinsichtlich einer Normalisierung der ALT bei Patienten unter Lamivudin (n = 313). Bei 96% der Patienten (26) unter Entecavir und bei 64% der Patienten (28) unter Lamivudin, die die Behandlung über 52 Wochen hinaus fortsetzten (medianer Zeitraum: 96 Wochen), zeigte sich eine HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR nach beendeter Dosierung. Eine Normalisierung der ALT (≤1fach ULN) trat bei 27% der Patienten unter Entecavir und 21% der Patienten unter Lamivudin nach beendeter Dosierung auf.

Von den Patienten, die die gemäß Prüfplan definierten Kriterien für das Ansprechen erfüllten, blieb bei 75% der Entecavir-Responder (83/111) das Ansprechen in den 24 Wochen Nachbeobachtung nach Behandlung im Vergleich zu einem entsprechenden Ansprechen bei 73% der Lamivudin-Responder (68/93) dauerhaft erhalten. In Studie 027 blieb das entsprechende dauerhafte Ansprechen bei 46% der Entecavir-Responder (131/286) und bei 31% der Lamivudin-Responder (79/253) erhalten. Eine nicht unerhebliche Anzahl von HBeAg-negativen Patienten hatte das Ansprechen zum Zeitpunkt der 48 Wochen-Nachbeobachtung nach Behandlung verloren.

Leberbiopsieergebnisse: Von 57 Patienten, die in den Zulassungsstudien für nukleosid-naive Patienten (Studie 022 mit HBeAg-positiven Patienten und Studie 027 mit HBeAg-negativen Patienten) und in einer anschließenden Langzeit-Rollover-Studie behandelt wurden, wurden Langzeit-Leber-histologieproben ausgewertet. Die Entecavirdosis betrug täglich 0,5 mg in den Zulassungsstudien (durchschnittliche Behandlungsdauer 85 Wochen) und täglich 1 mg in der Rollover-Studie

(durchschnittliche Behandlungsdauer 177 Wochen), wobei in der Rollover-Studie 51 Patienten anfänglich zusätzlich Lamivudin erhielten (mediane Dauer 29 Wochen). Von diesen Patienten zeigten 55/57 (96%) eine histologische Verbesserung gemäß den zuvor definierten Kriterien (siehe oben) und 50/57 (88%) wiesen eine Abnahme von mindestens 1 Punkt im Ishak-Fibrose-Score auf. Bei Patienten mit einem Ausgangs-Ishak-Fibrose-Score von ≥ 2 zeigten 25/43 Patienten (58%) eine Abnahme von mindestens 2 Punkten. Alle Patienten (10/10) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose zu Beginn der Studie (Ishak-Fibrose-Score 4, 5 oder 6) zeigten eine Abnahme von mindestens einem Punkt (die mediane Reduktion vom Ausgangswert betrug 1,5 Punkte). Zum Zeitpunkt der Langzeitbiopsie hatten alle Patienten eine HBV-DNA <300 Kopien/ml und 49/57 (86%) hatten Serum-ALT-Spiegel ≤1fach ULN. Alle 57 Patienten blieben HBsAg-positiv.

Lamivudin-refraktäre Patienten:

HBeAg-positive Patienten (Studie 026): Bei einer Behandlung mit Entecavir von bis zu 96 Wochen Dauer (n = 141) ergaben sich kumulative Ansprechraten von 30% hinsichtlich einer HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR, sowie 85% hinsichtlich einer Normalisierung der ALT, und bei 17% der Patienten trat HBeAg-Serokonversion auf.

Bei 77 Patienten, die die Behandlung über 52 Wochen hinaus fortsetzten (medianer Zeitraum:96 Wochen), zeigte sich bei 40% der Patienten eine HBV-DNA von <300 Kopien/ml mit PCR und bei 81% eine Normalisierung der ALT (≤1fach ULN) nach beendeter Dosierung.

