

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita  
Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola fiha 0.5 mg entecavir (bħala monoidrat).

Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita  
Kull pillola fiha 1 mg entecavir (bħala monoidrat).

Eċċipjenti b'effett magħruf  
Kull pillola ta' 0.5 mg miksija b'rita fiha 120.5 mg ta' lactose.  
Kull pillola ta' 1 mg miksija b'rita fiha 241 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita  
Pillola ta' lewn abjad għal abjad fl-isfar f' għamla triangolari b'"BMS" imnaqqxa fuq naħa u "1611" fuq in-naħa l-oħra.

Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita  
Pillola ta' lewn roża f' għamla triangolari b'"BMS" imnaqqxa fuq naħa u "1612" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Baraclude huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni kronika bil-virus ta' l-epatite B (HBV) (ara sezzjoni 5.1) f'adulti bi:

- mard stabbli tal-fwied u b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli kostantament għoljin ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u b'evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibroži.
- mard tal-fwied mhux stabbli (ara sezzjoni 4.4)

Kemm għall-mard tal-fwied stabbli kif ukoll għal dak mhux stabbli, din l-indikazzjoni hija bbażata fuq tagħrif minn provi kliniċi fuq pazjenti *nucleoside naïve* li għandhom infezzjoni bl-HBV, kemm pożittivi għal HBeAg kif ukoll negattivi għal HBeAg. Fir-rigward ta' pazjenti b'epatite B refrattarja għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Baraclude huwa indikat ukoll għall-kura ta' infezzjoni HBV kronika f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu nucleoside qabel, li għandhom minn sentejn sa < 18-il sena b'mard tal-fwied kumpensat, li għandhom evidenza ta' replikazzjoni virali attiva u livelli ALT fis-serum għoljin, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni u/jew fibroži moderata sa severa. Fir-rigward tad-deċiżjoni li tinbeda kura f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fil-manigment ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B.

### Požoloġija

#### *Mard tal-fwied stabbli*

*Pazjenti nucleoside-naive:* id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg darba kuljum, ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

*Pazjenti refrattarji għal lamivudine* (jiġifieri b'evidenza ta' viremja waqt li jkunu fuq lamivudine jew fil-preżenza ta' tibdil ġenetiku għar-reżistenza għal lamivudine [LVDr]) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1): id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 1 mg darba kuljum, li trid tittiehed fuq stonku vojta (iktar min sagħtejn qabel u iktar minn sagħtejn wara l-ikel) (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' mutazzjonijiet ta' LVDr, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien mat-tieni mediċina antivirali (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) għandha tkun kkunsidrata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4).

#### *Mard tal-fwied mhux stabbli*

Id-doża rakkomandata għal pazjenti adulti b'mard tal-fwied mhux stabbli hija 1 mg darba kuljum, li għandha tittiehed fuq stonku vojta (aktar minn sagħtejn qabel u aktar minn sagħtejn wara ikla) (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'epatite B rifrattorji għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

#### *Tul tat-terapija*

L-aħjar tul ta' żmien tat-trattament mhuwiex magħruf. Il-waqfien tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti adulti li huma pożittivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata ta' l-inqas sa 12-il xahar wara li tinkiseb serokonverżjoni ta' HBe (telf ta' HBeAg u DNA ta' HBV bi kxif ta' anti-HBe f'żewġ kampjuni tas-serum li jkunu ttiehdu konsekuttivament u ta' l-inqas 3-6 xhur minn xulxin) jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti adulti li jirriżultaw negattivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata għallinqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja. Bi trattament imtawwal għal iktar min sentejn, hija rakkomandata valutazzjoni mill-ġdid biex jiġi kkonfermat li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' tajba għall-pazjent.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jew b'cirrozi, huwa rakkomandat li l-kura titwaqqaf.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Għal dożagġ xieraq fil-popolazzjoni pedjatrika, hemm disponibbli Baraclude soluzzjoni orali jew Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita.

Id-deċiżjoni biex jiġu kkurati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-ħtiġijiet tal-pazjenti u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar il-kura pedjatrika inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bazi. Il-benefiċċji ta' suppressjoni viroloġika fit-tul b'terapija kontinwata għandhom jitqabblu mar-riskju ta' kura mtawwla, inkluż it-tfaċċar ta' virus reżistenti tal-epatite B.

L-ALT fis-serum għandu jiġi persistentement elevat għal tal-anqas 6 xhur qabel il-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'mard tal-fwied kumpensat minħabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal tal-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'marda negattiva għal HBeAg.

Il-pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 32.6 kg, għandhom jingħataw doża ta' kuljum ta' pillola waħda ta' 0.5 mg jew 10 ml (0.5 mg) tas-soluzzjoni orali ma' jew mingħajr ikel. Is-soluzzjoni orali għandha tintuża għal pazjenti b'piż tal-ġisem inqas minn 32.6 kg.

*Perjodu tat-terapija għal pazjenti pedjatriċi*

Il-perjodu ottimali ta' kura mhuwiex magħruf. Skont il-linji gwida attwali għall-prattika pedjatrika, jista' jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura kif ġej:

- F'pazjenti pedjatriċi pożittivi għal HBeAg, il-kura għandha tingħata għal tal-anqas 12-il xahar wara li tintlaħaq serokonverżjoni HBV DNA u HbeAg li ma setgħetx tkun osservata (telf ta' HbeAg u identifikazzjoni anti-Hbe f'żewġ kampjuni ta' serum konsekuttivi b'tal-anqas 3-6 xhur bejniethom) jew sa serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm telf ta' effikaċja. Il-livelli ta' ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu segwiti b'mod regolari wara li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti pedjatriċi negattivi għal HbeAg, il-kura għandha tingħata sas-serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' telf ta' effikaċja.

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali jew epatiku ma gietx studjata.

*Anzjani:* m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża minħabba l-età. Id-doża trid tiġi aġġustata skont il-funzjoni renali tal-pazjent (ara r-rakkomandazzjonijiet fuq id-doži f'indeboliment renali u f'sezzjoni 5.2).

*Ġeneru u razza:* m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża minħabba raġunijiet ta' ġeneru jew razza.

*Indeboliment tal-kliwi:* il-clearance ta' entecavir tonqos man-nuqqas fil-clearance tal-kreatinina (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti bi clearance tal-kreatinina < 50ml/min, inkluż dawk il-pazjenti fuq emodijalizi jew fuq dializi peritoneali ambulatorja kontinwa (CAPD). Tnaqqis fid-doża ta' kuljum bl-użu ta' Baraclude soluzzjoni orali, kif iddettaljat fit-tabella, hu rakkomandat. Bħala alternattiva, f'każ li s-soluzzjoni orali ma tkunx disponibbli, id-doża tista' tiġi aġġustata billi jiżdied l-intervall bejn id-doži, muri wkoll fit-tabella. Il-modifikazzjonijiet proposti fid-doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, ir-rispons virologiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

<b>Clearance tal-kreatinina (ml/min)</b>	<b>Doża ta' Baraclude *</b>	
	<b>Pazjenti nucleoside-naive</b>	<b>Rifrattorji għal Lamivudine jew mard tal-fwied mhux stabbli</b>
≥ 50	0.5 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum
30 - 49	0.25 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 48 siegħa	0.5 mg darba kuljum
10 - 29	0.15 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 72 siegħa	0.3 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 48 siegħa
< 10 Emodijalizi jew CAPD**	0.05 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 5 – 7t ijiem	0.1 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 72 siegħa

\* għal doži inqas min 0.5 mg ta' Baraclude, soluzzjoni orali hija rakkomandata.

\*\* fi ġranet ta' emodijalizi, aġti entecavir wara emodijalizi.

*Indeboliment tal-fwied:* l-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Baraclude għandu jittiehed mill-halq.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsimi 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

*Indeboliment tal-kliwi:* huwa rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Il-modifikazzjonijiet proposti fid-doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

*Tahrix ta' l-epatite:* tahrix spontanju ta' epatite B kronika huwa relattivament komuni u huwa kkaratterizzat bi żjiediet temporanji fl-ALT fis-serum. Wara li tinbeda t-terapija antivirali, l-ALT fis-serum f'xi pazjenti jista' jiżjed, filwaqt li l-livelli ta' DNA ta' HBV fis-serum jonqsu (ara sezzjoni 4.8). Fost pazjenti ttrattati b'entecavir, it-tahrix waqt it-ttrattament, bhala medja beda 4-5 ġimgħat wara. F'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, dawn iż-żjiediet fl-ALT fis-serum ġeneralment m'humiex akkumpanjati b'żjieda fil-koncentrazzjonijiet tal-bilirubin fis-serum jew b'distabbilizzazzjoni epatika. Pazjenti b'mard tal-fwied avanzat jew b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju ikbar għal distabbilizzazzjoni epatika wara tahrix ta' l-epatite, u għalhekk jeħtieġu jiġu immonitorjati b'attenzjoni waqt it-terapija.

Tahrix akut ta' l-epatite ġie rrapportat ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija għal epatite B (ara sezzjoni 4.2). Tahrix wara t-ttrattament huwa ġeneralment assoċjat ma' żjieda fl-ammont ta' DNA ta' HBV, u jidher li l-maġġoranza tagħhom jillimitaw lilhom infushom. Madankollu ġew irrapportati wkoll, tahrix gravi, inkluż fatalitjiet.

Fost pazjenti li huma *nucleoside naïve* ittrattati b'entecavir, it-tahrix ta' wara t-ttrattament, bhala medja beda 23-24 ġimgħa wara, u hafna minn dan it-tahrix ġie rrapportat f'pazjenti negattivi għal HBsAg (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni epatika trid tiġi mmonitorjata f'intervalli ripetuti b'*follow up* kemm kliniku kif ukoll mil-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija għal epatite B. Jekk ikun applikabbli, jista' jkun hemm ġustifikazzjoni biex it-terapija għall-epatite B tinbeda mill-ġdid.

*Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli:* rata oġhla ta' avvenimenti avversi serji tal-fwied (tkun xi tkun il-kawża) ġiet osservata f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli, b'mod partikolari f'dawk b'marda ta' Child-Turcotte-Pugh (CTP) ta' klassi C, meta mqabbla ma' rati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied stabbli. Barra minn hekk, pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' aċidożi lattika u ta' avvenimenti avversi speċifiċi tal-kliwi bħas-sindromu epatorenali. Għaldaqstant, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, il-parametri kliniċi u tal-laboratorju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara wkoll sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

*Aċidożi lattika u epatomegalija severa bi steatozi:* okkorrenzi ta' aċidożi lattika (mingħajr hypoxaemia), xi kultant fatali, li s-soltu huma assoċjati ma' epatomegalija gravi u ma' stenozi epatika, ġew irrapportati bl-użu ta' *nucleoside analogues*. Minhabba li entecavir huwa *nucleoside analogue*, dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż. Ttrattament b'*nucleoside analogues* irid jitwaqqaf meta jkun hemm livelli ta' aminotransferase li jkunu qed joghlew b'rata mgħaġġla, epatomegalija progressiva jew aċidożi metabolika/lattika ta' etjoloġija mhux magħrufa. Sintomi diġestivi beninnji, bħal dardir, rimettar u uġiġh addominali, jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' aċidożi lattika. Każijiet severi, xi kultant b'riżultati fatali, kienu assoċjati ma' pankreatite, indeboliment tal-fwied/steatozi epatika, indeboliment tal-kliwi u livelli oġhla ta' *lactate* fis-serum. Għandha tingħata attenzjoni kbira meta tkun se ssir riċetta għal *nucleoside analogues* lil kull pazjent (partikolarment għal nisa hoxnin hafna) b'epatomegalija, epatite jew b'fatturi ohra magħrufin li jistgħu jkunu ta' riskju għall-mard tal-fwied. Dawn il-pazjenti jeħtieġu jiġu segwiti bir-reqqa.

Biex jagħmlu differenza bejn elevazzjonijiet f'aminotransferases minhabba rispons għat-trattament u żjidiet potenzjalment relatati ma' acidoži lattika, it-tobba jridu jiżguraw li bidliet fl-ALT huma assoċjati ma' titjib f' *markers* laboratorji oħra ta' l-epatite B kronika.

*Reżistenza u prekawzzjonijiet speċifiċi għall-pazjenti li huma rifrattarji għal lamivudine:* mutazzjonijiet fl-HBV *polymerase* li jirriżultaw f' sostituzzjonijiet li jsarrfu f' reżistenza għal lamivudine jistgħu iwasslu għall-feġġa sussegwenti ta' sostituzzjonijiet sekondarji, inklużi dawk assoċjati ma' reżistenza assoċjata ma' entecavir (ETVr). F'percentwal żgħir ta' pazjenti refrattarji għal lamivudine, sostituzzjonijiet ETVr f' residwi rtT184, rtS202 jew rtM250 kienu preżenti fil-linja bażi. Pazjenti b'HBV reżistenti għal lamivudine, huma f'riskju oġġla li jiżviluppaw reżistenza sussegwenti għal kura b'entecavir milli pazjenti mingħajr reżistenza għal lamivudine. Il-probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza ġenotipika ġdida għal entecavir wara 1, 2, 3, 4 u 5 snin ta' kura fi studji dwar pazjenti li kienu refrattarji għal lamivudine kienet ta' 6%, 15%, 36%, 47% u 51%, rispettivament. Ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti fil-popolazzjoni li hi refrattarja għal lamivudine, u għandu jsir ittestjar adattat dwar ir-reżistenza. F'pazjenti b'rispons viroloġiku li jkun inqas mill-aħjar wiehed wara 24 ġimgħa ta' kura b'entecavir, għandu jiġi kkunsidrat tibdil tal-kura (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Meta tinbeda terapija f'pazjenti bi storja medika dokumentata ta' HBV reżistenti għal lamivudine, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien ma' medicina antivirali sekondarja (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) għandha tkun ikkunsidrata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir.

HBV reżistenti għal lamivudine pre-eżistenti hija assoċjata ma' żieda fir-riskju għal reżistenza għal entecavir sussegwenti minkejja l-grad tal-marda tal-fwied; f'pazjenti b'marda tal-fwied mhux stabbli, il-*breakthrough* viroloġiku jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet klinikament serji tal-marda prinċipali tal-fwied. Għaldaqstant, f'pazjenti li għandhom kemm mard tal-fwied mhux stabbli kif ukoll HBV reżistenti għal lamivudine, l-użu ta' entecavir flimkien mat-tieni medicina anti-virali (li ma tikkondividix il-reżistenza inkroċjata ma' jew lamivudine jew entecavir) għandu jitqies bħala preferibbli għal monoterapija b'entecavir.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Kienet osservata rata aktar baxxa ta' rispons viroloġiku (HBV DNA <50 IU/ml) f'pazjenti pedjatriċi b'HBV DNA  $\geq 8.0 \log_{10}$  IU/ml fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1). Entecavir għandu jintuża f'dawn il-pazjenti biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tifel/tifla (eż. reżistenza). Peress li xi pazjenti pedjatriċi jistgħu jehtieġu ġestjoni fit-tul jew anki tul il-ħajja tal-epatite B attiva kronika, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-impatt ta' entecavir fuq għażliet ta' kura futuri.

*Riċevituri ta' trapjant tal-fwied:* il-funzjoni tal-kliwi trid tiġi evalwata b'attenzjoni kbira qabel u waqt it-terapija b'entecavir f'riċevituri ta' trapjant tal-fwied li jkunu qed jirċievu cyclosporine jew tacrolimus (ara sezzjoni 5.2).

*Infezzjoni fl-istess ħin bil-epatite Ċ jew D:* m'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta' entecavir f'pazjenti infettati fl-istess ħin bil-virus ta' l-epatite Ċ jew D.

*Pazjenti infettati bil-virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV)/HBV li ma jkunux jingħataw kura antiretrovirali fl-istess ħin:* entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati bil-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jiehdu kura effettiva fl-istess ħin kontra l-HIV. Ġie osservat li tfaċċat reżistenza ta' l-HIV meta entecavir intuża għall-kura ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B f'pazjenti b'infezzjoni ta' l-HIV li ma kinux qegħdin jingħataw kura antiretrovirali effettiva ħafna (HAART) (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, m'għandhiex tintuża kura b'entecavir għal pazjenti infettati fl-istess ħin bil-HIV/HBV li ma jkunux qegħdin jingħataw HAART (Terapija Antiretrovirali Attiva Ħafna). Entecavir ma ġiex studjat bħala kura għal infezzjoni bil-HIV u mhux irrakkomandat biex jintuża għalhekk.

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkunu qed jinghataw terapija antiretrovirali fl-istess hin:* entecavir ġie studjat fi 68 adult b'infazzjoni fl-istess hin ta' l-HIV/HBV li kienu qegħdin jinghataw reġim HAART li kien fih lamivudine (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta' entecavir f'pazjenti li rriżultaw negattivi għal HBeAg li huma infettati wkoll bl-HIV. Hemm ftit tagħrif fuq pazjenti li huma infettati wkoll bl-HIV li għandhom ammont baxx ta' ċelloli CD4 (< 200 ċelloli/mm<sup>3</sup>).

