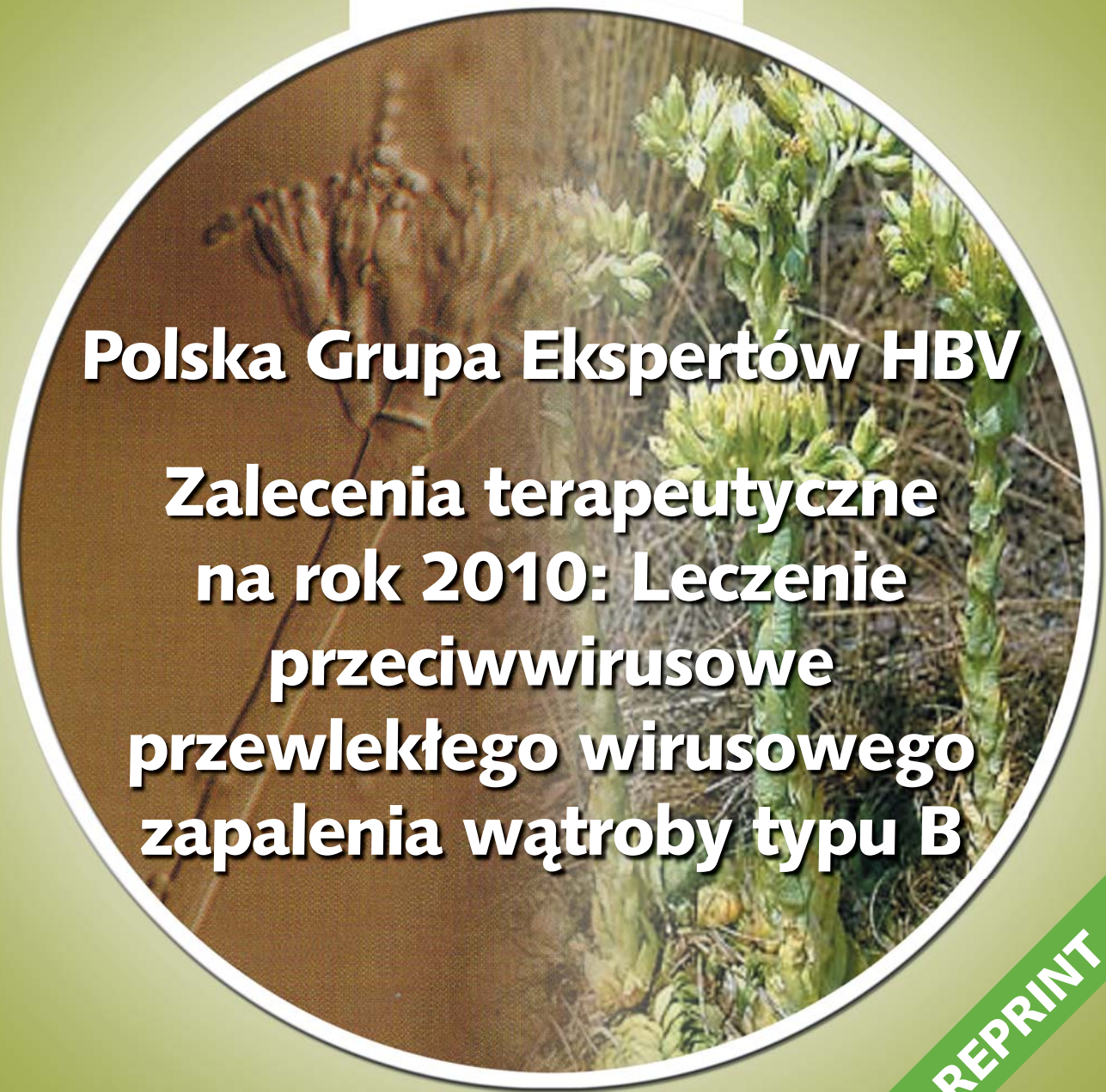


ZAKAŻENIA

POLSKIE TOWARZYSTWO ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH



Polska Grupa Ekspertów HBV
Zalecenia terapeutyczne
na rok 2010: Leczenie
przeciwwirusowe
przewlekłego wirusowego
zapalenia wątroby typu B

DWUMIESIĘCZNIK POLSKIEGO TOWARZYSTWA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH

Redaktor naczelny:

prof. dr hab. med. **Piotr B. Heczko**

Zastępca redaktora naczelnego:

dr hab. med. **Małgorzata Bulanda**

prezes Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych

Sekretarz redakcji: mgr **Renata Dyka**

tel. (22) 861 41 58

www.zakazenia.org.pl

Adres redakcji: ul. Podmiejska 12, 01-498 Warszawa

tel. (22) 861 41 58, 0 607 716 803, tel./fax (22) 638 41 06



WYDAWCA

Twoje Zdrowie Sp. z o.o.

Prezes: **Adam Wojciechowski**

Dział reklamy i marketingu:

tel. (22) 861 41 57

Skład i łamanie: własne

Materiałów nie zamówionych nie zwracamy. Zastrzegamy sobie prawo redagowania i skracania nadesłanych tekstów. Nie ponosimy odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam i ogłoszeń.