Alter / Geschlecht:

Es traten keine offensichtlichen Unterschiede bei der Wirksamkeit von Entecavir aufgrund von Geschlecht (≈25% Frauen in klinischen Studien) oder Alter (≈5% der Patienten >65 Jahre) der Patienten auf.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung: in der Studie 048 erhielten 191 Patienten mit einer HBeAg-positiven oder –negativen chronischen HBV-Infektion und nachgewiesener hepatischen Dekompensation, definiert als CTP-Score von 7 oder höher, 1 mg Entecavir einmal täglich oder 10 mg Adefovirdipivoxil einmal täglich. Die Patienten waren entweder therapienaiv oder vorbehandelt (ausgenommen einer Vorbehandlung mit Entecavir, Adefovirdipivoxil oder Tenofovirdisoproxilfumarat). Zu Studienbeginn hatten die Patienten einen mittleren CTP-Score von 8,59, und 26% der Patienten hatten die CTP-Klassifikation C. Der mittlere MELD-Ausgangswert (Model for End Stage Liver Disease score) betrug 16,23. Die mittlere Serum-HBV-DNA, bestimmt durch PCR, lag bei 7,83 $\log_{10}$ Kopien/ml und der mittlere Serum-ALT-Wert betrug 100 U/l; 54% der Patienten waren HBeAg-positiv und 35% der Patienten hatten LVD-Resistenzsubstitutionen zu Studienbeginn. Entecavir war überlegen gegenüber Adefovirdipivoxil bezüglich der mittleren Veränderung der Serum-HBV-DNA vom Ausgangswert bis zu Woche 24 (primärer Wirksamkeitsendpunkt). Die Ergebnisse für ausgewählte Studienendpunkte in Woche 24 und 48 sind in der Tabelle gezeigt.

	Woche 24		Woche 48	
	ETV 1 mg einmal täglich	Adefovir Dipivoxil 10 mg einmal täglich	ETV 1 mg einmal täglich	Adefovir Dipivoxil 10 mg einmal täglich
n	100	91	100	91
HBV-DNA[a]				
Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast (<300 Kopien/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Mittlere Änderung der HBV-DAN gegenüber Ausgangswert ($\log_{10}$ Kopien/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabiler oder verbesserter CTP-Score[b,d]	66%	71%	61%	67%
MELD-Score Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert [c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HbsAg-Verlust[b]	1%	0	5%	0
Normalisierung von: [f]				
ALT (≤1 X ULN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 X LLN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Prothrombinzeit (≤1 X ULN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR-Assay (Untere Nachweisgrenze = 300 Kopien/ml).

[b] NC=F (non-completer=failure) bedeutet: Therapieabbrüche vor der Analysewoche, aufgrund von

Ursachen wie Tod, fehlende Wirksamkeit, unerwünschtes Ereignis, Non-Compliance/loss-to-follow-up werden als Therapieversager (z. B. HBV-DNA ≥300 Kopien/ml) gezählt

[c] NC=M (non-completers=missing)

[d] Definiert als Abnahme oder keine Veränderung des CTP-Scores gegenüber dem Ausgangswert.

[e] Der mittlere MELD-Score zu Studienbeginn betrug 17,1 für ETV und 15,3 für Adefovirdipivoxil.

[f] Nenner entspricht den Patienten mit anomalen Werten zu Studienbeginn.

* $p<0.05$

ULN = oberer Grenzwert des Normbereichs (upper limit of normal), LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs (lower limit of normal).

Die Zeit bis zum Auftreten eines HCC oder bis zum Tod (je nachdem, was zuerst eintrat) war in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar; die kumulativen Mortalitätsraten während der Studie betrugen 23% (23/102) für mit Entecavir behandelte Patienten bzw. 33% (29/89) für mit Adefovirdipivoxil behandelte Patienten; die kumulativen HCC-Raten während der Studie betrugen 12% (12/102) bzw. 20% (18/89) für Entecavir bzw. Adefovirdipivoxil.

Für Patienten mit LVD-Resistenzsubstitutionen zu Studienbeginn betrug der Anteil von Patienten mit einer HBV-DNA < 300 Kopien/ml 44% für Entecavir und 20% für Adefovirdipivoxil in Woche 24 und 50% für Entecavir und 17% für Adefovirdipivoxil in Woche 48.

Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die gleichzeitig eine HAART erhalten: In Studie 038 wurden 67 HBeAg-positive Patienten und 1 HBeAg-negativer Patient aufgenommen, die HBV/HIV-koinfiziert waren. Die HIV-Infektion der Patienten war unter regelmäßiger Kontrolle stabil (HIV-RNA < 400 Kopien/ml) mit rezidivierender HBV-Virämie unter einem HAART-Behandlungsregime mit Lamivudin. Die HAART-Therapieregime enthielten kein Emtricitabin oder Tenofovirdisoproxilfumarat. Zu Studienbeginn waren die Patienten, die Entecavir erhielten, über einen medianen Zeitraum von 4,8 Jahren mit Lamivudin vorbehandelt worden und wiesen eine mediane CD4-Zellzahl von 494 Zellen/mm^3 auf (bei nur 5 Patienten mit einer CD4-Zellzahl von <200 Zellen/mm^3). Die Patienten setzten das Lamivudin-haltige Regime fort und erhielten randomisiert entweder für 24 Wochen Entecavir 1 mg einmal täglich (n = 51) oder Placebo (n = 17). Es schloss sich eine Phase der Studie für weitere 24 Wochen an, in der alle Patienten Entecavir erhielten. Nach 24 Wochen war die Reduktion der HBV-Viruslast unter Entecavir signifikant größer (-3,65 gegenüber einem Anstieg von 0,11 $\log_{10}$ Kopien/ml). Bei den ursprünglich zur Entecavirbehandlung randomisierten Patienten betrug die Reduktion der HBV-DNA nach 48 Wochen -4,20 $\log_{10}$ Kopien/ml, eine Normalisierung der ALT trat bei 37% der Patienten mit erhöhten ALT- Werten zu Studienbeginn auf und kein Patient erreichte eine HBeAg-Serokonversion.

Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion, die keine HAART erhalten: Entecavir wurde bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten, die nicht gleichzeitig eine wirksame HIV-Therapie erhielten, nicht untersucht. Eine Reduktion der HIV-RNA wurde bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten berichtet, die eine Entecavir-Monotherapie ohne HAART erhielten. In einigen Fällen wurde eine Selektion der HIV- Variante M184V beobachtet, was Auswirkungen auf die Auswahl von HAART-Therapieregimen hat, die der Patient zukünftig anwenden kann. Deshalb sollte Entecavir in dieser Situation aufgrund der Möglichkeit der Entwicklung einer HIV-Resistenz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Lebertransplantatempfänger: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Entecavir 1 mg einmal täglich wurden in einer einarmigen Studie mit 65 Patienten untersucht, die wegen Komplikationen einer chronischen HBV-Infektion ein Lebertransplantat erhielten und zum Zeitpunkt der Transplantation eine HBV-DNA<172 IU/ml (ungefähr 1.000 Kopien/ml) aufwiesen. Die Studienpopulation war zu 82% männlich, zu 39% kaukasisch und zu 37% asiatisch mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren. 89% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation HBeAg-negativ. Von den 61 Patienten, die hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet werden konnten (d.h. die mindestens 1 Monat lang Entecavir erhielten), haben 60 im Rahmen der Posttransplantationsprophylaxe auch Hepatitis-B- Immunglobulin (HBIg) erhalten. Von diesen 60 Patienten erhielten 49 die HBIg-Therapie länger als 6 Monate. In Woche 72 nach Transplantation konnte bei keinem der 55 Patienten ein Wiederauftreten der HBV-DNA [definiert als HBV-DNA ≥50 IU/ml (ungefähr 300 Kopien/ml)] gezeigt werden, auch bei den restlichen 6 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Zensierung kein Wiederauftreten der HBV- DNA berichtet. Alle 61 Patienten hatten nach Transplantation einen HBsAg-Verlust, 2 davon wurden später wieder HBsAg-positiv, obwohl keine HBV-DNA nachweisbar war (<6 IU/ml). Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen in dieser Studie waren konsistent mit denen, die man bei Patienten nach einer Lebertransplantation erwarten kann und konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Entecavir.