*Ġenerali:* il-pazjenti jridu jiġu avżati li ma nġhatat l-ebda prova li t-terapija b'entecavir tnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV u għalhekk xorta waħda għandhom jittieħdu l-prekawzjonijiet meħtieġa.

*Lactose:* dan il-prodott mediċinali fih 120.5 mg ta' lactose f'kull doża ta' kuljum ta' 0.5 mg jew 241 mg ta' lactose f'kull 1 mg ta' doża ta' kuljum.

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' *Lapp lactase* jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina. Hemm soluzzjoni orali għal dawn l-individwi, Baraclude mingħajr lactose.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Minhabba li entecavir jiġi eliminat l-aktar mill-kliewi (ara sezzjoni 5.2), l-għoti tal-prodott ma' mediċinali oħra li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu għal sekrezzjoni tubulari attiva jista' jgħolli l-koncentrazzjoni fis-serum ta' wiehed mill-prodotti mediċinali. Barra lamivudine, adefovir dipivoxil u tenofovir disoproxil fumarate, l-effetti ta' l-għoti ta' entecavir ma' prodotti mediċinali oħra li johorġu mill-kliewi jew ma' xi prodotti li jaffettwaw il-funzjoni renali ma' ġewx evalwati. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti negattivi meta entecavir jittieħed flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn.

Ma giet osservata ebda interazzjoni farmakokinetika bejn entecavir u lamivudine, adefovir jew tenofovir.

Entecavir m'huwiex sottostrat, inducer jew impeditur ta' enzimi ta' cytochrome P450 (CYP450) (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk interazzjonijiet bejn id-drogi b'CYP450 bħala medjatur, mhux probabbli li jseħħu b'entecavir.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

*Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal:* minhabba li r-riskji potenzjali għall-iżvilupp tal-fetu mhumiex magħrufa, nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv.

*Tqala:* m'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' entecavir waqt it-tqala. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3) b'dozi għoljin. Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nisa. Baraclude m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' entecavir fuq it-trasmissjoni ta' HBV mingħand l-omm għat-tarbija tagħha li tkun għadha kif twieldet. Għalhekk għandhom jintużaw interventi xierqa biex it-tarbija li tkun għadha kif twieldet ma tihux l-HBV.

*Treddiġh:* mhux magħruf jekk entecavir jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider fil-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' entecavir fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Baraclude.

*Fertilità:* studji tossikoloġiċi fl-animali li nġhataw entecavir ma wrew ebda evidenza ta' fertilità indebolita (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament, gheja u nghan mhux f'waqtu huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistghu jfixklu l-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji klinici f'pazjenti li kellhom mard tal-fwied stabbli, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kull gravità, li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà ta' relazzjoni ma' entecavir kienu l-uġigh ta' ras (9%), gheja (6%), sturdament (4%) u dardir (3%). Aggravamenti tal-epatite waqt u wara it-twaqqif tat-terapija b'entecavir ġew irrappurtati wkoll (ara sezzjonijiet 4.4 u ċ. *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*).

##### b. Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq u fuq erba' studji klinici fejn 1,720 pazjent b'infezzjoni kronika tal-epatite B u mard tal-fwied stabbli irċiew trattament *double blind* b'entecavir (n= 862), jew lamivudine (n= 858) sa 107 ġimgħat (ara sezzjoni 5.1). F'dawn l-istudji, il-profil tas-sigurtà li jinkludu anormalitajiet tal-laboratorju kienu komparabbli għal 0.5 mg ta' entecavir kuljum (679 pazjent *nucleoside-naive* ta' HBeAg pożittiv jew negattiv, ittrattati għal medjan ta' 53 ġimgħa), 1 mg ta' entecavir kuljum (183 pazjent refrattorju b'lamivudine ittrattati għal medjan ta' 69 ġimgħa) u lamivudine.

Reazzjonijiet avversi meqjusin li ta' l-inqas jistghu jkunu relatati ma' entecavir huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika ta' l-organi. Il-frekwenza hija ddefinita bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom.

<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	rari: reazzjoni anafilattojdi
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	komuni: insomnja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	komuni: uġigh ta' ras, sturdament u hedla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	komuni: rimettar, dijarea, tqallih, dispepsja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	komuni: livelli oġhla ta' transaminases
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	mhux komuni: raxx, alopeċja
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	komuni: gheja

Każijiet ta' aċidożi lattika ġew irrappurtati, marbuta ta' spiss ma' distabbilizzazzjoni tal-fwied, kundizzjonijiet mediċi serji oħra jew espożizzjonijiet għal mediċini (ara sezzjoni 4.4).

Trattament itwal minn 48 ġimgħa: kontinwazzjoni ta' trattament b'entecavir għal tul medju ta' 96 ġimgħa ma wrietx sinjali ġodda dwar is-sigurtà tiegħu.



### ċ. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi selettivi

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju: fi studji kliniċi b'pazjenti li qatt ma kienu kkurati fil-passat b'nukleoside, 5% kellhom livelli għoljin ta' ALT ta' > 3 darbiet tal-linja bażi, u < 1% kellhom livelli ta' ALT għoli ta' > darbtejn tal-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali ta' > darbtejn tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u ta' > darbtejn tal-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl sehhew f' < 1 % tal-pazjenti, livelli ta' amylase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 2% , livelli ta' lipase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 11% u plejtlits ta' < 50,000/mm<sup>3</sup> f' < 1%.

Fi studji kliniċi b'pazjenti refrattorji b'lamivudin, 4% kellhom livelli oghla ta' ALT > 3 darbiet tal-linja bażi u < 1% kellhom livelli oghla ta' ALT ta' > darbtejn il-linja bażi b'bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN u ta' > darbtejn tal-livell tal-linja bażi. Livelli ta' amylase ta' > 3 darbiet tal-livell fil-linja bażi sehhew fi 2% tal-pazjenti, livelli ta' lipase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 18% u plejtlits ta' < 50,000/mm<sup>3</sup> f' < 1%.

Taħrix waqt it-trattament: fi studji fuq pazjenti *nucleoside naïve*, sehhew żjiediet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament b' > 10 darbiet il-ULN u > darbtejn iktar il-linja bażi f' pazjenti ttrattati b'entecavir meta mqabbla ma' 4% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine. Fi studji fuq pazjenti refrattarji għal lamivudine, sehhew żjiediet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet l-ULN u > darbtejn il-linja bażi fi 2% tal-pazjenti trattati b'entecavir meta mqabbla ma' 11% tal-pazjenti trattati b'lamivudine. Fost il-pazjenti ttrattati b'entecavir, iż-żjiediet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament feġġew wara medja ta' 4-5 ġimghat mill-bidu tat-trattament, u ġeneralment dawn irriżolvew ruħhom meta komplew it-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta'  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  fil-*viral load* li ppreċediet jew li ħabtet maż-żjieda fl-ALT. Monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni tal-fwied huwa rrakkomandat waqt it-trattament.

Taħrix wara li jitwaqqaf it-trattament: ġie rrapportat taħrix akut ta' epatite f' pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-virus ta' l-epatite B, inkluż terapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4). Fi studji f' pazjenti li huma *nucleoside naïve*, 6% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u 10% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine urew żjiediet fl-ALT (> 10 darbiet l-ULN u > darbtejn ir-referenza [il-minimu tal-linja bażi jew l-aħħar kejl fl-aħħar tad-dożi]) waqt *follow-up* ta' wara t-trattament. Fost pazjenti ttrattati b'entecavir li huma *nucleoside naïve*, żjiediet fl-ALT feġġew 23-24 ġimgha wara li waqqfu t-trattament, u 86% (24/28) taż-żjiediet fl-ALT sehhew f' pazjenti negattivi għal HBeAg. Fi studji f' pazjenti refrattarji għal lamivudine, b'numru limitat ta' pazjenti li kienu qegħdin jiġu osservati, 11% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u ebda pazjenti ttrattat b'lamivudine ma żviluppaw żjiediet fl-ALT waqt *follow-up* li sar wara t-trattament.

Fil-provi kliniċi, it-trattament b'entecavir twaqqaf jekk il-pazjenti laħqu effett pożittiv speċifikat minn qabel. Jekk it-trattament jitwaqqaf mingħajr ma jingħata kas ta' dan l-effett pożittiv, ir-rata tal-*flares* ta' ALT ta' wara t-trattament tista' tkun ikbar.

### d. Popolazzjoni Pedjatrika

Is-sigurtà ta' entecavir f' pazjenti pedjatriċi minn sentejn sa < 18-il sena hija bbażata fuq żewġ provi kliniċi f' individwi b' infezzjoni HBV kronika; prova farmakokinetika ta' Fażi 2 (studju 028) u prova ta' Fażi 3 (studju 189) waħda. Dawn il-provi jipprovdu esperjenza f' 195 individwu li qatt ma ħadu l-kura qabel b' nucleoside pożittiv għal HBeAg ikkurat b' entecavir għal perjodu medju ta' 99 ġimgha. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f' individwi pedjatriċi li rċevew kura b' entecavir kienu konsistenti ma' dawk osservati fi provi kliniċi ta' entecavir fl-adulti (ara a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà u sezzjoni 5.1) bl-eċċezzjoni li ġejja f' pazjenti pedjatriċi:

- reazzjonijiet avversi komuni ħafna: newtrogenija.

#### e. Popolazzjonijiet speċjali oħra

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli: il-profil tas-sigurezza ta' entecavir f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli ġie evalwat fi studju komparattiv open-label li fih il-pazjenti ntaġġlu b'mod każwali, li fih, pazjenti rċivew kura b'entecavir 1 mg/kuljum (n=102) jew adefovir dipivoxil 10 mg/kuljum (n = 89) (studju 048). Fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi li hemm referenza għalihom fis-sezzjoni b. *Lista f'ghamla ta' tabella ta' reazzjonijiet avversi*, ġiet osservata reazzjoni avversa addizzjonali waħda [tnaqqs tal-bikarbonat fid-demm (2%)] f'pazjenti kkurati b'entecavir sa ġimgħa 48. Ir-rata kumulattiva ta' mwiet waqt l-istudju kienet ta' 23% (23/102), u b'mod ġenerali, il-kawżi tal-mewt kienu relatati mal-fwied, kif mistenni f'din il-popolazzjoni. Ir-rata kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' karċinoma epatoċellulari (HCC) kienet ta' 12% (12/102). B'mod ġenerali, avvenimenti avversi serji kienu relatati mal-fwied, bi frekwenza kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' 69%. Pazjenti b'punteġġ għoli tas-CTP fil-linja bażi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-test tal-laboratorju: sa ġimgħa 48, fost il-pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli li nġhataw entecavir, l-ebda pazjent ma kellu żidiet fl-ALT kemm > 10 darbjet il-ULN u > darbtejn il-linja bażi, u 1% tal-pazjenti kellhom żidiet fl-ALT > darbtejn il-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali > darbtejn il-ULN u > darbtejn il-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl seħħew fi 30% tal-pazjenti, livelli ta' lipase > 3 darbjet il-linja bażi f'10% u plejtlits < 50,000/mm<sup>3</sup> f'20%.

Esperjenza f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV: il-profil tas-sigurtà ta' entecavir f'numru limitat ta' pazjenti infettati bl-HIV/HBV li kienu fuq lamivudine bħala parti mit-terapija HAART (terapija antiretrovirali attiva hafna), kien simili għall-profil tas-sigurtà ta' daww infettati bl-HBV biss (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru/età: ma kienx hemm differenza apparenti fil-profil tas-sigurtà ta' entecavir fir-rigward tal-ġeneru (≈25% tan-nisa fil-provi kliniċi) jew età (≈5% tal-pazjenti > 65 sena).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V\*.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva ta' entecavir irrapportata f'pazjenti. Pazjenti b'saħħithom li rċevew sa 20 mg/jum sa 14-il ġurnata, u doži waħdiet sa 40 mg, ma kellhomx reazzjonijiet avversi mhux mistennija. Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità u għandu jingħata trattament t'appoġġ bħas-soltu, skont il-bżonn.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, nucleoside u nucleotide reverse transcriptase inhibitors  
Kodiċi ATC: J05AF10

**Mekkanizmu ta' azzjoni:** entecavir, analogue ta' guanosine nucleoside b'attività kontra polymerase tal-HBV, huwa fosforilat b'mod effiċjenti mal-forma attiva ta' triphosphat (TP), li għandha half-life ta' 15-il siegħa. Billi jikkompeti mas-sottostrat naturali deoxyguanosine TP, entecavir TP jaħdem billi ixejjen it-tlett attivitajiet tal-polymerase virali: (1) priming ta' polymerase ta' HBV, (2) traskrizzjoni bil-maqlub ta' l-istrand negattiv tad-DNA mill-messaġġier pregenomiku RNA, u (3) sintesi ta' l-istrand pożittiv tad-DNA tal-HBV. Il-K<sub>i</sub> ta' entecavir-TP għal polymerase tad-DNA ta' HBV huwa

0.0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP ifixkel polymerases tad-DNA  $\alpha$ ,  $\beta$  u  $\delta$  fiċ-ċelloli b'valuri ta'  $K_i$  ta' 18 sa 40  $\mu\text{M}$ . Barra minn hekk, doża qawwija ta' entecavir ma kellha l-ebda effett negattiv fuq il-polymerase ta'  $\gamma$  jew is-sintesi tad-DNA fil-mitochondrion f'ċelloli HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Attività antivirali:** entecavir impedixxa s-sintesi ta' DNA ta' HBV (tnaqqis ta' 50%,  $EC_{50}$ ) f'konċentrazzjoni ta' 0.004  $\mu\text{M}$  f'ċelloli HepG2 umani transinfettati b'HBV wild-type. Il-valur medju ta'  $EC_{50}$  għal entecavir kontra LVDr HBV (rtL180M u rtM204V) kien ta' 0.026  $\mu\text{M}$  (medda ta' 0.010-0.059  $\mu\text{M}$ ). Virusijiet rikombinanti li kien fihom sostituzzjonijiet rezistenti għal adefovir jew f'rtN236T jew f'rtA181V baqghu suxxetibbli għal kollox għal entecavir.

Analizi ta' l-attività inibitorja ta' entecavir kontra gruppi ta' viruses HIV-1 iżolati minn pazjenti u minn kulturi fil-laboratorju li jużaw varjetà ta' ċelloli u kundizzjonijiet ta' assaġġi taw valuri  $EC_{50}$  li varjaw minn 0.026 sa  $> 10 \mu\text{M}$ ; il-valuri  $EC_{50}$  l-baxxi ġew osservati meta ntużaw livelli mnaqqsa tal-virus fl-assaġġ. F'kultura ta' ċelloli, entecavir magħżul għax kellu sostituzzjoni ta' M184I f'konċentrazzjonijiet mikromolari, ġiet ikkonfermata pressjoni inibitorja f'konċentrazzjonijiet għolja ta' entecavir. Varjanti ta' l-HIV li kien fihom is-sostituzzjoni ta' M184V tilfu s-suxxettibilità għal entecavir (ara sezzjoni 4.4).

F'assaġġi ta' kombinazzjoni ta' HBV f'kultura ta' ċelloli, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenefovir u zidovudine ma kienux antagonistiċi għall-attività ta' entecavir kontra HBV fuq medda wiesgħa ta' konċentrazzjonijiet. F'assaġġi antivirali ta' l-HIV, entecavir f'konċentrazzjonijiet mikromolari ma kienx antagonistiku għall-attività kontra l-HIV f'kultura ta' ċelloli ta' dawn is-sitt NRTI jew emtricitabine.

**Reżistenza f'kultura ta' ċelloli:** fir-rigward ta' HBV *wild-type*, virusijiet LVDr li fihom sostituzzjonijiet ta' rtM204V u rtL180M fir-*reverse transcriptase* juru suxxettibilità ta' 8 darbiet inqas għal entecavir. L-inkorporazzjoni ta' aċidu amminiku addizzjonali ETVr tbiddel l-rtT184, rtS202 jew l-rtM250 tnaqqas is-suxxettibilità għal entecavir f'kultura ta' ċelloli. Is-sostituzzjonijiet osservati fl-iżolati kliniċi (rtT184A, C, F, G, I, L, M jew S; rtS202 C, G jew I; u/jew rtM250I, L jew V) komplew inaqqsu s-suxxettibilità għal entecavir bejn 16 u 741 darba relattiv għall-virus *wild-type*. Rarez reżistenti għal lamivudine li jospitaw rtL180M u rtM204V flimkien mas-sostituzzjoni rtA181C ta' aċidu amminiku wrew tnaqqis ta' bejn 16 u 122 darba fis-suxxettibilità fenotipika għal entecavir. Is-sostituzzjonijiet ETVr fir-residwi rtT184, rtS202 u rtM250 wehidhom għandhom biss effett modest fuq is-suxxettibilità għal entecavir, u ma ġewx osservati fin-nuqqas ta' sostituzzjonijiet LVDr f'aktar minn 1000 pazjent studjati. Ir-reżistenza hija medjata minn irbit anqas ta' l-inibitur mar-*reverse transcriptase* HBV mibdul, u l-HBV reżistenti juri kapaċità anqas li jimmultiplika f'kultura ta' ċelloli.