ADRES

WYDAWNICTWA

ul. Podmiejska 12

01-498 Warszawa

tel. (22) 861 41 58

tel. (22) 861 41 57, fax (22) 638 41 06

e-mail: biuro@twojezdrowie.com.pl

<http://www.twojezdrowie.com.pl>



**Polska Grupa Ekspertów HBV
Zalecenia terapeutyczne na rok
2010: leczenie przeciwwirusowe
przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu B**

Jacek Juszczak
Anna Boroń-Kaczmarek,
Janusz Cianiara
Robert Flisiak
Andrzej Gładysz
Waldemar Halota
Wiesław Krzyczka
Piotr Małkowski
Małgorzata Pawłowska
Krzysztof Simon

POLSKA GRUPA EKSPERTÓW HBV ZALECENIA TERAPEUTYCZNE NA ROK 2010: LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

1. Eradykacja HBV jest prawdopodobnie nieosiągalna z powodu episomalnej postaci HBV DNA, tj. cccDNA.
2. Głównym celem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B jest, niezależnie od stosowanego leku, doprowadzenie do spowolnienia, zahamowania lub – cofnięcia się zmian zapalnych, a także – choćby częściowo – włóknienia, a więc zapobieganie rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego, poprawa jakości życia i jego przedłużenie oraz ograniczenie szerzenia zakażeń HBV.

Celami pośrednimi, pozwalającymi na uzyskanie celów głównych, są: supresja HBV DNA, normalizacja aktywności aminotransferaz, zanik HBeAg i pojawienie się anty-HBe (u osób z dodatnim antygenem e w surowicy) oraz zanik HBsAg i wykrywalność anty-HBs. W zależności od stopnia zaawansowania zmian u pacjentów poddawanych terapii – cele szczegółowe zależą od ich statusu. U pacjentów z marskością wyrównaną – celem terapii jest zahamowanie progresji do marskości niewyrównanej. U chorych z marskością niewyrównaną, u których istnieją przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby, głównym celem leczenia przeciwwirusowego jest wydłużenie czasu przeżycia.

3. Obecnie w leczeniu zakażeń HBV zarejestrowanymi lekami są: interferon alfa2a i alfa2b (IFN-alfa), interferon pegylowany – PegIFN-alfa2a oraz analogi nukleoz-(t)ydowe (AN): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna (obecnie w Polsce niedostępna), tenofovir.
4. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy wziąć pod uwagę następujące kryteria: wielkość wirerii, aktywność ALT, zmiany histopatologiczne (biopsja wątroby pozostaje nadal tzw. „złotym standardem” diagnostycznym) lub ocenę

zaawansowania włóknienia uznanymi metodami nieinwazyjnymi, wiek pacjenta i jego preferencje co do wyboru metody terapii. Ponadto w kwalifikowaniu do terapii należy uwzględnić istotne kliniczne objawy pozawątrobowe (błoniasto-kłębuszkowe zapalenie nerek, vasculitis i inne) oraz przeciwwskazania (głównie interferon) i lekooporność (głównie adefowir i lamiwudyna).

Zasady szczegółowe

1. W leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nie leczonych – powinno się stosować w monoterapii PegIFN-alfa2a, a spośród AN w pierwszym rzędzie entekawir i tenofovir. Wymienione AN mają największy potencjał hamowania replikacji HBV oraz wysoką barierę oporności. W kwalifikowaniu do leczenia PegIFN-alfa2a (szczególnie polecanego u pacjentów w młodym wieku, HBe dodatnich) należy uwzględniać czynniki zwiększające prawdopodobieństwo dobrej odpowiedzi. Są to: względnie niska wartość wirerii (HBV DNA <107 IU/mL, aktywność ALT > 3-krotność górnej granicy normy i wyraźnie zaznaczona aktywność zmian zapalnych w wątrobie (wskazane jest wykonanie biopsji wątroby). W planowaniu leczenia należy zawsze uwzględniać, w razie niepowodzenia terapii PegIFN-alfa2a, możliwość zastosowania AN, jak również postępowania odwrotnego.
2. Kwalifikacja do leczenia wymaga spełnienia dwóch spośród poniższych kryteriów:
 - a) wartości HBV DNA większe od 2 000 IU/mL (około 10 000 kopii/mL)
 - b) aktywności ALT przekraczającej górną granicę normy w przynajmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym, niż trzy mie-

prof. dr hab. med.

Jacek Juszczak
(przewodniczący)

prof. dr hab. med.

Anna Boroń-Kaczmarek

prof. dr hab. med.

Janusz Cianiara

prof. dr hab. med.

Robert Flisiak

prof. dr hab. med.

Andrzej Gładysz

prof. dr hab. med.

Waldemar Halota

dr med.

Wiesław Krzyczka

prof. dr hab. med.

Piotr Małkowski

prof. dr hab. med.

Małgorzata Pawłowska

prof. dr hab. med.

Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób
Zakaźnych Uniwersytetu
Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Jacek Juszczak

Katedra i Klinika Chorób

Zakaźnych Uniwersytetu

Medycznego im. Karola

Marcinkowskiego

ul. św. Wincentego 2

61-003 Poznań

e-mail: juszczak@post.pl

tel. (22) 628 30 11 w. 220

siące i nie dłuższym, aniżeli 12 miesięcy,

- c) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzających rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby. W ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego preferowaną metodą jest biopsja wątroby; można także uwzględniać nieinwazyjne, biochemiczne i elastoechograficzne metody badania o potwierdzonej w piśmiennictwie wiarygodności diagnostycznej.

Do leczenia kwalifikują się pacjenci z klinicznymi zmianami pozawątrobowymi. W przypadku chorych będących w fazie immunotolerancji zakażenia HBV (aktywność ALT w normie, HBV DNA równa lub większa 107 IU/mL) podejmowanie leczenia nie jest wskazane. Należy jednak rozważyć możliwość leczenia, biorąc pod uwagę wyniki biopsji wątroby wskazujące na zmiany odpowiadające przewlekłemu zapaleniu wątroby.

3. Za pełną odpowiedź na leczenie uważamy nie stwierdzenie obecności HBV DNA w surowicy krwi dostępną najbardziej czułą met. PCR w czasie realnym po 48 tyg. leczenia analogami nukleoz-(t)ydowymi i po 24 tygodniach od zakończenia leczenia preparatami IFN alfa.

4. Niepowodzenie leczenia może być związane z:

a) lekoopornością pierwotną (pierwotne niepowodzenie terapeutyczne) – mniejsze niż 10-krotne (1 log) obniżenie początkowych wartości HBV DNA w 12 tygodniu leczenia;

b) częściową odpowiedzią wirusologiczną – większe niż 10-krotne (1 log) obniżenie wartości HBV DNA, które jest jednak nadal wykrywalne w 24 tyg. leczenia;

c) lekoopornością wtórną – większy, aniżeli 10-krotny wzrost wartości HBV DNA w porównaniu z najniższą zarejestrowaną wartością HBV DNA w trakcie leczenia. W przypadku podejrzenia lekooporności u pacjentów leczonych AN, dla jej potwierdzenia konieczne jest przeprowadzenie badania w kierunku swoistych mutacji, po uprzednim upewnieniu się, iż pacjent przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie podejrzenia o niestosowanie się pacjenta do zaleceń wskazane jest

przeprowadzenie oznaczenia wiremii.

5. U pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni PegIFN-alfa2, w przypadku stwierdzenia nieskuteczności w 24 tygodniu po zakończeniu terapii, należy jak najszybciej wdrożyć leczenie z wykorzystaniem AN o dużej sile działania.

6. W przypadku stwierdzenia lekooporności pierwotnej, lekooporności wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej podczas monoterapii AN, należy zastąpić dany lek innym AN, najlepiej o dużej sile działania (entekawir lub tenofowir) lub rozpocząć leczenie PegIFN-alfa2a. Stosowanie preparatów IFN alfa2 lub PegIFN-alfa2a nie powoduje mutacji prowadzących do selekcji szczepów opornych.

7. Jeśli stwierdzi się częściową odpowiedź wirusologiczną podczas leczenia AN – można dodać drugi AN, nie powodujący selekcji mutantów HBV tego rodzaju jak AN stosowany do tej pory, lub podjąć próbę leczenia PegIFN-alfa2a.

8. Czasu trwania leczenia AN nie można arbitralnie określić w związku z ryzykiem nawrotu replikacji HBV po zaprzestaniu terapii, tak więc leczenie prawdopodobnie trzeba prowadzić bezterminowo. Jednakże należy przyjąć jako zasadę, że terapię należy prowadzić do eliminacji HBsAg. Pierwsze oznaczenie HBV DNA powinno być wykonane po 12 tyg. leczenia, a następnie co 24 tyg. lub w przypadku wyłomu biochemicznego.

9. Leczenie Peg-IFN-alfa-2a należy prowadzić nie krócej, aniżeli przez 48 tygodni, a kontrolować jego skuteczność, poprzez oznaczenie HBV DNA, po raz pierwszy po 24 tygodniach od rozpoczęcia terapii.

10. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, zaliczeni do kategorii A wg Child-Pugh, niezależnie od wartości wiremii, powinni być leczeni entekawirem lub tenofowirem w monoterapii. Możliwe jest też leczenie PegIFN-alfa2a pod warunkiem bardzo uważnego monitorowania przebiegu leczenia.

11. Pacjenci zaliczeni do klasy B i C wg Child-Pugh lub z wywiadem niewyrównania funkcji wątroby, a także chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby, powinni być bezterminowo leczeni entekawirem lub tenofowirem w warunkach bardzo starannej kontroli biochemicznej