Kinder und Jugendliche: Studie 189 ist eine laufende Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Entecavir bei 180 Nukleosid-naiven Kindern und Jugendlichen von 2 bis < 18 Jahren mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis-B-Infektion, kompensierter Lebererkrankung und erhöhten ALT-Spiegeln. Die Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhalten verblindet eine Behandlung mit Entecavir 0,015 mg/kg bis zu 0,5 mg/Tag (N = 120) oder Placebo (N = 60). Die Randomisierung wurde

nach Altersgruppen stratifiziert (2 bis 6 Jahre; > 6 bis 12 Jahre und > 12 bis < 18 Jahre). Die Ausgangsdemographie und HBV-Krankheitscharakteristiken waren zwischen den beiden Behandlungsarmen und über die Alterskohorten hinweg vergleichbar. Zu Beginn der Studie betrug bei der Primärkohorte (die ersten 123 behandelten Patienten) der mittlere HBV-DNA-Wert 8,0 $\log_{10}$ I.E./ml und der mittlere ALT-Wert 105 U/l. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die Primärkohorte setzte sich aus HBeAg-Serokonversion und Serum-HBV-DNA < 50 I.E./ml (ungefähr 300 Kopien/ml) in Woche 48 zusammen.
24% (20/82) der mit Entecavir behandelten Patienten und 2% (1/41) der mit Placebo behandelten Patienten erreichten den primären Endpunkt. 46% (38/82) der mit Entecavir behandelten Patienten und 2% (1/41) der mit Placebo behandelten Patienten erreichten HBV-DNA < 50 I.E./ml in Woche 48. 77% (26/34) der mit Entecavir behandelten Patienten mit einem Ausgangswert HBV-DNA < 8 $\log_{10}$ I.E./ml und 25% (12/48) der Patienten mit HBV-DNA ≥ 8 $\log_{10}$ I.E./ml erreichten HBV-DNA < 50 IU/ml. Eine ALT-Normalisierung trat bei 67% (55/82) der mit Entecavir behandelten Patienten und bei 22% (9/41) der mit Placebo behandelten Patienten auf; 24% (20/82) der mit Entecavir behandelten Patienten und 12% (5/41) der mit Placebo behandelten Patienten hatten eine HBeAg-Serokonversion.
In 2 Studien bei Kindern und Jugendlichen (Studien 028 und 189), wurden 110 Patienten, die bis zu 48 Wochen Entecavir erhielten, hinsichtlich Resistenzbildung untersucht. Bei allen Patienten mit virologischem Durchbruch oder mit einem HBV-DNA-Wert ≥ 50 I.E./ml in Woche 48 oder die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden genotypische Analysen durchgeführt. Es wurde keine Aminosäuresubstitution identifiziert, die mit einer Entecavir-Resistenz einhergeht.
Klinische Resistenz: Patienten in klinischen Studien, die initial mit 0,5 mg Entecavir (Nukleosid- naiv) oder 1,0 mg (Lamivudin-refraktär) behandelt wurden und bei denen während der Therapie eine HBV-DNA-Messung mittels PCR in oder nach Woche 24 durchgeführt wurde, wurden auf Resistenzentwicklung überwacht.
In den Studien mit Nukleosid-naiven Patienten wurden bis Woche 240 bei drei mit Entecavir behandelten Patienten ETVr-Substitutionen an Position rtT184, rtS202 oder rtM250 genotypisch nachgewiesen; zwei von diesen Patienten hatten einen virologischen Durchbruch (siehe Tabelle). Diese Substitutionen wurden nur in Anwesenheit von LVDr-Substitutionen (rtM204V und rtL180M) beobachtet.

Genotypische Entecavir-Resistenzen bis Jahr 5, Studien mit Nukleosid-naiven Patienten					
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3[a]	Jahr 4[a]	Jahr 5[a]
Behandelte und auf Resistenzentwicklung überwachte Patienten[b]	663	278	149	121	108
Patienten im jeweiligen Jahr mit:					
genotypischer ETV-Resistenz[c]	1	1	1	0	0
genotypischer ETV-Resistenz[c] mit virologischem Durchbruch[d]	1	0	1	0	0
Kumulative Wahrscheinlichkeit für eine:					
genotypische ETV-Resistenz[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
genotypische ETV-Resistenz[c] mit virologischem Durchbruch[d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Ergebnisse: Im Rahmen einer Rollover-Studie erhielten im Jahr 3 147 von 149 Patienten und alle Patienten in Jahr 4 und 5 eine Dosis von 1 mg Entecavir und zusätzlich eine Kombinationstherapie mit Entecavir und Lamivudin mit einer medianen Dauer von 20 Wochen bei 130 der 149 Patienten im Jahr 3 und für eine Woche bei 1 von 121 Patienten im Jahr 4 (gefolgt von einer Entecavir-Langzeittherapie).
[b] Einschließlich Patienten mit mindestens einer HBV-DNA-Messung mittels PCR während der Behandlung in oder nach Woche 24 bis Woche 58 (Jahr 1), nach Woche 58 bis Woche 102 (Jahr 2) oder nach Woche 102 bis Woche 156 (Jahr 3), ab Woche 156 bis Woche 204 (Jahr 4), oder nach Woche 204 bis Woche 252 (Jahr 5).
[c] Patienten weisen auch LVDr Substitutionen auf.
[d] ≥1 $\log_{10}$ Anstieg der HBV-DNA über Nadir mittels PCR, bestätigt durch aufeinander folgende Messungen oder am Ende des Beobachtungszeitraumes.