**Esperjenza klinika:** it-turiya tal-benefiċċju hija bbażata fuq istoloġija, viroloġija, bijokimika u effetti seroloġiċi wara 48 ġimgħa ta' trattament fi provi kliniċi attivi kkontrollati ta' 1,633 adult b'epatite B kronika, b'evidenza ta' replikazzjoni virali u mard tal-fwied stabbli. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir ġew evalwati wkoll fi prova klinika kkontrollata b'mod attiv ta' 191 pazjent infettati b'HBV b'mard tal-fwied mhux stabbli u fi prova klinika ta' 68 pazjent ko-infettati b'HBV u b'HIV.

Fl-istudji f'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, it-titjib istoloġiku ġie definit b'ħala tnaqqis ta'  $\geq 2$  punti f'*Knodell necro-inflammatory score* mil-linja bażi mingħajr ma' l-*Knodell fibrosis score* imur għall-aġħar. Effetti fuq pazjenti b'linja bażi ta' 4 fuq il-*Knodell Fibrosis Score* (ċirrozi) kienu komparabbli mal-effett totali fuq il-miżuri kollha ta' l-effikaċja totali (il-pazjenti kollha kellhom mard tal-fwied stabbli). Linji bażi għoljin ta' *Knodell necro-inflammatory scores* ( $> 10$ ) ġew assoċjati ma' titjib ikbar fl-istoloġija f'pazjenti li huma *nucleoside naïve*. Livelli ta' ALT ta' linja bażi ta'  $\geq$  darbtejn l-ULN u DNA ta' HBV ta' linja bażi  $\leq 9.0 \log_{10}$  kopji/ml kienu t-tnejn li huma assoċjati ma' rati oghla ta' titjib viroloġiku (Ġimgħa 48 DNA ta' HBV  $< 400$  kopja/ml) f'pazjenti li huma *nucleoside naïve* u pożittivi għal HBeAg. Mingħajr ma nġhata kas tal-karatteristiċi tal-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew reazzjonijiet istoloġiċi u viroloġiċi pożittivi għat-trattament.

Esperjenza f'pazjenti li huma nucleoside naïve b'mard tal-fwied stabbli:

Ir-riżultati wara 48 ġimgħa ta' studji magħmulin b'mod każwali, *double blind* li jqabblu entecavir (ETV) ma' lamivudine (LVD) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg (022) u f'pazjenti negattivi għal HBeAg (027) jidhru fit-tabella.

	Nucleoside Naive			
	Pożittivi għal HBeAg (studju 022)		Negattivi għal HBeAg (studju 027)	
	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Titijib istoloġiku <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
<i>Ishak fibrosis score</i> aħjar	39%	35%	36%	38%
<i>Ishak fibrosis score</i> aghar	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Tnaqqis fil-viral load (log <sub>10</sub> kopji/ml) <sup>c</sup>	-6.86*	-5.39	-5.04*	-4.53
DNA ta' HBV ma jistax jiġi osservat (< 300 kopja/ml skont PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Normalizzazzjoni ta' l-ALT (≤ 1 x ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Sirokonversjoni ta' HBeAg	21%	18%		

\*valur p vs lamivudine < 0.05

<sup>a</sup> pazjenti b'istoloġija ta' linja bażi li tista' tiġi evalwata (Knodell Necroinflammatory Score ta' linja bażi ≥ 2)

<sup>b</sup> punt aħhari primarju

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/ml)

Esperjenza f'pazjenti li huma refrattarji għal lamivudine b'mard tal-fwied stabbli:

Fi studju b'mod każwali, *double blind* f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u refrattorji għal lamivudine (026), b'85% tal-pazjenti jipprezentaw mutazzjonijiet ta' LVDr fil-linja bażi, pazjenti li rċewew lamivudine malli dahlu fl-istudju jew qalbu għal 1 mg ta' entecavir darba kuljum, mingħajr *washout* u mingħajr perijodu ta' *overlap* (n= 141), jew komplew b'100 mg ta' lamivudine darba kuljum (n= 145). Ir-riżultati wara 48 ġimgħa jidhru fit-tabella.

	Rifrattorji għal Lamivudine	
	Pożittivi għal HBeAg (studju 026)	
	ETV 1.0 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Titijib istoloġiku <sup>b</sup>	55%*	28%
<i>Ishak fibrosis score</i> aħjar	34%*	16%
<i>Ishak fibrosis score</i> aghar	11%	26%
n	141	145
Tnaqqis fil-viral load (log <sub>10</sub> kopji/ml) <sup>c</sup>	-5.11*	-0.48
DNA ta' HBV ma jistax jiġi osservat (< 300 kopja/ml skont PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Normalizzazzjoni ta' l-ALT (≤ 1 x ULN)	61%*	15%
Sirokonversjoni ta' HBeAg	8%	3%

\*valur p vs lamivudine < 0.05

<sup>a</sup> pazjenti b'istoloġija ta' linja bażi li tista' tiġi evalwata (Knodell Necroinflammatory Score ta' linja bażi ≥ 2)

<sup>b</sup> punt aħhari primarju.

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/ml)

### Riżultati wara 48 ġimgħa ta' trattament:

It-trattament twaqqaf meta ntlahqu l-kriterji għall-effett li kienu speċifikati minn qabel jew fit-48 ġimgħa jew waqt it-tieni sena tat-trattament. Il-kriterji kienu tnaqqis tal-virus HBV (DNA ta' HBV < 0.7 MEq/ml minn bDNA) u tnaqqis fl-HBeAg (f'pazjenti pożittivi għall-HBeAg) jew ALT < 1.25 drabi l-ULN (f'pazjenti negattivi għall-HBeAg). Pazjenti b'rispons pożittiv ġew segwiti għal 24 ġimgħa oħra bla trattament. Pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għar-rispons viroloġiku iżda mhux il-kriterji għar-rispons seroloġiku jew bijokimiku komplew bit-trattament *blinded*. Pazjenti li ma kellhomx rispons viroloġiku ġew offruti trattament alternattiv.

### *Nucleoside-naive:*

Pożittivi għal HBeAg (studju 022): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 354) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 80% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR, 87% għal normalizzazzjoni ta' ALT, 31% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (5% għal tnaqqis ta' HBsAg). Għal lamivudine (n= 355), ir-rati kienu 39% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR, 79% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT, 26% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (3% għal tnaqqis ta' HBsAg).

Fl-aħħar tad-dożi, fost pazjenti li komplew it-trattament b'entecavir għal aktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 81% mill-243 pazjent ttrattat b'entecavir u 39% mill-164 pazjent ttrattat b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni fl-ALT ( $\leq 1 \times$  ULN) seħhet f'79% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'68% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine.

Negattivi għal HBeAg (studju 027): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 325) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 94% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR u 89% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT meta mqabbel ma' 77% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR u 84% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT f'pazjenti ttrattati b'lamivudine (n= 313).

Għal 26 pazjent li ġew ittrattati b'entecavir u 28 pazjent li ġew ittrattati għal iktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 96% ta' dawk il-pazjenti ittrattati b'entecavir u 64% ta' dawk il-pazjenti ttrattati b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR fl-aħħar tad-dożi. In-normalizzazzjoni ta' l-ALT ( $\leq 1 \times$  ULN) instabet f'27% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'21% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine fl-aħħar tad-dożi.

Għal pazjenti li ssodisfaw il-kriterji li ġew definiti fi protokoll, it-titjib kompli matul il-*follow-up* ta' 24 ġimgħa wara t-trattament f'75% (83/111) tal-pazjenti li rrispondew għal entecavir kontra 73% (68/93) għal dawk li rrispondew għal lamivudine fi studju 022 u 46% (131/286) ta' dawk li rrispondew għal entecavir meta mqabbel ma' 31% (79/253) għal pazjenti li rrispondew għal lamivudine fi studju 027. Wara 48 ġimgħa ta' *follow-up* wara t-trattament, numru sustanzjali ta' pazjenti negattivi għal HBeAg irkadew.

Riżultati tal-bijopsija tal-fwied: minn studji importanti hafna fuq 57 pazjent *nucleoside-naive* 022 (pożittivi għall-HBeAg) u 027 (negattiv għall-HBeAg) li ħadu sehem fi studju *rollover* fit-tul, li kienu evalwati bl-istoloġija tal-fwied fit-tul. Id-dożaġġ ta' entecavir kien ta' 0.5 mg kuljum fl-istudji importanti hafna (medja tal-espożizzjoni ta' 85 ġimgħa) u 1 mg kuljum fl-istudju *rollover* (medja tal-espożizzjoni ta' 177 ġimgħa), u 51 pazjent fl-istudju *rollover* inizjalment ukoll irċivew lamivudine (medjan ta' tul ta' żmien ta' 29 ġimgħa). Minn dawn il-pazjenti, 55/57 (96%) kellhom titjib istoloġiku kif definit qabel (ara hawn fuq), u 50/57 (88%) kellhom tnaqqis ta'  $\geq 1$  punt fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak. Għal pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi tal-fibrozi ta' Ishak ta'  $\geq 2$ , 25/43 (58%) kellhom tnaqqis ta'  $\geq 2$  punti. L-għaxar (10/10) pazjenti kollha b'fibrozi avanzata jew ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' 4, 5 jew 6) kellhom tnaqqis ta'  $\geq 1$  punt (it-tnaqqis medjan mil-linja bażi kien ta' 1.5 punti). Fil-hin tal-bijopsija għal żmien fit-tul, il-pazjenti kellhom DNA tal-HBV ta' < 300 kopji/ml u 49/57 (86%) kellhom ALT tas-serum ta'  $\leq$  darba ULN. Is-57 pazjenti kollha baqgħu pożittivi għal HBsAg.

### *Rifrattorji għal Lamivudine:*

Pożittivi għal HBeAg (studju 026): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 141) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 30% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR, 85% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT u 17% għal sirokonversjoni ta' l-HBeAg.

Għas-77 pazjent li komplew it-trattament b'entecavir għal iktar min 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 40% tal-pazjenti kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni ta' l-ALT ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) instabet f'81% tal-pazjenti fl-aħħar tad-dożi.

#### *Età/generu:*

Ma tfaċċat l-ebda differenza fl-effikaċja ta' entecavir fuq il-bażi tal-generu ( $\approx 25\%$  tan-nisa fi provi kliniċi) jew età ( $\approx 5\%$  tal-pazjenti > 65 sena).

#### *Studju ta' Segwitu fit-Tul*

Studju 080 kien studju randomizzat, ta' osservazzjoni, open-label ta' Fażi 4 biex jivvaluta r-riskji fit-tul ta' trattament b'entecavir (ETV, n=6,216) jew trattament ieħor ta' standard ta' kura ta' nukleosid (aċidu) għall-HBV (mhux ETV) (n=6,162) sa 10 snin f'individwi b'infazzjoni tal-HBV kronika (CHB). L-avvenimenti tal-eżitu kliniku prinċipali vvalutati f'dan l-istudju kienu b'mod ġenerali neoplażmi malinni (avveniment kompost ta' neoplażmi malinni ta' HCC u mhux HCC), progressjoni tal-marda HBV relatata mal-fwied, neoplażmi malinni mhux HCC, HCC, u mwiet, inkluż imwiet relatati mal-fwied. F'dan l-istudju, ETV ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' neoplażmi malinni meta mqabbel mal-użu ta' mhux ETV, kif ivvalutat minn jew il-punt tat-tmiem tal-kompost tan-neoplażmi malinni globali (ETV n=331, mhux ETV n=337; HR=0.93 [0.8-1.1]), jew il-punt tat-tmiem individwali ta' neoplażmu malinn mhux HCC (ETV n=95, mhux ETV n=81; HR=1.1 [0.82-1.5]). L-avvenimenti rrapportati għal progressjoni tal-marda tal-HBV relatata mal-fwied u HCC kienu komparabbli kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV. It-tumur malinn irrapportat bl-aktar mod komuni kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV kien HCC segwit minn tumuri malinni gastrointestinali.

#### *Gruppi speċjali*

*Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli:* fi studju 048, 191 pazjent b'infazzjoni HBV kronika pożittiva jew negattiva tal-HBeAg u b'evidenza ta' distabbilizzazzjoni epatika, definita bħala punteġġ CTP ta' 7 jew oġhla, ingħataw entecavir 1 mg darba kuljum jew adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum. Il-pazjenti kienu jew qatt ma ħadu kura għal HBV jew kienu ġew ikkurati qabel (eskluzja kura minn qabel b'entecavir, adefovir dipivoxil, jew tenofovir disoproxil fumarate). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom punteġġ CTP medju ta' 8.59 u 26% tal-pazjenti kellhom CTP klassi Ċ. Il-punteġġ tal-Mudell għall-Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmiem (MELD - Model for End Stage Liver Disease) kien 16.23. L-HBV DNA medju fis-serum skont PCR kien  $7.83 \log_{10}$  kopji/ml u l-ALT medju tas-serum kien 100 U/l; 54% tal-pazjenti kienu HBeAg pożittivi, u 35% tal-pazjenti kellhom sostituzzjonijiet tal-LVDr fil-linja bażi. Entecavir kien superjuri għal adefovir dipivoxil fil-punt primarju tat-tmiem tal-effikaċja tal-bidla medja mil-linja bażi fid-DNA tal-HBV fis-serum skont PCR f'ġimgħa 24. Ir-rizultati għall-punti tat-tmiem tal-istudju magħżulin f'ġimgħat 24 u 48 huma murija fit-tabella.

	Ġimgħa 24		Ġimgħa 48	
	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Proporzjon ma setax jiġi osservat (< 300 kopja/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Bidla medja mil-linja bażi (log <sub>10</sub> kopji/ml) <sup>c</sup>	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Punteġġ CTP stabbli jew imtejjeb <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
Punteġġ MELD Bidla medja mil-linja bażi <sup>c,e</sup>	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Telf ta' HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizzazzjoni ta': <sup>f</sup>				
ALT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina (≥1 X LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Ħin protrombin (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Assaġġ Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopja/ml).

<sup>b</sup> NC=F (ma rnexxilux jasal sat-tmiem=nuqqas ta' suċċess, dan ifisser li waqfien mill-kura qabel il-ġimgħa tal-analiżi, inklużi raġunijiet bhal mewt, nuqqas ta' effikaċja, episodju avvers, nuqqas ta' konformità/loss-to-follow-up, huma meqjusin bhala nuqqas ta' suċċess (eż., DNA tal-HBV ≥ 300 kopja/ml)

<sup>c</sup> NC=M (ma rnexxilhomx jaslu sat-tmiem=mhux maghduda)

<sup>d</sup> Definit bhala zieda jew ebda bidla mil-linja bażi fl-iskor CTP.

<sup>e</sup> Punteġġ MELD medju tal-linja bażi kien 17.1 għal ETV u 15.3 għal adefovir dipivoxil.

<sup>f</sup> Denominatur huwa pazjenti b'valuri anormali fil-linja bażi.

\* p<0.05

ULN=limitu ta' fuq tan-normal, LLN=limitu ta' isfel tan-normal.

Il-hin għall-bidu ta' HCC jew mewt (skont liema seħħ l-ewwel) kien komparabbli fiż-żewġ gruppi ta' kura; ir-rati kumulattivi ta' mwiet waqt l-istudju kienu 23% (23/102) u 33% (29/89) għal pazjenti kkurati b'entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament, u r-rati kumulattivi waqt l-istudju ta' HCC kienu 12% (12/102) u 20% (18/89) għal entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament.

Għal pazjenti b'sostituzzjonijiet ta' LVDr fil-linja bażi, il-perċentwal ta' pazjenti b'HBV DNA < 300 kopja/ml kien 44% għal entecavir u 20% għal adefovir f'ġimgħa 24, u 50% għal entecavir u 17% għal adefovir f'ġimgħa 48.

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkun qed jingħataw HAART fl-istess hin:* fl-istudju 038 kien hemm 67 pazjent pożittiv għal HBeAg u pazjent wiehed negattiv għal HBeAg li kienu infettati wkoll bl-HIV. Il-pazjenti kellhom HIV stabbli u kkontrollata (HIV RNA < 400 kopji/ml) b'rikorrenza tal-viremja ta' l-HBV fuq reġimen b'lamivudine bħala parti mit-terapija HAART. Ir-reġimen ta' HAART ma nkludewx emtricitabine jew tenofovir disoproxil fumarate. Fil-linja bażi, pazjenti ttrattati b'entecavir kellhom terapija preċedenti b'lamivudine għal medja ta' 4.8 snin u ammont medju ta' CD4 ta' 494 ċelloli/mm<sup>3</sup> (b'5 pazjenti biss li kellhom ammont ta' CD4 < 200 ċellola/mm<sup>3</sup>). Il-pazjenti komplew il-programm tagħhom ta' lamivudine u ġew assenjati biex iżidu jew 1 mg ta' entecavir darba kuljum (n= 51) jew placebo (n= 17) għal 24 ġimgħa u dan tkompla b'24 ġimgħa oħra fejn kollha rċevew entecavir. Fl-24 ġimgħa, it-tnaqqis fil-viral load ta' l-HBV kien ferm ogħla b'entecavir (-3.65 meta mqabbel ma' żjieda ta' 0.11 log<sub>10</sub> kopji/ml). Għal pazjenti li oriġinarjament ġew assenjati għal trattament b'entecavir, it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV wara 48 ġimgħa kien -4.20 log<sub>10</sub> kopji/ml, normalizzazzjoni ta' l-ALT seħħet f'37% tal-pazjenti b'ALT ta' linja bażi anormali u ħadd minnhom ma' lahaq sirokonservjoni ta' HBeAg.