- w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych.
12. Niezależnie od wyżej przedstawionych zasad terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B, każdy pacjent HBsAg-dodatni musi mieć co 24 tygodnie wykonane oznaczenie AFP oraz ultrasonograficzne badanie wątroby. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej należy wykonać trójfazowe badanie kontrastowe CT, rezonans z kontrastem lub USG z kontrastem.
 13. U osób, u których planuje się lub już rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBsAg lub tylko anty-HBc (nawet przy niewykrywalnym HBV DNA) konieczne jest rozpoczęcie leczenia AN. Leczenie prowadzi się przez cały czas chemioterapii lub innej terapii immunosupresyjnej i kontynuuje, aż do uzyskania ujemnego wyniku w badaniu surowicy na obecność HBV DNA, przeprowadzonego dwukrotnie w odstępie 12 tygodni.
 14. Brak jest jednoznacznych wyników kontrolowanych badań nad efektywnością terapii AN ciężkich, ostrych zapaleń wątroby typu B.
 15. Żaden z leków przeciwwirusowych z wymienionych w tych zaleceniach, nie posiada kategorii A wg FDA (Federal Drug Administration, USA) do stosowania w ciąży. W bardzo wyjątkowych sytuacjach można zastosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B lub C, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (np. telbivudynę lub lamiwudynę). Zasady te należy szczegółowo przedstawić ciężarnej. Wskazania do terapii przeciwwirusowej u ciężarnej powinien oceniać zespół w skład którego wchodzi co najmniej jeden lekarz-specjalista chorób zakaźnych i jeden ginekologii i położnictwa.
 16. Noworodki, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki anty-HBV i immunoglobulinę anty-HBs mogą być karmione piersią. Natomiast nie ma jednoznacznych ocen, co do karmienia piersią przez matki leczone anty-HBV. ■

Referencje:

1. Baraclude® (entekawir). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Sierpień 2009.
2. Colonna RJ, Rose R, Pokornowski K i współpracownicy. Four-year Assessment Of Entecavir Resistance In Nucleoside Naïve and Lamivudine Refractory Patients. Oral presentation at the 42nd Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASL); April 11-15, 2007; Barcelona, Spain (J Hepatol. 2007; 46 (Suppl. 1): S294. Abstract 781).
3. Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE i współpracownicy. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. Oral presentation at the 18th Meeting of the Asia-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL); March 23-26, 2008; Seoul, Korea (Hepatology Int. 2008; 2: A88-A89, Abstract PL02).
4. Lok AS-F, McMahon BJ. AASLD practice guidelines – chronic hepatitis B. Hepatology. 2007; 45: 507-539.
5. Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. Liver International. 2006; 26: 11-22.
6. Han S, Chang TT, Chao YC i współpracownicy. Four-year Entecavir treatment in nucleoside-naïve HBeAg(+) patients: Results from studies ETV-022 and -901. Oral presentation at the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); November 2-6, 2007; Boston, MA, USA.

INFORMACJA O LEKU

Nazwa produktu leczniczego: BARACLUDE (ENTEKAWIR)

Skład: każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg lub 1 mg entekawiru w postaci entekawiru jednowodnego. Substancja pomocnicza biologicznie czynna - laktoza.

1 ml roztworu doustnego zawiera 0,05 mg/ml entekawiru. Substancje pomocnicze: płynny maltitol, metylu hydroksybenzenos, propyłu hydroksybenzenos.