ETVr-Substitutionen (zusätzlich zu den LVDr-Substitutionen rtM204V/I ± rtL180M) wurden zu Studienbeginn bei 10/187 (5%) Isolaten von Lamivudin-refraktären Patienten beobachtet, die mit Entecavir behandelt und auf Resistenzentwicklung überwacht wurden. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass eine vorhergehende Behandlung mit Lamivudin diese Resistenz-Substitutionen selektieren kann und diese bereits vor einer Behandlung mit Entecavir in geringer Häufigkeit vorhanden sein können. 3 von diesen 10 Patienten zeigten bis Woche 240 einen virologischen Durchbruch (≥1 $\log_{10}$ Anstieg der

HBV-DNA über Nadir). Entecavir-Resistenzen, die in Studien mit Lamivudin-refraktären Patienten bis Woche 240 aufgetreten sind, sind in der Tabelle zusammengefasst.

Genotypische Entecavir-Resistenzen bis Jahr 5, Studien mit Lamivudin refraktären Patienten					
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3[a]	Jahr 4[a]	Jahr 5[a]
Behandelte und auf Resistenzentwicklung überwachte Patienten[b]	187	146	80	52	33
Patienten im jeweiligen Jahr mit:					
genotypischer ETV-Resistenz[c]	11	12	16	6	2
genotypischer ETV-Resistenz[c] mit virologischem Durchbruch[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Kumulative Wahrscheinlichkeit für eine:					
genotypische ETV-Resistenz[c]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
genotypische ETV-Resistenz[c] mit virologischem Durchbruch[d]	1,1%[e]	10,7%[e]	27%[e]	41,3% [e]	43,64% [e]

[a] Die Ergebnisse spiegeln eine Kombinationstherapie von Entecavir mit Lamivudin (gefolgt von einer Langzeit-Therapie mit Entecavir) mit einer medianen Dauer von 13 Wochen bei 48 von 80 Patienten im Jahr 3, einer medianen Dauer von 38 Wochen bei 10 von 52 Patienten im Jahr 4 und einer medianen Dauer von 16 Wochen bei 1 von 33 Patienten im Jahr 5 im Rahmen einer Rollover-Studie wider.

[b] Einschließlich Patienten mit mindestens einer HBV-DNA-Messung mittels PCR während der Behandlung in oder nach Woche 24 bis Woche 58 (Jahr 1), nach Woche 58 bis Woche 102 (Jahr 2), nach Woche 102 bis Woche 156 (Jahr 3), nach Woche 156 bis Woche 204 (Jahr 4) oder nach Woche 204 bis Woche 252 (Jahr 5).

[c] Patienten weisen auch LVDr-Substitutionen auf.

[d] ≥1 $\log_{10}$ Anstieg der HBV-DNA über Nadir mittels PCR, bestätigt durch aufeinanderfolgende Messungen oder am Ende des Beobachtungszeitraumes.

[e] Auftreten von ETVr in irgendeinem Jahr, virologischer Durchbruch im angegebenen Jahr.