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li ma jkunux qed jingħataw HAART fl-istess hin:* entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jirċievu fl-istess hin kura effettiva kontra l-HIV. Ġie rrapportat tnaqqis fl-HIV RNA f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li kienu qegħdin jingħataw monotterapija b'entecavir mingħajr HAART. F'xi każijiet, kienet osservata għażla tal-varjant ta' l-HIV M184V, u dan għandu implikazzjonijiet għall-għażla tar-reġimen ta' HAART li l-pazjent jista' jiehu fil-futur. Għalhekk, entecavir m'għandux jintuża f'dawn iċ-ċirkustanzi minhabba l-potenzjal għall-iżvilupp ta' rezistenza ta' l-HIV (ara sezzjoni 4.4).

*Riċevituri tat-trapjant tal-fwied:* is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir 1 mg darba kuljum ġew evalwati fi studju single-arm ta' 65 pazjent li rċevew trapjant tal-fwied minhabba kumplikazzjonijiet ta' infezzjoni ta' HBV kronika u kellhom HBV DNA <172 IU/ml (madwar 1000 kopja/ml) meta sar it-trapjant . Il-popolazzjoni tal-istudju kienu 82% irġiel, 39% Kawkasi, u 37% Asjatiċi, b'età medja ta' 49 sena; 89% tal-pazjenti kellhom il-marda negattiva għal HBeAg meta sar it-trapjant. Mill-61 pazjent li kienu evalwabbli għall-effikaċja (irċevew entecavir għal tal-anqas 1 xahar), 60 irċevew ukoll epatite B immuni globulina (HBIG) bħala parti mill-kors tal-profilassi ta' wara t-trapjant. Minn dawn is-60 pazjent, 49 irċevew aktar minn 6 xhur ta' terapija ta' HBIG. Fil-Ġimgħa 72 ta' wara t-trapjant, l-ebda wiehed mill-55 każ osservat ma kellu rikorrenza viroloġika tal-HBV [definita bħala HBA DNA ≥50 IU ml (madwar 300 kopja/ml)] u ma kien hemm l-ebda rikorrenza viroloġika rrapportata meta sar l-iċċensurar tas-6 pazjenti l-oħra. Il-61 pazjenti kollha ma kellhomx HBsAg wara t-trapjant, u 2 minn dawn tal-aħħar saru HBsAg pożittivi minkejja l-fatt li żammew HBV DNA (<6 IU/ml) li ma dehrinx. Il-frekwenza u n-natura tal-effetti mhux mixtieqa f'dan l-istudju kienu konsistenti ma' dawk li kienu mistennija f'pazjenti li kienu rċevew trapjant tal-fwied u l-profil tas-sigurtà magħrufa ta' entecavir.

*Popolazzjoni pedjatrika:* Studju 189 huwa studju fuq l-effikaċja u s-sigurtà ta' entecavir fost 180 tfal u adolxxenti li qatt ma ħadu l-kura qabel b'nucleoside minn sentejn sa < 18-il sena b'infezzjoni tal-epatite B kronika pożittiva għal HBeAg, mard tal-fwied kumpensat, u ALT għoli. Il-pazjenti kienu randomizzati (2:1) biex jirċievu kura blinded b'entecavir 0.015 mg/kg sa 0.5 mg/jum (N = 120) jew placebo (N = 60). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-grupp ta' età (sentejn sa 6 snin; > 6 sa 12-il sena; u > 12 sa < 18-il sena). Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-mard HBV kienu komparabbli bejn iż-żewġ fergħat ta' kura u fil-koorti kollha. Fil-livell tal-istudju, l-HBV DNA medju kien 8.1 log<sub>10</sub> IU/ml u l-ALT medju kien 103 U/l fost il-popolazzjoni tal-istudju. Ir-riżultati għall-punti ta' tmiem ta' effikaċja ewlenin fil-Ġimgħa 48 u fil-Ġimgħa 96 huma pprezentati fit-tabella t'hawn taħt.



	Entecavir		Placebo*
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL u serokonverżjoni <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>	49.2%	64.2%	3.3%
serokonverżjoni <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	36.7%	10.0%
normalizzazzjoni <sup>a</sup> ALT	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>			
Linja Bażi HBV DNA < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)
Linja Bażi HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (ma mxxilux itemm l-istudju=falliment)

\* Pazjenti randomizzati għall-placebo li ma kellhomx serokonverżjoni HBe- sa Ġimgha 48 qalbu għal entecavir b'tikketta mikxufa għat-tieni sena tal-istudju; għalhekk id-data ta' paragon randomizzata hija disponibbli biss f'Ġimgha 48.

Il-valutazzjoni tar-reżistenza pedjatrika hija bbażata fuq data minn pazjenti pedjatriki li qatt ma hadu kura b'nucleoside qabel b'infekzjoni HBV kronika b'HBeAg-pożittiv f'żewġ provi kliniċi (028 u 189) Iż-żewġ provi jipprovdu data ta' reżistenza f'183 pazjent ikkurat u mmonitorjat fis-Sena 1 u 180 pazjent ikkurat u mmonitorjat fis-Sena 2. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi twettqu għall-pazjenti kollha b'kampjuni disponibbli li kellhom avvanz viroloġiku f'Ġimgha 96 jew HBV DNA ≥ 50 IU/ml f'Ġimgha 48 jew 96. Matul is-Sena 2 instabet reżistenza ġenotopika għal ETV f'2 pazjenti (1.1% probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza f'Sena 2).

**Reżistenza klinika fl-Adulti:** il-pazjenti fil-provi kliniċi inizjalment ittrattati b'entecavir 0.5 mg (nucleoside-naive) jew 1.0 mg (lamivudine-rifrattorji) u b'kejl tal-PCR HBV DNA waqt it-terapija f'Ġimgha 24 jew wara ġew immonitorjati għar-reżistenza.

Sa Ġimgha 240 fi studji dwar pazjenti li qatt ma hadu nukleoside, evidenza ġenotipika ta' sostituzzjonijiet ETVr f'rtT184, rtS202, jew rtM250 kienet identifikati fi 3 pazjenti kkurati b'entecavir, u 2 minnhom kellhom *breakthrough* viroloġiku (ara t-tabella). Dawn is-sostituzzjonijiet kienu osservati biss fil-preżenza ta' sostituzzjonijiet LVDr (rtM204V u rtL180M).

Reżistenza Ġenotipika Ġdida għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti li Qatt ma Ħadu Nukleoside					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 <sup>a</sup>	Sena 4 <sup>a</sup>	Sena 5 <sup>a</sup>
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għal-reżistenza <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pazjenti f'sena speċifika b':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	1	1	1	0	0
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġika <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Probabbiltà kumuluttiva ta':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġika <sup>d</sup>	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

<sup>a</sup> Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' doża ta' 1 mg ta' entecavir għal 147 minn 149 pazjent f'Sena 3 u fil-pazjenti kollha fi Snin 4 u 5 u ta' terapija kkombinata ta' entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 20 ġimgha għal 130 minn 149 pazjenti f'Sena 3 u għal ġimgha waħda għal 1 minn 121 pazjent f'Sena 4 fi studju *rollover*.

<sup>b</sup> Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

<sup>c</sup> Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

<sup>d</sup> Żieda ta'  $\geq 1 \log_{10}$  fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmien tal- *windowed time point*.

Sostituzzjonijiet ETVr (flimkien mas-sostituzzjonijiet LVDr rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) ġew osservati fil-linja bażika f'izolati minn 10/187 (5%) pazjenti rifrattorji għal lamivudine ttrattati b'entecavir u mmonitorjati għar-reżistenza, li juri li t-ttrattament preċedenti b'lamivudine jista' jagħżel dawn is-sostituzzjonijiet tar-reżistenza u li dawn jistgħu jeżistu bi frekwenza baxxa qabel it-ttrattament b'entecavir. Sa Ġimgha 240, 3 mill-10 pazjenti esperjenzaw *breakthrough* viroloġiku (żieda ta'  $\geq 1 \log_{10}$  'il fuq min-nadir). Ir-reżistenza għal entecavir li titfaċċa fl-istudji fuq pazjenti rifrattorji għal lamivudine sa Ġimgha 240 hija pprezentata fil-qosor f'din it-tabella.

Reżistenza Ġenotipika għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti Refrattarji għal Lamivudine					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 <sup>a</sup>	Sena 4 <sup>a</sup>	Sena 5 <sup>a</sup>
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għal reżistenza <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pazjenti f'sena speċifika b':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	11	12	16	6	2
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Probabbiltà kumulattiva ta':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku <sup>d</sup>	1.1% <sup>e</sup>	10.7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41.3% <sup>e</sup>	43.6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' terapija kkombinata b'entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 13-il ġimgha għal 48 minn 80 pazjent f'Sena 3, medjan ta' 38 ġimgha għal 10 minn 52 pazjent f'Sena 4, u għal 16-il ġimgha għal 1 minn 33 pazjent f'Sena 5 fi studju *rollover*.

<sup>b</sup> Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

<sup>c</sup> Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

<sup>d</sup> Żieda ta'  $\geq 1 \log_{10}$  fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmiem tal-*windowed time point*.

<sup>e</sup> ETVr li ssehh fi kwalunkwe sena; *breakthrough* viroloġiku f'sena speċifika.

Fost il-pazjenti refrattarji għal lamivudine b'DNA tal-HBV fil-linja bażi ta'  $< 10^7 \log_{10}$  kopji/ml, 64% (9/14) kisbu DNA tal-HBV ta'  $< 300$  kopji/ml f'Ġimgha 48. Dawn l-14-il pazjent kellhom rata iktar baxxa ta' reżistenza għal entecavir ġenotipiku (probabbiltà kumulattiva ta' 18.8% sa 5 snin ta' *follow-up*) milli fil-popolazzjoni totali tal-istudju (ara t-tabella). Flimkien ma' dan, pazjenti refrattarji għal lamivudine li kisbu DNA tal-HBV ta'  $< 10^4 \log_{10}$  kopji/ml minn PCR f'Ġimgha 24, kellhom rata ta' reżistenza iktar baxxa minn f'dawk li ma kisbuhix (probabbiltà kumulattiva wara 5 sena ta' 17.6% [n=50] kontra 60.5% [n=135], rispettivament).

*Analizi integrata tal-Istudji Kliniċi ta' Fazijiet 2 u 3:* F'analizi integrata wara l-approvazzjoni tad-dejta dwar ir-reżistenza għal entecavir minn 17-il studju kliniku ta' Fazijiet 2 u 3, instabet sostituzzjoni rtA181C emergenti assoċjata mar-reżistenza għal entecavir f'5 minn 1461 individwi waqt it-trattament b'entecavir. Din is-sostituzzjoni nstabet biss fil-preżenza tas-sostituzzjonijiet rtL180M u rtM204V assoċjati mar-reżistenza għal lamivudine.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

*Assorbiment:* entecavir jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jsehhu bejn 0.5-1.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ma ġietx stabbilita. Fuq il-bażi ta' l-eskrezzjoni urinarja ta' droga mhux mibdula, il-bijodisponibilità ġiet stmata li minn ta' l-inqas hi 70%. Hemm żjieda proporzjonata mad-doża f' $C_{mas}$  u l-valuri ta' l-AUC wara numru ta' doži li jvarjaw minn 0.1-1 mg. Konċentrazzjoni fissa tintlaħaq bejn 6-10 t'ijiem wara doża waħda kuljum għal bejn wiehed u iehor id-doppju.  $C_{mas}$  u  $C_{min}$  f'konċentrazzjoni fissa huma 4.2 u 0.3 ng/ml, rispettivament, għal doża ta' 0.5 mg, u 8.2 u 0.5 ng/ml, rispettivament għal 1 mg. Il-pillola u s-soluzjoni orali huma bijoekwivalenti f'suġġetti b'saħħithom; għalhekk iż-żewġ forom jistgħu jissostitwixxu lil xulxin.

Għoti ta' 0.5 mg ta' entecavir ma' ikla standard b'hafna xaħam (945 kcal, 54.6 g ta' xaħam) jew ikla hafifa (379 kcal, 8.2 g xaħam) irriżulta f'dewmien minimu fl-assorbiment (1-1.5 sigħat bl-ikel vs 0.75 sigħat saġma), u tnaqqis f' $C_{mas}$  ta' 44-46%, u tnaqqis f'AUC ta' 18-20%. Is- $C_{mas}$  il-baxx u l-AUC meta jittiehdu ma' l-ikel mhumiex ikkunsidrati ta' relevanza klinika f'pazjenti li huma *nucleoside naïve* imma jistgħu jaffettwaw l-effikaċja f'pazjenti refrattarji għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

*Distribuzzjoni:* il-volum stmat tad-distribuzzjoni ta' entecavir huwa iżjed mill-volum totali ta' ilma fil-gisem. Ir-rabta ta' entecavir mal-proteini fis-serum uman *in vitro* huwa ta' madwar 13%.

*Bijotrasformazzjoni:* entecavir mhuwiex sottostrat, inibitur jew *inducer* tas-sistema ta' enzimi CYP450. Wara l-ghoti ta' <sup>14</sup>C-entecavir, l-ebda metaboliti ta' ossidazzjoni jew ta' aċetilizzazzjoni u ammonti żgħar ta' metaboliti tat-tieni fażi ma ġew osservati.

*Eliminazzjoni:* entecavir huwa eliminat b'mod predominanti mill-kliewi b'irkupru tad-droga mhux mibdula mill-awrina f'konċentrazzjoni fissa ta' madwar 75% tad-doża. Il-*clearance* tal-kliewi huwa indipendenti mid-doża u jvarja bejn 360-471 ml/min; dan jissuġġerixxi li entecavir jintrema fl-urina kemm minn filtrazzjoni glomerulari kif ukoll minn sekrezzjoni netta tubulari. Wara li jilhqu l-ogħla livelli, il-konċentrazzjonijiet ta' entecavir fil-plażma jitbaxxew b'mod bi-esponenzjali b'*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali ta' ≈ 128-149 sigħat. L-indiċi ta' l-akkumulazzjoni tad-droga osservat kien ≈ darbtejn dak ta' b'doża waħda kuljum; dan jissuġġerixxi *half-life* ta' l-akkumulazzjoni effettiva ta' bejn wieħed u iehor, 24 siegħa.

*Indeboliment tal-fwied:* il-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment moderat jew gravi tal-fwied kienu simili għal ta' dawg f'pazjenti b'funzjoni normali.

*Indeboliment tal-kliewi:* il-*clearance* ta' entecavir skont il-*clearance* tal-kreatinina. Perijodu ta' 4 sigħat ta' emodijalizi neħħa ≈ 13% tad-doża, u 0.3% tneħħew b'CAPD. Il-farmakokinetika ta' entecavir wara doża waħda ta' 1 mg f'pazjenti mingħajr infezzjoni kronika ta' l-epatite B jidhru fit-tabella:

	<b>Clearance tal-Kreatinina ta' Linja Bazi (ml/min)</b>					
	<b>Normali</b> > 80 (n = 6)	<b>Hafif</b> > 50; ≤ 80 (n = 6)	<b>Moderat</b> 30-50 (n = 6)	<b>Sever</b> 20- < 30 (n = 6)	<b>Sever</b> <b>Immaniġġjat</b> <b>b'Emodijalizi</b> (n = 6)	<b>Sever</b> <b>Immaniġġj</b> <b>at b'CAPD</b> (n = 4)
C <sub>mas</sub> (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 <sub>(0-T)</sub> (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)	Mhux applikabbli	Mhux applikabbli
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)

*Wara trapjant tal-fwied:* 9 pazjenti li kellhom bżonn trapjant tal-fwied minhabba HBV u kienu fuq doża stabbli ta' cyclosporine A jew tacrolimus, kellhom bżonn ta' doża ta' entecavir id-doppju jekk kellhom mard tal fwied milli kieku ma kellhomx (ara sezzjoni 4.4).

*Ġeneru:* l-AUC kien 14% oghla fin-nisa meta mqabbel ma' dak ta' l-irġiel, minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u fil-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-*clearance* tal-kreatinina u l-piż tal-gisem ma kien hemm ebda differenza fid-doża bejn nisa u rġiel.