Wskazania: wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby. Wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nie otrzymujących poprzednio analogów nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatkim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg. W przypadku pacjentów, u których leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B lamivudyną nie przyniosło efektów patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. **Dawkowanie i sposób podawania:** Terapia powinna być rozpoczęta przez lekarza doświadczającego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Baraclude należy przyjmować doustnie, raz na dobę. Pacjenci nie leżący przednio analogami nukleozydów: zalecana dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę, przed posiłkiem lub po posiłku. Pacjenci z opornością na lamivudynę (tzn. ze stwierdzoną wiramią w czasie leczenia lamivudyną lub występowaniem mutacji warunkujących oporność na lamivudynę [LVDtr]): zalecana dawka to 1 mg raz na dobę, która musi być przyjmowana na czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku). Czas trwania leczenia: nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie terapii w następujących przypadkach: 1). u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBe (zanik HBeAg i DNA HBV oraz pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3-6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia; 2). u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub do zaniku skuteczności leczenia. W przypadku leczenia trwającego ponad 2 lata i młodzie: Baraclude nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania leku w zależności od wieku. Dawkę należy dostosować do wydolności nerek pacjenta. Płec i rasa: nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania w zależności od płci i rasy. Niewydolność nerek: klirens entekawiru zmniejsza się wraz z kliresem kreatyniny. Zaleca się modyfikację dawkowania u pacjentów z kliresem kreatyniny < 50 ml/min, w tym u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnej (CAPD). Zaleca się zmniejszenie dawki dobowej preparatu Baraclude roztwór doustny zgodnie z tabelą. Zamiennie, w przypadku gdy roztwór doustny jest niedostępny, dawkę można dostosować zwiększając odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami, tak jak patrz tabela. Propozycje zmian dawkowania określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną. U pacjentów przednio nie leczonych analogami nukleozydów, w zależności od klirensu kreatyniny (cc), lek Baraclude stosuje się w dawce: 0,5 mg raz na dobę (cc ≥ 50 ml/min); 0,25 mg raz na dobę lub 0,5 mg co 48 godzin (cc 30 - 49 ml/min); 0,15 mg raz na dobę lub 0,5 mg co 72 godziny (cc 10 - 29 ml/min); 0,05 mg raz na dobę lub 0,5 mg co 5 do 7 dni (cc < 10, hemodializa lub CAPD). U pacjentów z opornością na lamivudynę, w zależności od klirensu kreatyniny (cc), lek Baraclude stosuje się w dawce: 1 mg raz na dobę (cc ≥ 50 ml/min); 0,5 mg raz na dobę (cc 30 - 49 ml/min); 0,3 mg raz na dobę lub 0,5 mg co 48 godzin (cc 10 - 29 ml/min); 0,1 mg raz na dobę lub 0,5 mg co 72 godziny (cc < 10, hemodializa lub CAPD). W przypadku dawek < 0,5 mg, zalecany jest roztwór doustny Baraclude. W dniu hemodializy entekawir należy podawać po zabiegu hemodializy. Niewydolność wątroby: nie jest wymagane modyfikowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Przedwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Niewydolność nerek: u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się zmianę dawkowania. Propozycje zmian dawkowania określono ekstrapolując ograniczoną liczbę wyników, a ich bezpieczeństwa i skuteczności nie oceniano klinicznie. Z tego powodu należy ściśle kontrolować odpowiedź wirusologiczną. Zaostrzenie zapalenia wątroby: stosunkowo często w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B stwierdza się spontaniczne zaostrzenia charakteryzujące się przemiennym zwiększeniem aktywności ALT w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego u niektórych pacjentów może wystąpić w surowicy zwiększenie aktywności ALT i zmniejszenie miana DNA HBV. U osób leczonych entekawirem zaostrzenia w czasie leczenia występują średnio po 4 - 5 tygodniach. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby wraz z takim zwiększeniem aktywności ALT w surowicy z reguły nie zwiększa się stężenie bilirubiny w surowicy ani nie nasila dekompenacja czynności wątroby. U pacjentów z mąrkoską wątrobą ryzyko wystąpienia objawów dekompenacji czynności wątroby w następstwie zaostrzenia zapalenia wątroby jest wyższe, dlatego należy ich ściśle obserwować w czasie leczenia. Ostre nasilenie wirusowego zapalenia wątroby typu B opisano także u pacjentów, którzy przetrwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia po zakończeniu leczenia wiążą się zwykle ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków mają charakter same ograniczający się. Jednak opisano także zaostrzenia, także kończące się zgonem. Wśród pacjentów, którzy nie byli leżący wcześniej analogami nukleozydów, średni