Von den Lamivudin-refraktären Patienten mit einer HBV-DNA $<10^7$ $\log_{10}$ Kopien/ml zu Studienbeginn erreichten 64% (9/14) eine HBV-DNA <300 Kopien /ml in Woche 48. Bei diesen 14 Patienten traten weniger genotypische Entecavir-Resistenzen auf (kumulative Wahrscheinlichkeit von 18,8% über 5 Jahre) als in der Studiengesamtpopulation (siehe Tabelle). Die Lamivudin-refraktären Patienten, die eine HBV-DNA $<10^4$ $\log_{10}$ Kopien/ml (mittels PCR-Analyse) in Woche 24 erreichten, zeigten ebenfalls weniger Resistenzen als die Patienten mit höheren HBV-DNA-Werten (kumulative Wahrscheinlichkeit über 5 Jahre: 17,6% (n=50) gegenüber 60,5% (n=135)).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Entecavir wird schnell resorbiert, die Spitzenkonzentration im Plasma tritt nach 0,5 – 1,5 Stunden auf. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt. Aufgrund der Ausscheidung des unveränderten Arzneimittels im Urin wurde die Bioverfügbarkeit auf mindestens 70% geschätzt. Es gibt einen Dosis-proportionalen Anstieg der C_{max} und AUC-Werte nach Gabe multipler Dosen im Bereich von 0,1 bis 1 mg. Steady-State wird zwischen 6 – 10 Tagen nach 1mal täglicher Gabe erreicht, mit ≈2facher Akkumulation. C_{max} und C_{min} im Steady-State sind 4,2 bzw. 0,3 ng/ml, für eine Dosis von 0,5 mg, und 8,2 bzw. 0,5 ng/ml für 1 mg. Die Filmtablette und die Lösung zum Einnehmen erwiesen sich bei gesunden Probanden als bioäquivalent, daher sind beide Darreichungsformen in der Anwendung austauschbar.

Die Gabe von 0,5 mg Entecavir zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (945 kcal, 54,6 g Fett) oder einer leichten Mahlzeit (379 kcal, 8,2 g Fett) resultierte in einer minimalen Verzögerung in der Resorption (1 – 1,5 Stunden bei eingenommener Mahlzeit gegenüber 0,75 Stunden auf nüchternen Magen), bei einer Verringerung der C_{max} um 44 – 46%, und einer Verringerung der AUC um 18 – 20%. Die niedrigere C_{max} und AUC nach Einnahme von Nahrung ist bei Nukleosid-naiven Patienten nicht klinisch relevant, könnte aber die Wirksamkeit bei Lamivudin-refraktären Patienten beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung: Das geschätzte Verteilungsvolumen von Entecavir geht über das des gesamten Körperwassers hinaus. Die Proteinbindung an humanes Serumeiweiß in vitro liegt bei ≈13%.

Stoffwechsel: Entecavir ist kein Substrat, Inhibitor oder Induktor des CYP450 Enzymsystems. Nach Gabe von ^{14}C-Entecavir wurden keine oxidativen oder acetylierten Metaboliten und kleinere Mengen der Phase II Metaboliten, Glucuronide und Sulfatkonjugate, beobachtet.

Elimination: Entecavir wird vorwiegend über die Nieren eliminiert, wobei es zu 75% unverändert mit dem Urin im Steady-State ausgeschieden wird. Die renale Ausscheidung ist dosisunabhängig und beträgt zwischen 360 – 471 ml/min was darauf schließen lässt, dass Entecavir sowohl glomerulär

filtriert als auch tubulär sezerniert wird. Nach Erreichen des Spitzenwertes verringerten sich die Entecavir Konzentrationen im Plasma in bi-exponentieller Weise bei einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ≈128 – 149 Stunden. Der Index der Akkumulation des Arzneimittels war ≈2fach bei 1mal täglicher Dosierung, was auf eine effektive Akkumulationshalbwertszeit von ungefähr 24 Stunden schließen lässt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Die pharmakokinetischen Parameter bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung waren ähnlich wie die von Patienten mit normaler Leberfunktion.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Ausscheidung (Clearance) von Entecavir sinkt mit abfallender Kreatinin-Clearance. Eine vierstündige Hämodialyse entfernte ≈13% der Dosis, und 0,3% wurde durch kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) entfernt. Die Pharmakokinetik von Entecavir nach Gabe einer einmaligen Dosis von 1 mg bei Patienten (ohne chronische Hepatitis B Infektion) wird in folgender Tabelle dargestellt:

Ausgangswert der Kreatinin-Clearance (ml/min)						
	Nicht eingeschränkt >80	***Mild >50; ≤80***	***Mäßig 30-50***	***Schwer 20-<30***	***Schwer (mit Haemodialyse)***	***Schwer (mit 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)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Nach Lebertransplantation: Die Entecavir-Exposition bei HBV-infizierten Empfängern von Lebertransplantaten bei einer stabilen Dosis von Cyclosporin A oder Tacrolimus (n = 9) entsprach einer ≈2fachen Exposition bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion. Eine veränderte Nierenfunktion trug zum Anstieg der Entecavir-Exposition bei diesen Patienten bei (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlecht: Die AUC war bei Frauen 14% höher als bei Männern, aufgrund der Unterschiede bei der Nierenfunktion und des Gewichtes. Nach Anpassung im Hinblick auf die Unterschiede bei der Kreatininausscheidung und beim Körpergewicht, gab es keinen Unterschied in der Exposition zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Ältere Patienten: Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Entecavir wurde evaluiert, in dem man ältere Patienten zwischen 65 – 83 Jahren (Durchschnittsalter der Frauen: 69 Jahre, der Männer 74 Jahre) mit jüngeren Patienten zwischen 20 – 40 Jahren (Durchschnittsalter der Frauen: 29 Jahre, der Männer 25 Jahre) verglich. Die AUC war bei älteren Patienten 29% höher im Vergleich zu den jüngeren Patienten, hauptsächlich aufgrund der unterschiedlichen Nierenfunktion und des Gewichtes. Nach Anpassung der Unterschiede bei Kreatininausscheidung und Körpergewicht, hatten die älteren Patienten eine 12,5% höhere AUC als junge Patienten. Die Analyse zur Populationspharmakokinetik, die Patienten zwischen 16 – 75 Jahren abdeckte, identifizierte das Alter nicht als signifikanten Faktor für die Beeinflussung der Entecavir Pharmakokinetik.

Ethnische Gruppe: Die Analyse zur Populationspharmakokinetik zeigte keine Auswirkung der Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe auf die Pharmakokinetik von Entecavir. Man kann diese Schlussfolgerungen jedoch nur für die Gruppen der Kaukasier und Asiaten ziehen, da in den anderen ethnischen Gruppen zu wenig Patienten waren.

Kinder und Jugendliche: Die Steady-state-Pharmakokinetik von Entecavir wurde bei 24 Nukleosid-naiven und 19 mit Lamivudin vorbehandelten HBeAg-positiven Kindern und Jugendlichen von 2 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung untersucht (Studie 028). Nukleosid-naive Patienten, die einmal täglich Entecavir-Dosen von 0,015 mg/kg bis maximal 0,5 mg erhielten, zeigten eine ähnliche Exposition gegenüber Entecavir wie Erwachsene, die einmal täglich Dosen von 0,5 mg erhielten. C_{max}, AUC(0-24) und C_{min} betrug bei diesen Patienten 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml bzw. 0,28 ng/ml. Mit Lamivudin vorbehandelte Patienten, die einmal täglich Entecavir-Dosen von 0,030 mg/kg bis maximal 1,0 mg erhielten, zeigten eine ähnliche Exposition gegenüber Entecavir wie Erwachsene, die einmal täglich Dosen von 1,0 mg erhielten. C_{max}, AUC(0-24) und C_{min} betrug bei diesen Patienten 14,48 ng/ml, 38,58 ng·h/ml bzw. 0,47 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Verabreichung an Hunden beobachtete man eine reversible perivaskuläre Entzündung im zentralen Nervensystem, wobei Dosen, bei denen kein Effekt auftrat, einer Exposition des 19 und 10fachen der Dosis beim Menschen (0,5 bzw. 1 mg) entsprachen. Diesen Befund beobachtete man nicht in Studien zur Toxizität nach wiederholter Anwendung bei anderen Spezies, einschließlich Affen, denen Entecavir 1mal täglich über 1 Jahr in einer im Vergleich zum Menschen ≥100fachen Dosis gegeben wurde.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Tieren, denen Entecavir über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen verabreicht wurde, konnte keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bei männlichen oder weiblichen Ratten bei einer hohen Exposition beobachtet werden. Testikuläre Veränderungen (Degeneration der samenleitenden Tuben) zeigten sich bei Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe bei Nagetieren und Hunden bei einer Exposition über dem 26fachen der Humandosis. Es zeigten sich keine testikulären Veränderungen bei einer Untersuchung über ein Jahr bei Affen.