*Anzjani:* l-effett ta' l-età fuq il-farmakokinetika ta' entecavir ġie evalwat billi suġġetti anzjani ta' età bejn 65-83 (età medja ta' 69 fin-nisa, 74 fl-irġiel) tqabblu ma' suġġetti li għadhom żgħar fl-età, jiġifieri ta' bejn 20-40 sena (età medja ta' 29 fin-nisa, 25 fl-irġiel). L-AUC kien 29% oghla fl-anzjani milli fis-suġġetti li għadhom żgħar, l-iktar minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u l-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-*clearance* tal-kreatinina u l-piż tal-gisem, is-suġġetti anzjani kellhom

AUC 12.5% oghla minn suġġetti żgħar. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kopriet pazjenti ta' età bejn 16-75 sena ma wrietx li l-età għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' entecavir.

*Razza:* l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wrietx li r-razza għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' entecavir. Madankollu l-konkluzjonijiet jistgħu jsiru biss għall-gruppi Asjatiċi u Kawkażi għax kien hemm ftit wisq suġġetti fil-kategoriji l-oħra.

*Popolazzjoni pedjatrika:* il-farmakokinetika fi stat fiss ta' entecavir giet evalwata (studju 028) f'24 individwu pedjatriku pożittiv għal HBeAg li qatt ma ħadu nucleoside qabel minn sentejn sa <18-il sena b'mard tal-fwied kumpensat. L-espożizzjoni għal entecavir fost individwi li jirċievu doži darba kuljum ta' entecavir 0.015 mg/kg sa doża massima ta' 0.5 mg kienet simili għall-espożizzjoni miksuba f'pazjenti adulti li jirċievu doži darba kuljum ta' 0.5 mg. Is-Cmax, l-AUC (0-24), u s-Cmin għal dawn l-individwi kienu 6.31 ng/ml, 18.33 ng h/ml, u 0.28 ng/ml, rispettivament.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi b'doži ripetuti fuq il-klieb, giet osservata infjammazzjoni perivaskulari riversibbli fis-sistema nervuża ċentrali, li għaliha, doži bla effett ikkorrispondew għal doži ta' 19 u 10 darbiet dawk fl-umani (f'0.5 u 1 mg rispettivament). Dan l-effett ma deherx fi studji b'doži ripetuti fi speċi oħra, inklużi xadini li nġhataw entecavir kuljum għal sena b'doži  $\geq 100$  darbata dawk fl-umani.

Fi studji riproduttivi tossikoloġiċi, li fihom l-animali nġhataw entecavir għal mhux iktar minn 4 ġimgħat, ma kien hemm ebda sinjali ta' nuqqas ta' fertilità fil-firien irġiel jew nisa wara doži għoljin. Bidliet testikolari (deġenerazzjoni tubulari seminiferuża) kienu evidenti fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta f'animali li jgerrmu u klieb b'doži  $\geq 26$  darbata dawk fl-umani. Ebda tibdil testikolari ma kien evidenti fi studju ta' sena fix-xadini.

F'firien u fniek tqal li nġhataw entecavir, il-livelli ta' bla effett għall-embrijotossicità u għat-tossicità materna jikkorrispondu għal doži  $\geq 21$  darbata dawk fl-umani. Fil-firien, ġew osservati tossicità materna, tossicità embrijo-fetali (riassorbimenti), piż inqas tal-ġisem tal-fetu, malformazzjonijiet fid-denb u vertebri, ossifikazzjoni imnaqsa (vertebri, sternbrae u flangi) u vertebra tal-ġenbejn u kustilji addizzjonali wara doži qawwija. Fil-fniek, tossicità embrijo-fetali (assorbiment mill-ġdid), ossifikazzjoni imnaqsa (*hyoid*), u incidenza ikbar tat-13-il kustilja ġew osservati b'doži qawwija. Fi studji fuq il-firien eżattament wara t-twelid tagħhom, ma ġew osservati ebda effetti ta' dannu fil-frieħ. Fi studju separat fejn entecavir inġhata b'doża ta' 10 mg/kg lil firien tqal u li kienu qed iredgħu, entecavir instab kemm fil-fetu kif ukoll fil-ħalib tal-omm. Fil-firien ta' età żgħira mogħtija entecavir minn 4 ijiem sa 80 jum wara t-twelid, ġie osservat rispons moderatament imnaqqas għal hasda akustika matul il-perjodu ta' rkupru (110-114-il jum wara t-twelid) iżda mhux matul il-perjodu ta' dożaġġ f'valuri AUC  $\geq 92$  darbata dawk fil-bnedmin fuq doża ta' 0.5 mg jew doża pedjatrika ekwivalenti. Minħabba l-marġini tal-espożizzjoni, din is-sejba hija meqjusa ta' sinifikat kliniku mhux probabbli.

L-ebda evidenza ta' ġenotossicità ma giet osservata f'*Ames microbial mutagenicity assay*, *cell gene mutation cell assay* tal-mammiferi u *transformation assay* b'ċelloli embrijoniċi ta' ħamsters tas-Sirja. Studju tal-mikronukleju u studju tat-tiswija tad-DNA fil-firien kienu negattivi ukoll. Entecavir kien klastoġeniku għal kulturi tal-limfoċiti umani f'koncentrazzjonijiet sostanzjalment oghla minn dawk li ntlahqu klinikament.

Studji ta' sentejn fuq il-karċinogenicità: fi ġrieden irġiel, ġew osservati żjiddiet fl-incidenza ta' tumuri tal-pulmun b'doži ta'  $\geq 4$  u  $\geq$  darbtejn dawk fl-umani b'doża ta' 0.5 mg u 1 mg rispettivament. Qabel l-iżvilupp ta' tumuri kien hemm proliferazzjoni tal-pneumoċiti fil-pulmun li ma gietx osservata fil-firien, fil-klieb jew fix-xadini, u dan jindika li dan l-avveniment prinċipali fl-iżvilupp ta' tumur fil-pulmun osservat fil-ġrieden probabbli huwa speċifiku għall-ispeċi. Incidenzi oghla ta' tumuri oħra inklużi glijomi tal-moħħ f'firien nisa u rġiel, karċinomi tal-fwied fi ġrieden irġiel, tumuri vaskulari beninj fi ġrieden nisa u adenoma u karċinomi tal-fwied f'firien nisa, dehru biss b'doži qawwija matul ħajjithom. Madankollu l-livelli ta' bla effett ma setgħux jiġu stabbiliti b'mod preċiż. Il-possibbiltà li

jsir tbassir minn dawn is-sejbiet fuq l-umani ghadha mhiex maghrufa. Għad-*data* klinika, ara sezzjoni 5.1.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Qalba tal-pillola:

Crospovidone

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Cellulose, Microcrystalline

Povidone

Kisja tal-pillola:

Titanium dioxide

Hypromellose

Macrogol 400

Polysorbate 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita

Qalba tal-pillola:

Crospovidone

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Cellulose, Microcrystalline

Povidone

Kisja tal-pillola:

Titanium dioxide

Hypromellose

Macrogol 400

Iron oxide red

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

*Folji:*

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-kartuna oriġinali.

*Flixkun:*

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kull kartuna fiha jew:

- 30 x 1 pillola miksija b'rita; 3 folji ta' 10 x 1 pillola miksija b'rita, kull waħda f'folji ta' doża waħda, mtaqqbin ta' Alu/Alu, jew
- 90 x 1 pillola miksija b'rita; 9 folji ta' 10 x 1 pillola miksija b'rita, kull waħda f'folji ta' doża waħda, mtaqqbin ta' Alu/Alu.

Flixxun ta' *high-density polyethylene* (HDPE) b'għeluq tal-polypropylene magħmul apposta biex it-tfal ma jkunux jistgħu jifthuh, li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

*Pakkett tal-folji:* EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

*Pakkett tal-flixxun:* EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita

*Pakkett tal-folji:* EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

*Pakkett tal-flixxun:* EU/1/06/343/002

## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Ġunju 2006

Data ta' l-aħħar tiġdid: 26 Ġunju 2011

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Baraclude 0.05 mg/ml soluzzjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml tas-soluzzjoni orali fih 0.05 mg entecavir (bħala monoidrat).

Eċċipjenti b'effett magħruf

380 mg maltitol/ml

1.5 mg methylhydroxybenzoate/ml

0.18 mg propylhydroxybenzoate/ml

0.3 mg sodium/ml

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal isfar ċar

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Baraclude huwa indikat għat-ttrattament ta' infezzjoni kronika bil-virus ta' l-epatite B (HBV) (ara sezzjoni 5.1) f'adulti bi:

- mard stabbli tal-fwied u b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli kostantament għoljin ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u b'evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi.
- mard tal-fwied mhux stabbli (ara sezzjoni 4.4).

Kemm għall-mard tal-fwied stabbli kif ukoll għal dak mhux stabbli, din l-indikazzjoni hija bbażata fuq tagħrif minn provi kliniċi fuq pazjenti *nucleoside naïve* li għandhom infezzjoni bl-HBV, kemm pożittivi għal HBeAg kif ukoll negattivi għal HbeAg. Fir-rigward ta' pazjenti b'epatite B refrattarja għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Baraclude huwa indikat ukoll għall--kura ta' infezzjoni HBV kronika f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu nucleoside qabel, li għandhom minn sentejn sa < 18--il sena b'mard tal--fwied kumpensat, li għandhom evidenza ta' replikazzjoni virali attiva u livelli ALT fis--serum għoljin, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni u/jew fibrozi moderata sa severa. Fir--rigward tad--deċiżjoni li tinbeda kura f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fil-manigment ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B.

Huwa rrakkomandat li l-imgħarfa għall-qies tiġi mlaħalha bl-ilma wara kull doża li tiehu.

#### Pożoloġija

*Mard tal-fwied stabbli*



*Pazjenti nucleoside-naive:* id-doża rakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg darba kuljum, ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

*Pazjenti refrattarji għal lamivudine* (jiġifieri b'evidenza ta' viremja waqt li jkunu fuq lamivudine jew fil-preżenza ta' tibdil ġenetiku għar-reżistenza għal lamivudine [LVDr]) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1): id-doża rakkomandata fl--adulti hija ta' 1 mg darba kuljum, li trid tittiehed fuq stonku vojta (iktar min sagħtejn qabel u iktar minn sagħtejn wara l-ikel) (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' mutazzjonijiet ta' LVDr, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien mat-tieni medċina antivirali (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) m'għandhiex tkun kkunsidrata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4).

#### *Mard tal-fwied mhux stabbli*

Id-doża rakkomandata għal pazjenti adulti b'mard tal-fwied mhux stabbli hija 1 mg darba kuljum, li għandha tittiehed fuq stonku vojta (aktar minn sagħtejn qabel u aktar minn sagħtejn wara ikla) (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'epatite B rifrattorji għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

#### *Tul tat-terapija*

L-aħjar tul ta' żmien tat-trattament mhuwiex magħruf. Il-waqfien tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti adulti li huma pożittivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata ta' l-inqas sa 12-il xahar wara li tinkiseb serokonverżjoni ta' HBe (telf ta' HBeAg u DNA ta' HBV bi kxif ta' anti-HBe f'żewġ kampjuni tas-serum li jkunu ttiehdu konsekuttivament u ta' l-inqas 3-6 xhur minn xulxin) jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti adulti li jirriżultaw negattivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata għallinqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja. Bi trattament imtawwal għal iktar min sentejn, hija rakkomandata valutazzjoni mill-ġdid biex jiġi kkonfermat li t-tkomplija tat-terapija magħzula tibqa' tajba għall-pazjent.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jew b'ċirrozi, huwa rakkomandat li l-kura titwaqqaf.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Id--deċiżjoni biex jiġu kkurati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni bir--reqqa tal--htiġijiet tal--pazjenti u b'referenza għal--linji gwida attwali dwar il--kura pedjatrika inkluż il--valur tal--informazzjoni istoloġika fil--linja bażi. Il--benefiċċji ta' suppressjoni viroloġika fit--tul b'terapija kontinwata għandhom jitqabblu mar--riskju ta' kura mtawwla, inkluż it--tfaċċar ta' virus reżistenti tal--epatite B.

L--ALT fis--serum għandu jiġi persistentement elevat għal tal--anqas 6 xhur qabel il--kura ta' pazjenti pedjatriċi b'mard tal--fwied kumpensat minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal tal--inqas 12--il xahar f'pazjenti b'marda negattiva għal HBeAg.

Id--doża rakkomandata ta' darba kuljum f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal--anqas 10 kg hija pprezentata fit--tabella hawn taht. Il--pazjenti jistgħu jiġu dożati mal--ikel jew fuq stonku vojta. Is--soluzzjoni orali għandha tintuża għal pazjenti b'piż tal--ġisem anqas minn 32.6 kg. Il--pazjenti pedjatriċi b'piż tal--ġisem ta' anqas minn 32.6 kg, għandhom jingħataw 10 ml (0.5 mg) tas--soluzzjoni orali jew pillola ta' 0.5 mg darba kuljum.

<b>Dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi li qatt ma hadu nucleoside qabel li għandhom bejn sentejn sa &lt; 18--il sena</b>	
<b>Piż tal--Ġisem<sup>a</sup></b>	<b>Doża ta' Darba Kuljum Rakkomandata ta' Soluzzjoni Orali<sup>b</sup></b>
10.0 -- 14.1 kg	4.0 ml
14.2 -- 15.8 kg	4.5 ml
15.9 -- 17.4 kg	5.0 ml

17.5 -- 19.1 kg	5.5 ml
19.2 -- 20.8 kg	6.0 ml
20.9 -- 22.5 kg	6.5 ml
22.6 -- 24.1 kg	7.0 ml
24.2 -- 25.8 kg	7.5 ml
25.9 -- 27.5 kg	8.0 ml
27.6 -- 29.1 kg	8.5 ml
29.2 -- 30.8 kg	9.0 ml
30.9 -- 32.5 kg	9.5 ml
Tal--anqas 32.6 kg <sup>b</sup>	10.0 ml

<sup>a</sup> Il--piż tal--għisem għandu jiġi aġġustat sal--eqreb 0.1 kg.

<sup>b</sup> It--tfal b'piż tal--għisem ta' mill--anqas 32.6 kg għandhom jirċievu 10.0 ml (0.5 mg) ta' soluzzjoni orali jew pillola ta' 0.5 mg waħda kuljum.

#### *Perjodu tat--terapija għal pazjenti pedjatriċi*

Il--perjodu ottimali ta' kura mhuwiex magħruf. Skont il--linji gwida attwali għall--prattika pedjatrika, jiġi jigi kkunsidrat it--twaqqif tal--kura kif ġej:

- F'pazjenti pedjatriċi pożittivi għal HBeAg, il--kura għandha tingħata għal tal--anqas 12--il xahar wara li tintlaħaq serokonverżjoni HBV DNA u HbeAg mhux rivelabbli (telf ta' HbeAg u identifikazzjoni anti--Hbe f'żewġ kampjuni ta' serum konsekuttivi b'tal--anqas 3--6 xhur bejniethom) jew sa serokonverżjoni tal--HBs jew sakemm ikun hemm telf ta' effikaċja. Il--livelli ta' ALT u HBV DNA fis--serum għandhom jiġu segwiti b'mod regolari wara li titwaqqaf il--kura (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti pedjatriċi negattivi għal HbeAg, il--kura għandha tingħata sas--serokonverżjoni tal--HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' telf ta' effikaċja.

Il--farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali jew epatiku ma ġietx studjata.

*Anzjani:* m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid--doża minhabba l--età. Id--doża trid tiġi aġġustata skont il--funzjoni renali tal--pazjent (ara r--rakkomandazzjonijiet fuq id--doži f'indeboliment renali u f'sezzjoni 5.2).

*Ġeneru u razza:* m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid--doża minhabba raġunijiet ta' ġeneru jew razza.

*Indeboliment tal--kliwi:* il--clearance ta' entecavir tonqos man--nuqqas fil--clearance tal--kreatinina (ara sezzjoni 5.2). Huwa rakkomandat aġġustament fid--doża għal pazjenti bi clearance tal--kreatinina < 50ml/min, inkluż dawk il--pazjenti fuq emodjalizi jew fuq dializi peritoneali ambulatorja kontinwa (CAPD). Tnaqqis fid--doża ta' kuljum bl--użu ta' Baraclude soluzzjoni orali, kif iddettaljat fit--tabella, hu rakkomandat. Bħala alternattiva, f'każ li s--soluzzjoni orali ma tkunx disponibbli, id--doża tista' tiġi aġġustata billi jiżdied l--intervall bejn id--doži, muri wkoll fit--tabella. Il--modifikazzjonijiet proposti fid--doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata, u s--sigurtà u l--effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, ir--rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill--qrib.