czas do wystąpienia zaostrzenia po zakończeniu leczenia wynosił 23 - 24 tygodni. W większości przypadków zaostrzenia dotyczyły pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg. Przez okres przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B należy kontrolować stan kliniczny pacjenta i wyniki badań laboratoryjnych. Jeśli konieczne, należy ponownie wprowadzić leczenie przeciwwirusowe zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z niewyrównaną mąrkoską wątrobą: u pacjentów z niewyrównaną mąrkoską wątrobą częściowo obserwuje się ciężkie zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Obserwowano to podczas ograniczonych doświadczeń ze stosowaniem entekawiru u 45 pacjentów, u których stopień niewydolności wątroby w skali Child-Pugh na początku leczenia wynosił ≥ 7 . U pacjentów tych należy systematycznie kontrolować parametry kliniczne, wirusologiczne oraz serologiczne związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, czynność wątroby i nerek oraz odpowiedź przeciwwirusową w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. W przypadku wystąpienia objawów niewydolności wątroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia, kontrolę należy przeprowadzać odpowiednio częściej. Kwasica mleczanowa oraz ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem wątroby: podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano przypadki, czasami zakończone zgonem, występowania kwasicy mleczanowej (bez niedotlenienia krwi) zazwyczaj w połączeniu z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Ponieważ entekawir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, takiego ryzyka nie można wykluczyć. Należy zaprzestanie leczenia analogami nukleozydów, gdy wystąpi gwałtowny wzrost aktywności aminotransferaz, postępujące powiększenie wątroby lub kwasica metaboliczna (mleczanowa) o nieznanej etiologii, łagodne objawy pokarmowe, takie jak nudności, wymioty oraz ból brzucha mogą wskazywać na rozwój kwasicy mleczanowej. W ciężkich przypadkach, czasami kończących się śmiercią, występowało zapalenie trzustki, niewydolność wątroby lub stłuszczenie wątroby, niewydolność nerek oraz podwyższony poziom mleczanów w surowicy. Należy zachować ostrożność przepisując analogi nukleozydów pacjentom (w szczególności otyłym kobietom z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka schorzeń wątroby). Pacjentów tych należy ściśle obserwować. W celu odróżnienia wzrostu aktywności aminotransferaz, będącego wynikiem odpowiedzi na leczenie, od ich podwyższenia mającego związek z kwasicą mleczanową, lekarz powinien upewnić się, że wraz ze zmianami ALT następuje poprawa innych parametrów laboratoryjnych przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Oporność oraz szczególne środki ostrożności w przypadku pacjentów opornych na lamivudynę: polimerazy wirusa HBV, które kodują substytucje warunkujące oporność na lamivudynę, mogą prowadzić w konsekwencji do pojawienia się wtórnych substytucji, włącznie ze zwiększającą oporność na entekawir (ETVr). U małego odsetka pacjentów opornych na lamivudynę, substytucje warunkujące ETVr w miejscach rT184, rS202 lub rM250 były obecne przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów ze szczepami HBV opornymi na lamivudynę jest większe prawdopodobieństwo rozwoju oporności na podawany później entekawir niż u pacjentów, u których nie występuje oporność na lamivudynę. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia oporności genotypowej na entekawir po 1., 2., 3., 4 i 5. roku leczenia u pacjentów opornych na lamivudynę wynosiło odpowiednio 6%, 15%, 36%, 47% i 51%. W populacji opornej na lamivudynę należy często monitorować odpowiedź wirusologiczną, a także należy wykonywać odpowiednie testy oporności. U pacjentów z niepełną odpowiedzią wirusologiczną po 24 tygodniach leczenia entekawirem należy rozważyć modyfikację leczenia. Biorcy przeszczep wątroby: dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania entekawiru u pacjentów po przeszczepie wątroby są ograniczone. U pacjentów po przeszczepie wątroby, otrzymujących cyklosporynę lub takrolimus, należy uważnie monitorować czynność nerek przed leczeniem i w czasie leczenia entekawirem. Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub D: brak jest danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C lub D. Pacjenci równocześnie zakażeni ludzkim wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV) i HBV nie otrzymujący jednocześnie leczenia przeciwwirusowego: nie badano entekawiru u pacjentów zakażonych HIV i HBV, którzy nie otrzymywali skutecznego leczenia przeciw HIV. Wystąpienie oporności na HIV stwierdzono w przypadkach, gdy entekawir stosowano u pacjentów z zakażeniem HIV, których nie leczono wysoce aktywną terapią przeciwwirusową (HAART). Z tego powodu nie należy stosować leczenia entekawirem u pacjentów zakażonych HIV i HBV, którzy nie otrzymują HAART. Entekawir nie badano w leczeniu zakażenia HIV i nie zaleca się jego stosowania w tym wskazaniu. Pacjenci równocześnie zakażeni HIV i