Bei trächtigen Ratten und Kaninchen, denen Entecavir verabreicht wurde, entsprachen die No-Effect-Level (Schwellenwerte, bei denen keine Effekte auftreten) für Embryotoxizität und maternale Toxizität dem ≥ 21-fachen einer Exposition beim Menschen. Bei Ratten beobachtete man maternale Toxizität, embryo-fetale Toxizität (Resorption), niedrigeres Körpergewicht des Fetus, Fehlbildungen des Schwanzes und der Wirbel, verringerte Verknöcherung (Wirbel, Brustwirbel, und Phalangen), und zusätzliche Lendenwirbel und Rippen bei hoher Exposition. Bei Kaninchen wurde bei hoher Exposition embryo-fetale Toxizität (Resorption), verringerte Verknöcherung (Zungenbein), und ein vermehrtes Auftreten einer 13. Rippe beobachtet. In einer peri-postnatalen Studie in Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Nachkommenschaft beobachtet. In einer separaten Studie, in der Entecavir säugenden oder trächtigen Ratten mit 10 mg/kg verabreicht wurde, zeigten sich sowohl fetale Entecavir-Exposition als auch Ausscheidung von Entecavir in die Milch. Bei jugendlichen Ratten, die an den Tagen 4 bis 80 nach der Geburt Entecavir erhielten wurde eine moderat verminderte Reaktion auf akustische Schrecksignale während der Auswaschphase (Tage 110 bis 114 nach der Geburt), jedoch nicht während der Dosierungsphase bei AUC-Werten ≥ 92-mal der AUC-Werte bei Menschen mit der 0,5 mg-Dosis oder der für Kinder und Jugendlichen äquivalenten Dosis festgestellt. Angesichts des Expositionsrahmens ist es unwahrscheinlich, dass dieses Ergebnis klinisch signifikant ist.

Es zeigte sich kein Hinweis auf Genotoxizität in einem Ames mikrobiellen Mutagenitäts-Assay, einem Säugetierzellgenmutations-Assay, und einem Transformations-Assay mit syrischen Hamster-Embryozellen. Eine Mikronukleus-Studie und eine DNA-Reparaturstudie in Ratten waren ebenfalls negativ. Entecavir war klastogen in humanen Lymphozytenkulturen bei Konzentrationen die deutlich höher waren als jene, die klinisch erreicht wurden.

Zwei-Jahres-Studien zur Karzinogenität: bei männlichen Mäusen wurde ein erhöhtes Auftreten von Lungentumoren bei Expositionen über dem 4fachen und 2fachen der Expositionen beim Menschen von 0,5 mg bzw. 1 mg beobachtet. Der Tumorentwicklung ging die Proliferation von Pneumocyten in der Lunge voraus. Dies wurde nicht bei Ratten, Hunden, oder Affen beobachtet, was darauf hinweist, dass ein Schlüsselereignis für die bei Mäusen beobachtete Entwicklung eines Lungentumors spezifisch für diese Spezies war. Ein erhöhtes Auftreten anderer Tumore, wie Gehirngliome bei männlichen und weiblichen Ratten, Leberkarzinome bei männlichen Ratten, gutartige vaskuläre Tumore bei weiblichen Mäusen und Leberadenome und Karzinome bei weiblichen Ratten wurden nur bei lebenslanger hoher Exposition beobachtet. Jedoch konnte der Schwellenwert, bei dem kein Effekt auftritt, nicht präzise ermittelt werden. Die Voraussagbarkeit der Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline, Cellulose, Povidon.

Tablettenüberzug: Titandioxid, Hypromellose, Macrogol 400, Eisen(III)-oxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:

Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Flasche:

Nicht über 25° C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Faltschachtel enthält entweder:

- 30 x 1 Filmtablette; 3 Blisterstreifen mit 10 x 1 Filmtablette jeweils in perforierten Alu/Alu-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen, oder
- 90 x 1 Filmtablette; 9 Blisterstreifen mit 10 x 1 Filmtablette jeweils in perforierten Alu/Alu-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Flasche aus High-Density Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit 30 Filmtabletten. Faltschachtel mit je einer Flasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Behältnisarten in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/343/002, 004, 007

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. Juni 2006 / 26. Juni 2011

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.