<b>Clearance tal--kreatinina (ml/min)</b>	<b>Doża ta' Baraclude</b>	
	<b>Pazjenti nucleoside-naive</b>	<b>Rifrattorji għal Lamivudine jew mard tal--fwied mhux stabbli</b>
≥ 50	0.5 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum
30 - 49	0.25 mg darba kuljum JEW 0.5 mg kull 48 siegħa	0.5 mg darba kuljum
10 - 29	0.15 mg darba kuljum JEW 0.5 mg kull 72 siegħa	0.3 mg darba kuljum JEW 0.5 mg kull 48 siegħa
< 10 Emodjalizi jew CAPD**	0.05 mg darba kuljum JEW 0.5 mg kull 5 – 7t ijiem	0.1mg darba kuljum JEW 0.5 mg kull 72 siegħa

\*\* fi għranet ta' emodijalizi, aġhti entecavir wara emodijalizi.

*Indeboliment tal-fwied:* l-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Baraclude għandu jittiehed mill-ħalq.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Ipersensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit- taqsima 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

*Indeboliment tal-kliwi:* huwa rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Il-modifikazzjonijiet proposti fid-doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma g'ewx evalwati klinikament. Għalhekk, irrispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

*Taħrix ta' l-epatite:* taħrix spontanju ta' epatite B kronika huwa relattivament komuni u huwa kkaratterizzat bi żjidi temporanji fl-ALT fis-serum. Wara li tinbeda t-terapija antivirali, l-ALT fis-serum f'xi pazjenti jista' jiżjed, filwaqt li l-livelli ta' DNA ta' HBV fis-serum jonqsu (ara sezzjoni 4.8). Fost pazjenti ttrattati b'entecavir, it-taħrix waqt it-ttrattament, bhala medja beda 4-5 ġimgħat wara. F'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, dawn iż-żidiet fl-ALT fis-serum generalment m'humix akkumpanjati b'żjieda fil-konċentrazzjonijiet tal-bilirubin fis-serum jew b'distabbilizzazzjoni epatika. Pazjenti b'mard tal-fwied avanzat jew b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju ikbar għal distabbilizzazzjoni epatika wara taħrix ta' l-epatite, u għalhekk jeħtieġu jiġu immonitorjati b'attenzjoni waqt it-terapija.

Taħrix akut ta' l-epatite ġie rrapportat ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija għal epatite B (ara sezzjoni 4.2). Taħrix wara t-ttrattament huwa generalment assoċjat ma' żjieda fl-ammont ta' DNA ta' HBV, u jidher li l-maġġoranza tagħhom jillimitaw lilhom infushom. Madankollu ġew irrapportati wkoll, taħrix gravi, inkluż fatalitjiet.

Fost pazjenti li huma *nucleoside naïve* ittrattati b'entecavir, it-taħrix ta' wara t-ttrattament, bhala medja beda 23-24 ġimgħa wara, u hafna minn dan it-taħrix ġie rrapportat f'pazjenti negattivi għal HBeAg (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni epatika trid tiġi mmonitorjata f'intervalli ripetuti b'*follow up* kemm kliniku kif ukoll mil-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija għal epatite B. Jekk ikun applikabbli, jista' jkun hemm ġustifikazzjoni biex it-terapija għall-epatite B tinbeda mill-ġdid.

*Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli:* rata oġhla ta' avvenimenti avversi serji tal-fwied (tkun xi tkun il-kawża) ġiet osservata f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli, b'mod partikolari f'dawk b'marda ta' Child-Turcotte-Pugh (CTP) ta' klassi C, meta mqabbla ma' rati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied stabbli. Barra minn hekk, pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' aċidożi lattika u ta' avvenimenti avversi speċifiċi tal-kliwi b'has-sindromu epatorenali. Għaldaqstant, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, il-parametri kliniċi u tal-laboratorju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara wkoll sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

*Acidoži lattika u epatomegalija severa b' steatoži:* okkorrenzi ta' acidoži lattika (mingħajr hypoxaemia), xi kultant fatali, li s-soltu huma assoċjati ma' epatomegalija gravi u ma' stenoži epatika, ġew irrapportati bl-użu ta' *nucleoside analogues*. Minhabba li entecavir huwa *nucleoside analogue*, dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż. Trattament b' *nucleoside analogues* irid jitwaqqaf meta jkun hemm livelli ta' aminotransferase li jkunu qed joghlew b' rata mgħaġġla, epatomegalija progressiva jew acidoži metabolika/lattika ta' etjoloġija mhux magħrufa. Sintomi diġestivi beninnji, bħal dardir, rimettar u uġiġh addominali, jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' acidoži lattika. Każijiet severi, xi kultant b' riżultati fatali, kienu assoċjati ma' pankreatite, indeboliment tal-fwied/steatoži epatika, indeboliment tal-kliewi u livelli oġhla ta' *lactate* fis-serum. Għandha tingħata attenzjoni kbira meta tkun se ssir ricetta għal *nucleoside analogues* lil kull pazjent (partikolarment għal nisa hoxxin hafna) b' epatomegalija, epatite jew b' fatturi oħra magħrufin li jistgħu jkunu ta' riskju għall-mard tal-fwied. Dawn il-pazjenti jeħtieġu jiġu segwiti bir-reqqa.

Biex jagħmlu differenza bejn elevazzjonijiet f' aminotransferases minhabba rispons għat-trattament u żjiediet potenzjalment relatati ma' acidoži lattika, it-tobba jridu jiżguraw li bidliet fl-ALT huma assoċjati ma' titjib f' *markers* laboratorji oħra ta' l-epatite B kronika.

*Reżistenza u prekawzzjonijiet speċifiċi għall-pazjenti li huma rifrattarji għal lamivudine:* mutazzjonijiet fl-*HBV polymerase* li jirriżultaw f' sostituzzjonijiet li jsarrfu f' reżistenza għal lamivudine jistgħu iwasslu għall-feġġa sussegwenti ta' sostituzzjonijiet sekondarji, inklużi dawk assoċjati ma' reżistenza assoċjata ma' entecavir (ETVr). F' percentwal żgħir ta' pazjenti refrattarji għal lamivudine, sostituzzjonijiet ETVr f' residwi rT184, rS202 jew rM250 kienu preżenti fil-linja bażi. Pazjenti b' *HBV* reżistenti għal lamivudine, huma f' riskju oġhla li jiżviluppaw reżistenza sussegwenti għal kura b' entecavir milli pazjenti mingħajr reżistenza għal lamivudine. Il-probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza ġenotipika ġdida għal entecavir wara 1, 2, 3, 4 u 5 snin ta' kura fi studji dwar pazjenti li kienu refrattarji għal lamivudine kienet ta' 6%, 15%, 36%, 47% u 51%, rispettivament. Ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat b' mod frekwenti fil-popolazzjoni li hi refrattarja għal lamivudine, u għandu jsir ittestjar adattat dwar ir-reżistenza. F' pazjenti b' rispons viroloġiku li jkun inqas mill-aħjar wiehed wara 24 ġimgħa ta' kura b' entecavir, għandu jiġi kkunsidrat tibdil tal-kura (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Meta tinbeda terapija f' pazjenti bi storja medika dokumentata ta' *HBV* reżistenti għal lamivudine, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien ma' medicina antivirali sekondarja (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) għandha tkun ikkunsiderata bi preferenza għal monoterapija b' entecavir.

*HBV* reżistenti għal lamivudine pre-eżistenti hija assoċjata ma' żieda fir-riskju għal reżistenza għal entecavir sussegwenti minkejja l-grad tal-marda tal-fwied; f' pazjenti b' marda tal-fwied mhux stabbli, il-*breakthrough* viroloġiku jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet klinikament serji tal-marda prinċipali tal-fwied. Għaldaqstant, f' pazjenti li għandhom kemm mard tal-fwied mhux stabbli kif ukoll *HBV* reżistenti għal lamivudine, l-użu ta' entecavir flimkien mat-tieni medicina anti-virali (li ma tikkonvidix il-reżistenza inkroċjata ma' jew lamivudine jew entecavir) għandu jitqies bħala preferibbli għal monoterapija b' entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika: Kienet osservata rata aktar baxxa ta' rispons viroloġiku (*HBV* DNA <50 IU/ml) f' pazjenti pedjatriċi b' *HBV* DNA  $\geq 8.0 \log_{10}$  IU/ml fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1). Entecavir għandu jintuża f' dawn il-pazjenti biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tifel/tifla (eż. reżistenza). Peress li xi pazjenti pedjatriċi jistgħu jeħtieġu ġestjoni fit-tul jew anki tul il-ħajja tal-epatite B attiva kronika, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-impatt ta' entecavir fuq għażliet ta' kura futuri.

*Riċevituri ta' trapjant tal-fwied:* Il-funzjoni tal-kliewi trid tiġi evalwata b' attenzjoni kbira qabel u waqt it-terapija b' entecavir f' riċevituri ta' trapjant tal-fwied li jkunu qed jirċievu cyclosporine jew tacrolimus (ara sezzjoni 5.2).

*Infezzjoni fl-istess hin bl-epatite C jew D:* m'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta' entecavir f' pazjenti infettati fl-istess hin bil-virus ta' l-epatite C jew D.

*Pazjenti infettati bil-virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV)/HBV li ma jkunux jinghataw kura antiretrovirali fl-istess hin:* entecavir ma giex evalwat f'pazjenti infettati bl-HIV/HBV li ma kinux qeghdin jieħdu kura effettiva fl-istess hin kontra l-HIV. Gie osservat li tfaċċat reżistenza ta' l-HIV meta entecavir intuża għall-kura ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B f'pazjenti b'infezzjoni ta' l-HIV li ma kinux qeghdin jinghataw kura antiretrovirali effettiva hafna (HAART) (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, m'għandhiex tintuża kura b'entecavir għal pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li ma jkunux qeghdin jinghataw HAART (Terapija Antiretrovirali Attiva Hafna). Entecavir ma giex studjat bħala kura għal infezzjoni bl-HIV u mhux irrakkomandat biex jintuża għalhekk.

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkunu qed jinghataw terapija antiretrovirali fl-istess hin:* entecavir gie studjat fi 68 adult b'infezzjoni fl-istess hin ta' l-HIV/HBV li kienu qeghdin jinghataw reġim HAART li kien fih lamivudine (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta' entecavir f'pazjenti li rriżultaw negattivi għal HBeAg li huma infettati wkoll bl-HIV. Hemm ftit tagħrif fuq pazjenti li huma infettati wkoll bl-HIV li għandhom ammont baxx ta' ċelloli CD4 (< 200 ċelloli/mm<sup>3</sup>).

*Ġenerali:* il-pazjenti jridu jiġu avżati li ma nġhatat l-ebda prova li t-terapija b'entecavir tnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV u għalhekk xorta waħda għandhom jittieħdu l-prekawzjonijiet meħtieġa.

*Maltitol:* Baraclude soluzzjoni orali fiha maltitol. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina. Il-pilloli Baraclude ma fihomx maltitol u jistgħu jittieħdu minn pazjenti b'intolleranza għall-fructose.

*Parahydroxybenzoates:* Baraclude soluzzjoni orali fiha l-preservattivi methylhydroxybenzoate u propylhydroxybenzoate, li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (possibbilment imdewmin).

*Sodium:* Kull ml ta' dan il-prodott mediċinali fih 0.015 mmol (jew 0.3 mg) sodium.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Minhabba li entecavir jiġi eliminat l-aktar mill-kliewi (ara sezzjoni 5.2), l-għoti tal-prodott ma' mediċinali oħra li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu għal sekrezzjoni tubulari attiva jista' jgħolli l-koncentrazzjoni fis-serum ta' wieħed mill-prodotti mediċinali. Barra lamivudine, adefovir dipivoxil u tenofovir disoproxil fumarate, l-effetti ta' l-għoti ta' entecavir ma' prodotti mediċinali oħra li johorġu mill-kliewi jew ma' xi prodotti li jaffettwaw il-funzjoni renali ma ġewx evalwati. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti negattivi meta entecavir jittieħed flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn.

Ma giet osservata ebda interazzjoni farmakokinetika bejn entecavir u lamivudine, adefovir jew tenofovir.

Entecavir m'huwiex sottostrat, inducer jew impeditur ta' enzimi ta' cytochrome P450 (CYP450) (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk interazzjonijiet bejn id-drogi b'CYP450 bħala medjatur, mhux probabbli li jseħħu b'entecavir.

#### **Popolazzjoni pedjatrika**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

*Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal:* minhabba li r-riskji potenzjali għall-iżvilupp tal-fetu mhumiex magħrufa, nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv.

*Tqala:* m'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' entecavir waqt it-tqala. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3) b'dozi għoljin. Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nisa. Baraclude m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm b'zonn speċifiku. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' entecavir fuq it-trasmissjoni ta' HBV mingħand l-omm għat-tarbija tagħha li tkun għadha kif twieldet. Għalhekk għandhom jintużaw interventi xierqa biex jipprevjenu li t-tarbija li tkun għadha kif twieldet tiegħu l-HBV.

*Treddiġh:* mhux magħruf jekk entecavir jgħix eliminat mill-ħalib tas-sider fil-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' entecavir fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Baraclude.

*Fertilità:* studji tossikoloġiċi fl-animali li ngħataw entecavir ma wrew ebda evidenza ta' fertilità indebolita (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament, għeja u ngħas mhux f'waqtu huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistgħu jfikklu l-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi f'pazjenti li kellhom mard tal-fwied stabbli l-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kull gravità, li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibilità ta' relazzjoni ma' entecavir kienu l-uġiġh ta' ras (9%), għeja (6%), sturdament (4%) u dardir (3%). Aggravamenti tal-epatite waqt u wara t-twaqqif tat-terapija b'entecavir ġew irrappurtati wukoll (ara sezzjonijiet 4.4 u ċ. *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*).

##### b. Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq l-esperjenza minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq u fuq erba' studji kliniċi fejn 1,720 pazjent b'infezzjoni kronika tal-epatite B u mard tal-fwied stabbli irċiew trattament *double blind* b'entecavir (n= 862), jew lamivudine (n= 858) sa 107 ġimgħat (ara sezzjoni 5.1). F'dawn l-istudji, il-profil tas-sigurtà li jinkludu anormalitajiet tal-laboratorju kienu komparabbli għal 0.5 mg ta' entecavir kuljum (679 pazjent *nucleoside-naive* ta' HBsAg pożittiv jew negattiv, ittrattati għal medjan ta' 53 ġimgħa), 1 mg ta' entecavir kuljum (183 pazjent refrattorju b'lamivudine ittrattati għal medjan ta' 69 ġimgħa) u lamivudine.

Reazzjonijiet avversi meqjusin li ta' l-inqas jistgħu jkunu relatati ma' entecavir huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika ta' l-organi. Il-frekwenza hija ddefinita bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom.

<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	rari: reazzjoni anafilattojdi
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	komuni: insomnja
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	komuni: uġiġh ta' ras, sturdament u hedla
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	komuni: rimettar, dijarea, tqallih, dispepsja
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	komuni: livelli oghla ta' transaminases
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	mhux komuni: raxx, alopeċja
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta'</i>	komuni: għeja

## *mnejn jingħata*

Każijiet ta' aċidożi lattika ġew irrappurtati, xi kultant marbuta ma' distabbilizzazzjoni tal-fwied, kundizzjonijiet mediċi serji oħra jew espożizzjonijiet għal mediċini (ara sezzjoni 4.4).

Trattament itwal minn 48 ġimgha: kontinwazzjoni ta' trattament b'entecavir għal tul medju ta' 96 ġimgha ma wrietx sinjali godda dwar is-sigurtà tiegħu.

### *ċ. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi selettivi*

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju: fi studji kliniċi b'pazjenti li qatt ma kienu kkurati fil-passat b'nukleoside, 5% kellhom livelli għoljin ta' ALT ta' > 3 darbjet tal-linja bażi, u < 1% kellhom livelli ta' ALT għoli ta' > darbtejn tal-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali ta' > darbtejn tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u ta' > darbtejn tal-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl sehhew f' < 1% tal-pazjenti, livelli ta' amylase ta' > 3 darbjet tal-linja bażi fi 2%, livelli ta' lipase ta' > 3 darbjet tal-linja bażi fi 11% u plejtlits ta' < 50,000/mm<sup>3</sup> f' < 1%.

Fi studji kliniċi b'pazjenti refrattorji b'lamivudin, 4% kellhom livelli oġhla ta' ALT > 3 darbjet tal-linja bażi u < 1% kellhom livelli oġhla ta' ALT ta' > darbtejn il-linja bażi b'bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN u ta' > darbtejn tal-livell tal-linja bażi. Livelli ta' amylase ta' > 3 darbjet tal-livell fil-linja bażi sehhew fi 2% tal-pazjenti, livelli ta' lipase ta' > 3 darbjet tal-linja bażi fi 18% u plejtlits ta' < 50,000/mm<sup>3</sup> f' < 1%.