HBV, otrzymujący jednocześnie leczenie przeciwwirusowe: entekawir badano u 68 dorosłych zakażonych HIV i HBV, u których stosowano schemat HAART zawierający lamivudynę. Brak jest danych dotyczących skuteczności entekawiru u pacjentów bez HBeAg, z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV. Ograniczone są dane dotyczące tych pacjentów z równoczesnym zakażeniem wirusem HIV, u których odstętek komórek CD4 jest niski (< 200 komórek/mm³). Ogólnie: należy pouczyć pacjentów, że nie zostało dowiedzione, iż leczenie entekawirem zmniejszyło ryzyka przeniesienia wirusa zapalenia wątroby typu B na inne osoby, dlatego też należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności. Laktoza: produkt leczniczy w postaci tabletek powlekanych zawiera laktozę. U pacjentów z rzadkimi wrodzonymi chorobami – nietolerancją galaktozy, niedoborem lakazy typu I lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego. Dla tych chorych dostępny jest roztwór doustny Baraclude nie zawierający laktozy. Maltitol: Baraclude roztwór doustny zawiera maltitol (13 g płynnego maltitolu w dawce 20 ml). Baraclude może wywierać słabe działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna wynosi 2,3 kcal/g maltitolu. U pacjentów z rzadkimi wrodzonymi chorobami prowadzącymi do nietolerancji fruktozy, nie należy stosować tego produktu leczniczego. Baraclude w postaci tabletek nie zawiera maltitolu i może być przyjmowany przez pacjentów z nietolerancją fruktozy. Parahydroksybenzenos: Baraclude roztwór doustny zawiera konserwanty – metylu hydroksybenzenos i propyłu hydroksybenzenos, które mogą wywoływać reakcje uczuleniowe (ich objawy mogą występować z opóźnieniem). Interakcje: Ponieważ entekawir wydalan jest głównie przez nerki, jednocześnie stosowanie produktów leczniczych, które ograniczają czynność nerek lub konkurują w aktywnym wydzieleniu kanalikowym może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu każdego z tych produktów leczniczych. Poza lamivudyną, dipeksylem adefowirem i fumanem dipeksylopropylu tenofowiru nie badano efektów jednoczesnego podawania entekawiru z innymi produktami leczniczymi wydalanymi przez nerki lub ograniczającymi ich czynność. Należy ściśle monitorować występowanie działań niepożądanych w przypadku podawania entekawiru z innymi produktami leczniczymi. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy entekawirem i lamivudyną, adefowirem lub tenofowirem. Entekawir nie jest substratem, nie indukuje ani nie hamuje aktywności enzymów zależnych od cytochromu P450 (CYP450). Z tego względu mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP450. Głaza i karmienie piersią: Baraclude nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania Baraclude. Nie zaleca się karmienia piersią w okresie stosowania. Działania niepożądane: Ocena działań niepożądanych opiera się na wynikach czterech badań klinicznych, w których 1720 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B otrzymywało, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, entekawir w dawce 0,5 mg/dobę (n = 679), entekawir w dawce 1 mg/dobę (n = 183) lub lamivudynę (n = 858) przez okres do 107 tygodni. Profil bezpieczeństwa entekawiru i lamivudyny, obejmujące także wyniki badań laboratoryjnych, były porównywalne w tych badaniach. Niezależnie od ciężkości, najczęściej stwierdzane działania niepożądane, co do których występował przynajmniej możliwy związek z leczeniem entekawirem to: bóle głowy (9%), zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Działania niepożądane, co do których występował przynajmniej możliwy związek z leczeniem entekawirem, zostały wymienione poniżej zgodnie z systemem klasyfikacji układów narządowych. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, < 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Pacjenci nie leżący przednio analogami nukleozydów (HBeAg dodatni i ujemni): Profil bezpieczeństwa opiera się na ocenie pacjentów leczonych entekawirem w dawce 0,5 mg raz na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 53 tygodnie. Do często występujących działań niepożądanych należały: bóle głowy, zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja; zmęczenie; bezsenność. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: u 2% pacjentów stwierdzano zwiększenie aktywności ALT zarówno ponad 10-krotnie przekraczające górną granicę normy, jak i ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową, u 5% zwiększenie aktywności ALT ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową, u mniej niż 1% chorych obserwowano zwiększenie aktywności ALT ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie przekraczające górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zmniejszenie stężenia albumin poniżej 2,5 g/dl dotyczyło mniej niż 1% pacjentów, zwiększenie aktywności amylazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 2%, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 11%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm³ dotyczyło mniej niż 1% pacjentów. Leczenie trwające ponad 48 tygodni: obserwacja w trakcie przedłużonego leczenia entekawirem, którego mediana wynosiła 96 tygodni, nie dostarczyła nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Pacjenci z opornością na lamivudynę: Profil bezpieczeństwa opiera się na ocenie pacjentów leczonych entekawirem w dawce 1 mg raz na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 69 tygodni. Do bardzo często występujących działań niepożądanych należały bóle głowy, a do często: zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja; zmęczenie; bezsenność. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: u 2% pacjentów wykazano zwiększenie aktywności ALT zarówno ponad 10-krotnie przekraczające górną granicę normy, jak i ponad 2-krotnie wartość początkową, u 4% zwiększenie aktywności ALT ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową, a u mniej niż 1% zwiększenie aktywności ALT ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie przekraczające górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zwiększenie aktywności amylazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 2% chorych, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową stwierdzono u 18%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm³ u mniej niż 1% pacjentów. Leczenie trwające ponad 48 tygodni: obserwacja w trakcie przedłużonego leczenia entekawirem, którego mediana wynosiła 96 tygodni nie dostarczyła nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zaostrzenia w czasie leczenia: w badaniach obejmujących pacjentów nie otrzymujących przednio analogów nukleozydów u 2% leczonych entekawirem i 4% leczonych lamivudyną w trakcie leczenia obserwowano zwiększenie aktywności ALT przekraczające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. W badaniach obejmujących chorych z opornością na lamivudynę u 2% leczonych entekawirem i 11% leczonych lamivudyną stwierdzono zwiększenie aktywności ALT przekraczające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. U pacjentów leczonych entekawirem mediana zwiększenia aktywności ALT w trakcie leczenia to 4 - 5 tygodni. U większości zwiększenie aktywności ALT ustępowało podczas kontynuacji leczenia i było związane ze zmniejszeniem liczby kopii ≥ 2 log₁₀/ml, które występowało w czasie zwiększenia aktywności ALT lub poprzedzało je. W trakcie leczenia zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby. Zaostrzenia po zakończeniu leczenia: u pacjentów, którzy zakończyli leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym także entekawirem, opisywano ostre nasilenie zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4). W badaniach obejmujących osoby przednio nie leczone analogami nukleozydów, u 6% chorych otrzymujących entekawir i 10% otrzymujących lamivudynę stwierdzono zwiększenie aktywności ALT w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia (przekraczające ponad 10-krotnie górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość odniesienia [minimalna wartość początkowa lub ostatnia oznaczona w czasie leczenia]). U pacjentów wcześniej nie leczonych analogami nukleozydów, otrzymujących entekawir, mediana czasu wystąpienia zwiększenia aktywności ALT to 23-24 tygodnie. W 86% (24/28) przypadków zwiększenie aktywności ALT dotyczyło pacjentów bez HBeAg. W badaniach obejmujących chorych z opornością na lamivudynę zwiększenie aktywności ALT po zakończeniu leczenia obserwowano u 11% otrzymujących entekawir i u żadnego otrzymującego lamivudynę. Jednak obserwacja po zakończeniu leczenia dotyczyła tylko ograniczonej liczby pacjentów. W badaniach klinicznych leczenie entekawirem przerywano, jeśli uzyskano określoną wcześniej odpowiedź. Jeśli terapia zostanie przerwana niezależnie od uzyskanej odpowiedzi, to częstość występowania zwiększenia aktywności ALT po zakończeniu leczenia może być wyższa. Doświadczenia z udziałem pacjentów równocześnie zakażonych HIV: profil bezpieczeństwa entekawiru określony na podstawie obserwacji ograniczonej liczby pacjentów zakażonych HIV i HBV, otrzymujących HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy* – wysoce aktywne leczenie przeciwwirusowe) zawierające lamivudynę, był podobny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów zakażonych jedynie HBV. Płec i wiek: nie stwierdza się istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa entekawiru w zależności od płci ($\approx$ 25% kobiet w badaniach klinicznych) i wieku ($\approx$ 5% pacjentów powyżej 65 roku życia). Niewyrównana mąrkoska wątroba: u pacjentów z niewyrównaną mąrkoską wątrobą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z tym narządem była wyższa niż u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby. Stwierdzono to na podstawie ograniczonej obserwacji 45 pacjentów z nasileniem objawów niewydolności wątroby ≥ 7 punktów w skali Child-Pugh w momencie rozpoczęcia leczenia entekawirem. Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu: w czasie stosowania entekawiru po wprowadzeniu do obrotu, oprócz działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych, stwierdzono występowanie: reakcji anafakoidalnych, wysypki, łysienia (dla wszystkich częstość nieznana).

Kategoria dostępności: lek wydany na zastrzeżoną receptę lekarską. **Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanych przez Komisję Europejską:** BARACLUDE 0,5 mg tabletki powlekane (EU/1/06/343/003), blistry po 30 tabletek. BARACLUDE 1,0 mg tabletki powlekane (EU/1/06/343/004), blistry po 30 tabletek. BARACLUDE 0,05 mg/ml roztwór doustny (EU/1/06/343/005) butelka 210 ml i łyżka miarowa.

Podmiot Odpowiedzialny: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Wielka Brytania.

DATA PRZYGOTOWANIA: sierpień 2009

Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.



Bristol-Myers Squibb

Baraclude® jest zastrzeżonym znakiem handlowym firmy Bristol-Myers Squibb Company i jej oddziałów. ©2008 Bristol-Myers Squibb. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Data przygotowania: październik 2009. ent09m021

Baraclude®: latami pomaga uchronić się przed rozwojem oporności

5 lat obserwacji, pacjenci uprzednio nieleczeni analogami nukleoz(t)ydowymi¹⁻³



Wybierz Baraclude® dla chorych z przewlekłym WZW B, wcześniej nieleczonych lekami z grupy analogów nukleoz(t)ydowych (AN)⁴

Skuteczna supresja wirusa i wysoka bariera genetyczna leku chronią pacjentów przed rozwojem oporności w długim okresie^{1,5-}

Niewykrywalny poziom wirerii* zaobserwowano u 91% pacjentów[†] HBeAg dodatnich leczonych przez okres 192 tygodni, którzy nie byli wcześniej leczeni analogami nukleoz(t)ydowymi,** (n=108)⁶

Ponowny wzrost wirerii^{††} z powodu rozwoju oporności genotypowej na Baraclude® wystąpił u <1% pacjentów nieleczonych wcześniej lekami[‡] z grupy AN^{§§} w kohorcie^{##} obserwowanej do 5 lat¹⁻³

*Liczba kopii HBV DNA mierzona przy użyciu testu Roche COBAS Amplicor® PCR (LLOQ=300 kopii/ml). **Pacjenci, którzy kontynuowali leczenie w ramach otwartego badania 901 początkowo otrzymali leczenie połączone 1 mg Baraclude® oraz 100 mg lamiwudyny na dobę. Następnie zmieniono protokół badania i pacjenci kontynuowali leczenie wyłącznie preparatem Baraclude® w dawce 1 mg. [†]Grupa chorych uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi, która otrzymywała Baraclude® przez 192. tygodnie liczyła 108 pacjentów. Pacjenci początkowo leczeni byli w badaniu 022 (HBeAg - dodatni), i w przypadku osiągnięcia odpowiedzi wirusologicznej (brak eliminacji antygenu HBeAg - do 96. tygodnia, a którzy uzyskali obniżenie HBV DNA poniżej 0,7MEq/ ml metodą bDNA) zostali włączeni do otwartego badania 901. Pomiędzy przejściem z badania 022 do badania 901 miała miejsce 35-dniowa przerwa w leczeniu. ^{††}Odpowiedź wirusologiczna określona, jako obniżenie wirerii $\geq 1 \log_{10}$ metodą PCR w stosunku do wartości wyjściowych. [‡]Liczone, jako skumulowane prawdopodobieństwo w trakcie 240. tygodni terapii. ^{§§}Wszyscy pacjenci z wykrywalnym poziomem wirusa HBV DNA ≥ 300 kopii/ml w tygodniach 48, 96, 144, 192 240 lub na zakończeniu leczenia byli badani w kierunku rozwoju lekooporności. ^{‡‡}Po 96. tygodniach miała miejsce zmiana dawkowania leku. Dalsze informacje dostępne są w skróconej charakterystyce leku. ^{##}Grupa pacjentów uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi otrzymująca Baraclude® liczyła 663, 278, 149, 120 i 108 pacjentów odpowiednio w tygodniach 48, 96, 144, 192 i 240 początkowo leczonych w badaniu 022 (HBeAg -dodatni) i w badaniu 027 (HBeAg - ujemni), którzy następnie zostali włączeni do będącego kontynuacją otwartego badania 901.



Bristol-Myers Squibb

Informacja o leku na odwrocie strony



Baraclude®
(entecavir) 0,5 mg/1 mg
tablets

Silna ochrona przed rozwojem oporności
u chorych wcześniej nieleczonych
lekami z grupy AN.