Taħrix waqt it-trattament: fi studji fuq pazjenti *nucleoside naïve*, sehhew żjidiet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament b' > 10 darbjet il-ULN u > darbtejn iktar il-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'entecavir meta mqabbla ma' 4% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine. Fi studji fuq pazjenti refrattarji għal lamivudine, sehhew żjidiet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbjet il-ULN u > darbtejn il-linja bażi fi 2% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir meta mqabbla ma' 11% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine. Fost il-pazjenti ttrattati b'entecavir, iż-żjidiet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament feġġew wara medja ta' 4-5 ġimghat mill-bidu tat-trattament, u ġeneralment dawn irriżolvew ruħhom meta komplew it-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta'  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  fil-*viral load* li ppreċediet jew li ħabtet maż-żjieda fl-ALT. Monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni tal-fwied huwa rrakkomandat waqt it-trattament.

Taħrix wara li jitwaqqaf it-trattament: ġie rrapportat taħrix akut ta' epatite f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-virus ta' l-epatite B, inkluż terapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4). Fi studji f'pazjenti li huma *nucleoside naïve*, 6% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u 10% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine urew żjidiet fl-ALT (> 10 darbjet il-ULN u > darbtejn ir-referenza [il-minimu tal-linja bażi jew l-aħħar kejl fl-aħħar tad-dożi]) waqt *follow-up* ta' wara t-trattament. Fost pazjenti ttrattati b'entecavir li huma *nucleoside naïve*, żjidiet fl-ALT feġġew 23-24 ġimgha wara li waqqfu t-trattament, u 86% (24/28) taż-żjidiet fl-ALT sehhew f'pazjenti negattivi għal HBeAg. Fi studji f'pazjenti refrattarji għal lamivudine, b'numru limitat ta' pazjenti li kienu qegħdin jiġu osservati, 11% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u ebda pazjenti ttrattat b'lamivudine ma żviluppaw żjidiet fl-ALT waqt *follow-up* li sar wara t-trattament.

Fil-provi kliniċi, it-trattament b'entecavir twaqqaf jekk il-pazjenti laħqu effett pożittiv speċifikat minn qabel. Jekk it-trattament jitwaqqaf mingħajr ma jingħata kas ta' dan l-effett pożittiv, ir-rata tal-*flares* ta' ALT ta' wara t-trattament tista' tkun ikbar.

### *d. Popolazzjoni Pedjatrika*

Is-sigurtà ta' entecavir f'pazjenti pedjatriċi minn sentejn sa < 18--il sena hija bbażata fuq żewġ provi kliniċi f'individwi b'infezzjoni HBV kronika; prova farmakokinetika ta' Fażi 2 (studju 028) u prova ta' Fażi 3 (studju 189) waħda. Dawn il--provi jipprovdu esperjenza f'195 individwu li qatt ma hadu l-kura qabel b'nucleoside pożittiv għal HBeAg ikkurat b'entecavir għal perjodu medju ta' 99 ġimgha. Ir--reazzjonijiet avversi osservati f'individwi pedjatriċi li rċewew kura b'entecavir kienu konsistenti ma' dawk osservati fi provi kliniċi ta' entecavir fl--adulti (ara a. Sommarju tal--profil ta' sigurtà u sezzjoni 5.1) bl-eċċezzjoni li ġejja f'pazjenti pedjatriċi:

- reazzjonijiet avversi komuni hafna: newtropenija.

#### e. Popolazzjonijiet speċjali oħra

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli: il-profil tas-sigurezza ta' entecavir f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli gie evalwat fi studju komparattiv open-label li fih il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali, li fih, pazjenti rċivew kura b'entecavir 1 mg/kuljum (n=102) jew adefovir dipivoxil 10 mg/kuljum (n = 89) (studju 048). Fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi li hemm referenza għalihom fis-sezzjoni b. *Lista f'għamla ta' tabella ta' reazzjonijiet avversi*, giet osservata reazzjoni avversa addizzjonali wahda [tnaqqs tal-bikarbonat fid-demem (2%)] f'pazjenti kkurati b'entecavir sa ġimgħa 48. Ir-rata kumulattiva ta' mwiet waqt l-istudju kienet ta' 23% (23/102), u b'mod ġenerali, il-kawżi tal-mewt kienu relatati mal-fwied, kif mistenni f'din il-popolazzjoni. Ir-rata kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' karċinoma epatoċellulari (HCC) kienet ta' 12% (12/102). B'mod ġenerali, avvenimenti avversi serji kienu relatati mal-fwied, bi frekwenza kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' 69%. Pazjenti b'punteġġ għoli tas-CTP fil-linja bażi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-test tal-laboratorju: sa ġimgħa 48, fost il-pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli li ngħataw entecavir, l-ebda pazjent ma kellu żidiet fl-ALT kemm > 10 darbjet il-ULN u > darbtejn il-linja bażi, u 1% tal-pazjenti kellhom żidiet fl-ALT > darbtejn il-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali > darbtejn il-ULN u > darbtejn il-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl seħħew fi 30% tal-pazjenti, livelli ta' lipase > 3 darbjet il-linja bażi f'10% u plejtlits < 50,000/mm<sup>3</sup> f'20%.

Esperjenza f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV: il-profil tas-sigurtà ta' entecavir f'numru limitat ta' pazjenti infettati bl-HIV/HBV li kienu fuq lamivudine bħala parti mit-terapija HAART (terapija antiretrovirali attiva hafna), kien simili għall-profil tas-sigurtà ta' dawk infettati bl-HBV biss (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru/età: ma kienx hemm differenza apparenti fil-profil tas-sigurtà ta' entecavir fir-rigward tal-ġeneru (≈25% tan-nisa fil-provi kliniċi) jew età (≈5% tal-pazjenti > 65 sena).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V\***.

#### 4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva ta' entecavir irrapportata f'pazjenti. Pazjenti b'saħħithom li rċevew sa 20 mg/jum sa 14-il ġurnata, u doži waħdiet sa 40 mg, ma kellhomx reazzjonijiet avversi mhux mistennija. Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità u għandu jingħata trattament t'appoġġ bħas-soltu, skont il-bżonn.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, nucleoside u nucleotide reverse transcriptase inhibitors  
Kodiċi ATC: J05AF10

**Mekkaniżmu ta' azzjoni:** entecavir, analogue ta' guanosine nucleoside b'attività kontra polymerase tal-HBV, huwa fosforilat ta' b'mod effiċjenti mal-forma attiva ta' triphosphat (TP), li għandha half-life ta' 15-il siegħa. Billi jikkompeti mas-sottostrat naturali deoxyguanosine TP, entecavir TP jaħdem billi ixejjen it-tlett attivitajiet tal-polymerase virali: (1) priming ta' polymerase ta' HBV, (2) traskrizzjoni



bil-maqlub ta' l-istrand negattiv tad-DNA mill-messaġġier pregenomiku RNA, u (3) sintesi ta' l-istrand pożittiv tad-DNA tal-HBV. Il- $K_i$  ta' entecavir-TP għal polymerase tad-DNA ta' HBV huwa 0.0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP ifixkel polymerases tad-DNA  $\alpha$ ,  $\beta$  u  $\delta$  fiċ-ċelloli b'valuri ta'  $K_i$  ta' 18 sa 40  $\mu\text{M}$ . Barra minn hekk, doża qawwija ta' entecavir ma kellha l-ebda effett negattiv fuq il-polymerase ta'  $\gamma$  jew is-sintesi tad-DNA fil-mitochondrion f'ċelloli HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Attività antivirali:** entecavir impedixxa s-sintesi ta' DNA ta' HBV (tnaqqis ta' 50%,  $EC_{50}$ ) f'konċentrazzjoni ta' 0.004  $\mu\text{M}$  f'ċelloli HepG2 umani transinfettati b'HBV wild-type. Il-valur medju ta'  $EC_{50}$  għal entecavir kontra LVD<sub>r</sub> HBV (rtL180M u rtM204V) kien ta' 0.026  $\mu\text{M}$  (medda ta' 0.010-0.059  $\mu\text{M}$ ). Virusijiet rikombinanti li kien fihom sostituzzjonijiet rezistenti għal adefovir jew f'rtN236T jew f'rtA181V baqgħu suxxetibbli għal kollox għal entecavir.

Analizi ta' l-attività inibitorja ta' entecavir kontra gruppi ta' viruses HIV-1 iżolati minn pazjenti u minn kulturi fil-laboratorju li jużaw varjetà ta' ċelloli u kundizzjonijiet ta' assaġġi taw valuri  $EC_{50}$  li varjaw minn 0.026 sa  $> 10 \mu\text{M}$ ; il-valuri  $EC_{50}$  l-baxxi ġew osservati meta ntuzaw livelli mnaqqsa tal-virus fl-assaġġ. F'kultura ta' ċelloli, entecavir magħżul għax kellu sostituzzjoni ta' M184I f'konċentrazzjonijiet mikromolari, ġiet ikkonfermata pressjoni inibitorja f'konċentrazzjonijiet għolja ta' entecavir. Varjanti ta' l-HIV li kien fihom is-sostituzzjoni ta' M184V tilfu s-suxxettibilità għal entecavir (ara sezzjoni 4.4).

F'assaġġi ta' kombinazzjoni ta' HBV f'kultura ta' ċelloli, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenefovir u zidovudine ma kienux antagonistiċi għall-attività ta' entecavir kontra HBV fuq medda wiesgħa ta' konċentrazzjonijiet. F'assaġġi antivirali ta' l-HIV, entecavir f'konċentrazzjonijiet mikromolari ma kienx antagonistiku għall-attività kontra l-HIV f'kultura ta' ċelloli ta' dawn is-sitt NRTI jew emtricitabine.

**Reżistenza f'kultura ta' ċelloli:** fir-rigward ta' HBV *wild-type*, virusijiet LVD<sub>r</sub> li fihom sostituzzjonijiet ta' rtM204V u rtL180M fir-*reverse transcriptase* juru suxxettibilità ta' 8 darbiet inqas għal entecavir. L-inkorporazzjoni ta' aċidu amminiku addizzjonali ETV<sub>r</sub> tbiddel l-rtT184, rtS202 u/jew l-rtM250 tnaqqas is-suxxettibilità għal entecavir f'kultura ta' ċelloli. Is-sostituzzjonijiet osservati fl-iżolati kliniċi (rtT184A, C, F, G, I, L, M jew S; rtS202 C, G jew I; jew rtM250I, L jew V) komplew inaqqsu s-suxxettibilità għal entecavir bejn 16 u 741 darba relattiv għall-virus *wild-type*. Rarez rezistenti għal lamivudine li jospitaw rtL180M u rtM204V flimkien mas-sostituzzjoni rtA181C ta' aċidu amminiku wrew tnaqqis ta' bejn 16 u 122 darba fis-suxxettibilità fenotipika għal entecavir. Is-sostituzzjonijiet ETV<sub>r</sub> fir-residwi rtT184, rtS202 u rtM250 weħidhom għandhom biss effett modest fuq is-suxxettibilità għal entecavir, u ma ġewx osservati fin-nuqqas ta' sostituzzjonijiet LVD<sub>r</sub> f'aktar minn 1000 pazjent studjati. Ir-reżistenza hija medjata minn irbit anqas ta' l-inibitur mar-*reverse transcriptase* HBV mibdul, u l-HBV rezistenti juri kapacià anqas li jimmultiplika f'kultura ta' ċelloli.

**Esperjenza klinika:** it-turija tal-benefiċċju hija bbażata fuq istoloġija, viroloġija, bijokimika u effetti seroloġiċi wara 48 ġimgħa ta' trattament fi provi kliniċi attivi kkontrollati ta' 1,633 adult b'epatite B kronika, b'evidenza ta' replikazzjoni virali u mard tal-fwied stabbli. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir ġew evalwati wkoll fi prova klinika kkontrollata b'mod attiv ta' 191 pazjent infettati b'HBV b'mard tal-fwied mhux stabbli u fi prova klinika ta' 68 pazjent ko-infettati b'HBV u b'HIV.

Fl-istudji f'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, it-titjib istologiku gie definit bhala tnaqqis ta'  $\geq 2$  punti f' *Knodell necro-inflammatory score* mil-linja baži mingħajr ma' l-*Knodell fibrosis score* imur għall-aġar. Effetti fuq pazjenti b'linja baži ta' 4 fuq il-*Knodell Fibrosis Score* (ċirroži) kienu komparabbli mal-effett totali fuq il-miżuri kollha ta' l-effikaċja totali (il-pazjenti kollha kellhom mard tal-fwied stabbli). Linji baži għoljin ta' *Knodell necro-inflammatory scores* ( $> 10$ ) ġew assoċjati ma' titjib ikbar fl-istologija f'pazjenti li huma *nucleoside naïve*. Livelli ta' ALT ta' linja baži ta'  $\geq$  darbtejn l-ULN u DNA ta' HBV ta' linja baži  $\leq 9.0 \log_{10}$  kopji/ml kienu t-tnejn li huma assoċjati ma' rati oghla ta' titjib viroloġiku (Ġimġha 48 DNA ta' HBV  $< 400$  kopja/ml) f'pazjenti li huma *nucleoside naïve* u pożittivi għal HBeAg. Mingħajr ma ngħata kas tal-karatterisitiċi tal-linja baži, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew reazzjonijiet istoloġiċi u viroloġiċi pożittivi għat-trattament.

Esperjenza f'pazjenti li huma nucleoside naïve b'mard tal-fwied stabbli:

Ir-riżultati wara 48 ġimġha ta' studji magħmulin b'mod każwali, *double blind* li jqabblu entecavir (ETV) ma' lamivudine (LVD) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg (022) u f'pazjenti negattivi għal HBeAg (027) jidhru fit-tabella.

	Nucleoside Naive			
	Pożittivi għal HBeAg (studju 022)		Negattivi għal HBeAg (studju 027)	
	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Titijib istoloġiku <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
<i>Ishak fibrosis score</i> aħjar	39%	35%	36%	38%
<i>Ishak fibrosis score</i> aġar	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Tnaqqis fil- <i>viral load</i> ( $\log_{10}$ kopji/ml) <sup>c</sup>	-6.86*	-5.39	-5.04*	-4.53
DNA ta' HBV ma jistax jiġi osservat ( $< 300$ kopja/ml skont PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Normalizzazzjoni ta' l-ALT ( $\leq 1 \times$ ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Sirokonversjoni ta' HBeAg	21%	18%		

\*valur p vs lamivudine  $< 0.05$

<sup>a</sup> pazjenti b'istologija ta' linja baži li tista' tiġi evalwata (*Knodell Necroinflammatory Score* ta' linja baži  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> punt aħhari primarju

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/ml)

Esperjenza f'pazjenti li huma refrattarji għal lamivudine b'mard tal-fwied stabbli:

Fi studju b'mod każwali, *double blind* f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u refrattorji għal lamivudine (026), b'85% tal-pazjenti jipprezentaw mutazzjonijiet ta' LVDr fil-linja baži, pazjenti li rċevew lamivudine malli dahlu fl-istudju jew qalbu għal 1 mg ta' entecavir darba kuljum, mingħajr *washout* u mingħajr perijodu ta' *overlap* (n= 141), jew komplew b'100 mg ta' lamivudine darba kuljum (n= 145). Ir-riżultati wara 48 ġimġha jidhru fit-tabella.

	Rifrattorji għal Lamivudine	
	Pożittivi għal HBeAg (studju 026)	
	ETV 1.0 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Titijib istoloġiku <sup>b</sup>	55%*	28%
<i>Ishak fibrosis score</i> aħjar	34%*	16%
<i>Ishak fibrosis score</i> aghar	11%	26%
n	141	145
Tnaqqis fil-viral load (log <sub>10</sub> kopji/ml) <sup>c</sup>	-5.11*	-0.48
DNA ta' HBV ma jistax jiġi osservat (< 300 kopja/ml skont PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Normalizzazzjoni ta' l-ALT (≤ 1 x ULN)	61%*	15%
Sirokonversjoni ta' HBeAg	8%	3%

\*valur p vs lamivudine < 0.05

<sup>a</sup> pazjenti b'istoloġija ta' linja bażi li tista' tiġi evalwata (Knodell Necroinflammatory Score ta' linja bażi ≥ 2)

<sup>b</sup> punt aħhari primarju.

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/ml)

#### Riżultati wara 48 ġimgħa ta' trattament:

It-trattament twaqqaf meta ntlahqu l-kriterji għall-effett li kienu speċifikati minn qabel jew fit-48 ġimgħa jew waqt it-tieni sena tat-trattament. Il-kriterji kienu tnaqqis tal-virus HBV (DNA ta' HBV < 0.7 MEq/ml minn bDNA) u tnaqqis fl-HBeAg (f'pazjenti pożittivi għall-HBeAg) jew ALT < 1.25 drabi l-ULN (f'pazjenti negattivi għall-HBeAg). Pazjenti b'rispons pożittiv ġew segwiti għal 24 ġimgħa oħra bla trattament. Pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għar-rispons viroloġiku iżda mhux il-kriterji għar-rispons seroloġiku jew bijokimiku komplew bit-trattament *blinded*. Pazjenti li ma kellhomx rispons viroloġiku ġew offruti trattament alternattiv.

#### *Nucleoside-naive:*

Pożittivi għal HBeAg (studju 022): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 354) irriżulta f'rati ta' titijib kumulattiv ta' 80% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR, 87% għal normalizzazzjoni ta' ALT, 31% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (5% għal tnaqqis ta' HBsAg). Għal lamivudine (n= 355), ir-rati kienu 39% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR, 79% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT, 26% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (3% għal tnaqqis ta' HBsAg).

Fl-aħħar tad-dożi, fost pazjenti li komplew it-trattament b'entecavir għal aktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 81% mill-243 pazjent ttrattat b'entecavir u 39% mill-164 pazjent ttrattat b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni fl-ALT (≤ 1 x ULN) seħhet f'79% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'68% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine.

Negattivi għal HBeAg (studju 027): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 325) irriżulta f'rati ta' titijib kumulattiv ta' 94% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR u 89% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT meta mqabbel ma' 77% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR u 84% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT f'pazjenti ttrattati b'lamivudine (n= 313).

Għal 26 pazjent li ġew ittrattati b'entecavir u 28 pazjent li ġew ittrattati għal iktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 96% ta' dawk il-pazjenti ittrattati b'entecavir u 64% ta' dawk il-pazjenti ttrattati b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/ml skont il-PCR fl-aħħar tad-dożi. In-normalizzazzjoni ta' l-ALT (≤ 1 x ULN) instabet f'27% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'21% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine fl-aħħar tad-dożi.

Għal pazjenti li ssodisfaw il-kriterji li ġew definiti fi protokoll, it-titijib kompli matul il-*follow-up* ta' 24 ġimgħa wara t-trattament f'75% (83/111) tal-pazjenti li rrispondew għal entecavir kontra 73% (68/93) għal dawk li rrispondew għal lamivudine fi studju 022 u 46% (131/286) ta' dawk li rrispondew għal entecavir meta mqabbel ma' 31% (79/253) għal pazjenti li rrispondew għal lamivudine fi studju 027. Wara 48 ġimgħa ta' *follow-up* wara t-trattament, numru sustanzjali ta' pazjenti negattivi għal HBeAg irkadew.

Riżultati tal-bijopsija tal-fwied: minn studji importanti hafna fuq 57 pazjent *nucleoside-naive* 022 (pożittivi għall-HBeAg) u 027 (negattiv għall-HBeAg) li ħadu sehem fi studju *rollover* fit-tul, li kienu evalwati bl-istologija tal-fwied fit-tul. Id-dożagġ ta' entecavir kien ta' 0.5 mg kuljum fl-istudju importanti hafna (medja tal-espożizzjoni ta' 85 ġimgħa) u 1 mg kuljum fl-istudju *rollover* (medja tal-espożizzjoni ta' 177 ġimgħa), u 51 pazjent fl-istudju *rollover* inizjalment ukoll irċivew lamivudine (medjan ta' tul ta' żmien ta' 29 ġimgħa). Minn dawn il-pazjenti, 55/57 (96%) kellhom titjib istologiku kif definit qabel (ara hawn fuq), u 50/57 (88%) kellhom tnaqqis ta'  $\geq 1$  punt fil-puntegġ tal-fibrozi ta' Ishak. Għal pazjenti b'puntegġ fil-linja bażi tal-fibrozi ta' Ishak ta'  $\geq 2$ , 25/43 (58%) kellhom tnaqqis ta'  $\geq 2$  punti. L-għaxar (10/10) pazjenti kollha b'fibrozi avvanzata jew ċirrozi fil-linja bażi (puntegġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' 4, 5 jew 6) kellhom tnaqqis ta'  $\geq 1$  punt (it-tnaqqis medjan mil-linja bażi kien ta' 1.5 punti). Fil-ħin tal-bijopsija għal żmien fit-tul, il-pazjenti kellhom DNA tal-HBV ta'  $< 300$  kopji/ml u 49/57 (86%) kellhom ALT tas-serum ta'  $\leq$  darba ULN. Is-57 pazjenti kollha baqghu pożittivi għal HBsAg.

#### *Rifrattorji għal Lamivudine:*

Pożittivi għal HBeAg (studju 026): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 141) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 30% għal DNA ta' HBV  $< 300$  kopja/ml skont il-PCR, 85% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT u 17% għal sirokonversjoni ta' l-HBeAg.

Għas-77 pazjent li komplew it-trattament b'entecavir għal iktar min 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 40% tal-pazjenti kellhom DNA ta' HBV  $< 300$  kopja/ml skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni ta' l-ALT ( $\leq 1 \times$  ULN) instabet f'81% tal-pazjenti fl-aħħar tad-dożi.

#### *Età/generu:*

Ma tfaccat l-ebda differenza fl-effikaċja ta' entecavir fuq il-baži tal-generu ( $\approx 25\%$  tan-nisa fi provi kliniċi) jew età ( $\approx 5\%$  tal-pazjenti  $> 65$  sena).

#### *Studju ta' Segwitu fit-Tul*

Studju 080 kien studju randomizzat, ta' osservazzjoni, open-label ta' Fażi 4 biex jivvaluta r-riskji fit-tul ta' trattament b'entecavir (ETV, n=6,216) jew trattament ieħor ta' standard ta' kura ta' nukleosid (aċidu) għall-HBV (mhux ETV) (n=6,162) sa 10 snin f'individwi b'infazzjoni tal-HBV kronika (CHB). L-avvenimenti tal-eżitu kliniku prinċipali vvalutati f'dan l-istudju kienu b'mod ġenerali neoplażmi malinni (avveniment kompost ta' neoplażmi malinni ta' HCC u mhux HCC), progressjoni tal-marda HBV relatata mal-fwied, neoplażmi malinni mhux HCC, HCC, u mwiet, inkluż imwiet relatati mal-fwied. F'dan l-istudju, ETV ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' neoplażmi malinni meta mqabbel mal-użu ta' mhux ETV, kif ivvalutat minn jew il-punt tat-tmiem tal-kompost tan-neoplażmi malinni globali (ETV n=331, mhux ETV n=337; HR=0.93 [0.8-1.1]), jew il-punt tat-tmiem individwali ta' neoplażmu malinn mhux HCC (ETV n=95, mhux ETV n=81; HR=1.1 [0.82-1.5]). L-avvenimenti rrapportati għal progressjoni tal-marda tal-HBV relatata mal-fwied u HCC kienu komparabbli kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV. It-tumur malinn irrappurtat bl-aktar mod komuni kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV kien HCC segwit minn tumuri malinni gastrointestinali.

#### *Gruppi speċjali*

*Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli:* fi studju 048, 191 pazjent b'infazzjoni HBV kronika pożittiva jew negattiva tal-HBeAg u b'evidenza ta' distabbilizzazzjoni epatika, definita bhala puntegġ CTP ta' 7 jew ogħla, ingħataw entecavir 1 mg darba kuljum jew adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum. Il-pazjenti kienu jew qatt ma ħadu kura għal HBV jew kienu ġew ikkurati qabel (eskluzja kura minn qabel b'entecavir, adefovir dipivoxil, jew tenofovir disoproxil fumarate). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom puntegġ CTP medju ta' 8.59 u 26% tal-pazjenti kellhom CTP klassi Ċ. Il-puntegġ tal-Mudell għall-Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmiem (MELD - Model for End Stage Liver Disease) kien 16.23. L-HBV DNA medju fis-serum skont PCR kien 7.83  $\log_{10}$  kopji/ml u l-ALT medju tas-serum kien 100 U/l; 54% tal-pazjenti kienu HBeAg pożittivi, u 35% tal-pazjenti kellhom sostituzzjonijiet tal-LVDr fil-linja bażi. Entecavir kien superjuri għal adefovir dipivoxil fil-punt primarju tat-tmiem tal-effikaċja tal-bidla medja mil-linja bażi fid-DNA tal-HBV fis-serum skont PCR f'ġimgħa 24. Irriżultati għall-punti tat-tmiem tal-istudju magħżulin f'ġimgħat 24 u 48 huma murija fit-tabella.

	Ġimgħa 24		Ġimgħa 48	
	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Proporzjon ma setax jiġi osservat (< 300 kopja/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Bidla medja mil-linja bażi (log <sub>10</sub> kopji/ml) <sup>c</sup>	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Punteġġ CTP stabbli jew imtejjeb <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
Punteġġ MELD Bidla medja mil-linja bażi <sup>c,e</sup>	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Telf HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizzazzjoni ta': <sup>f</sup>				
ALT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina (≥1 X LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Ħin protrombin (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Assaġġ Roche COBAS AmpliCor PCR (LLOQ = 300 kopja/ml).

<sup>b</sup> NC=F (ma rnextilux jasal sat-tmiem=nuqqas ta' suċċess), dan ifisser li waqfien mill-kura qabel il-ġimgħa tal-analiżi, inklużi raġunijiet bħal mewt, nuqqas ta' effikaċja, episodju avvers, nuqqas ta' konformità/loss-to-follow-up, huma meqjusin bħala nuqqas ta' suċċess (eż., DNA tal-HBV ≥ 300 kopja/ml)

<sup>c</sup> NC=M (ma rnextilhomx jaslu sat-tmiem=mhux maghduda)

<sup>d</sup> Definit bħala zieda jew ebda bidla mil-linja bażi fl-iskor CTP.

<sup>e</sup> Punteġġ MELD medju tal-linja bażi kien 17.1 għal ETV u 15.3 għal adefovir dipivoxil.

<sup>f</sup> Denominatur huwa pazjenti b'valuri anormali fil-linja bażi.

\* p<0.05

ULN=limitu ta' fuq tan-normal, LLN=limitu ta' isfel tan-normal.

Il-ħin għall-bidu ta' HCC jew mewt (skont liema seħħ l-ewwel) kien komparabbli fiż-żewġ gruppi ta' kura; ir-rati kumulattivi ta' mwiet waqt l-istudju kienu 23% (23/102) u 33% (29/89) għal pazjenti kkurati b'entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament, u r-rati kumulattivi waqt l-istudju ta' HCC kienu 12% (12/102) u 20% (18/89) għal entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament. Għal pazjenti b'sostituzzjonijiet ta' LVDr fil-linja bażi, il-perċentwal ta' pazjenti b'HBV DNA < 300 kopja/ml kien 44% għal entecavir u 20% għal adefovir f'ġimgħa 24, u 50% għal entecavir u 17% għal adefovir f'ġimgħa 48.

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkun qed jingħataw HAART fl-istess hin:* fl-istudju 038 kien hemm 67 pazjent pożittiv għal HBeAg u pazjent wiehed negattiv għal HBeAg li kienu infettati wkoll bl-HIV. Il-pazjenti kellhom HIV stabbli u kkontrollata (HIV RNA < 400 kopji/ml) b'rikorrenza tal-viremja ta' l-HBV fuq reġimen b'lamivudine bħala parti mit-terapija HAART. Ir-reġimen ta' HAART ma nkludewx emtricitabine jew tenofovir disoproxil fumarate. Fil-linja bażi, pazjenti ttrattati b'entecavir kellhom terapija preċedenti b'lamivudine għal medja ta' 4.8 snin u ammont medju ta' CD4 ta' 494 ċelloli/mm<sup>3</sup> (b'5 pazjenti biss li kellhom ammont ta' CD4 < 200 ċellola/mm<sup>3</sup>). Il-pazjenti komplew il-programm tagħhom ta' lamivudine u ġew assenjati biex iżidu jew 1 mg ta' entecavir darba kuljum (n= 51) jew placebo (n= 17) għal 24 ġimgha u dan tkompla b'24 ġimgha oħra fejn kollha rċevew entecavir. Fl-24 ġimgha, it-tnaqqis fil-viral load ta' l-HBV kien ferm ogħla b'entecavir (-3.65 meta mqabbel ma' żjieda ta' 0.11 log<sub>10</sub> kopji/ml). Għal pazjenti li oriġinarjament ġew assenjati għal trattament b'entecavir, it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV wara 48 ġimgha kien -4.20 log<sub>10</sub> kopji/ml, normalizzazzjoni ta' l-ALT sehħet f'37% tal-pazjenti b'ALT ta' linja bażi anormali u hadd minnhom ma' lahaq sirokonservjoni ta' HBeAg.

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li ma jkunux qed jingħataw HAART fl-istess hin:* entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jirċievu fl-istess hin kura effettiva kontra l-HIV. Ġie rrapportat tnaqqis fl-HIV RNA f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li kienu qegħdin jingħataw monoterapija b'entecavir mingħajr HAART. F'xi każijiet, kienet osservata għażla tal-varjant ta' l-HIV M184V, u dan għandu implikazzjonijiet għall-għażla tar-reġimen ta' HAART li l-pazjent jista' jiehu fil-futur. Għalhekk, entecavir m'għandux jintuża f'dawn iċ-ċirkustanzi minhabba l-potenzjal għall-iżvilupp ta' rezistenza ta' l-HIV (ara sezzjoni 4.4).

*Riċevituri tat-trapjant tal-fwied:* is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir 1 mg darba kuljum kienu evalwati fi studju single-arm ta' 65 pazjent li rċevew trapjant tal-fwied minhabba komplikazzjonijiet ta' infezzjoni ta' HBV kronika u kellhom HBV DNA < 172 IU/ml (madwar 1000 kopja/ml) meta sar it-trapjant. Il-popolazzjoni tal-istudju kienu 82% irġiel, 39% Kawkasi, u 39% Asjatiċi, b'età medja ta' 49 sena; 89% tal-pazjenti kellhom il-marda negattiva għal HBeAg meta sar it-trapjant. Mill-61 pazjent li kienu evalwabbli għall-effikaċja (irċevew entecavir għal tal-anqas 1 xahar), 60 irċevew ukoll epatite B immuni globulina (HBIG) bħala parti mill-kors tal-profilassi ta' wara t-trapjant. Minn dawn is-60 pazjent, 49 irċevew aktar minn 6 xhur ta' terapija ta' HBIG. Fil-Ġimgha 72 ta' wara t-trapjant, l-ebda wiehed mill-55 każ osservat ma kellu rikorrenza viroloġika tal-HBV [definita bħala HBA ≥ 50 IU/ml (madwar 300 kopja/ml)] u ma kien hemm l-ebda rikorrenza viroloġika rappurtata meta sar l-iċċensurar tas-6 pazjenti l-oħra. Il-61 pazjenti kollha ma kellhomx HBsAg wara t-trapjant, u 2 minn dawn tal-aħħar saru HbsAg pożittivi minkejja l-fatt li żammew HBV DNA (< 6 IU/ml) li ma dehrinx. Il-frekwenza u n-natura tal-effetti mhux mixtieqa f'dan l-istudju kienu konsistenti ma' dawk li kienu mistennija f'pazjenti li kienu rċevew trapjant tal-fwied u l-profil tas-sigurtà magħrufa ta' entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika: Studju 189 huwa studju fuq l-effikaċja u s-sigurtà ta' entecavir fost 180 tfal u adolexxenti li qatt ma ħadu l-kura qabel b'nucleoside minn sentejn sa < 18--il sena b'infezzjoni tal-epatite B kronika pożittiva għal HBeAg, mard tal-fwied kumpensat, u ALT għoli. —Il-pazjenti kienu randomizzati (2:1) biex jirċievu kura blinded b'entecavir 0.015 mg/kg sa 0.5 mg/jum (N = 120) jew placebo (N = 60). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-grupp ta' età (sentejn sa 6 snin; > 6 sa 12--il sena; u > 12 sa < 18--il sena). Id--demografija fil--linja bażi u l--karatteristiċi tal--mard HBV kienu komparabbli bejn iż--żewġ fergħat ta' kura u fil--koorti kollha. Fil--livell tal--istudju, l--HBV DNA medju kien 8.1 log<sub>10</sub> IU/ml u l--ALT medju kien 103 U/l fost il-popolazzjoni tal-istudju. Ir-riżultati għall-punti ta' tmiem ta' effikaċja ewlenin fil-Ġimgha 48 u fil-Ġimgha 96 huma ppreżentati fit-tabella t'hawn taht.

	Entecavir		Placebo*
	Ġimgħa 48	Ġimgħa 96	Ġimagħa 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL u serokonverżjoni <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>	49.2%	64.2%	3.3%
serokonverżjoni <sup>a</sup> HBeAg	24.2%	36.7%	10.0%
normalizzazzjoni <sup>a</sup> ALT	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA < 50 IU/mL <sup>a</sup>			
Linja Bażi HBV DNA < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)
Linja Bażi HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (ma mxxilux itemm l-istudju=falliment)

\* Pazjenti randomizzati għall-placebo li ma kellhomx serokonverżjoni HBe- sa Ġimgħa 48 qalbu għal entecavir b'tikketta mikxufa għat-tieni sena tal-istudju; għalhekk id-data ta' paragon randomizzata hija disponibbli biss f'Ġimgħa 48.

Il-valutazzjoni tar-reżistenza pedjatrika hija bbażata fuq data minn pazjenti pedjatriki li qatt ma hadu kura b'nucleoside qabel b'infekzjoni HBV kronika b'HBeAg-pożittiv f'żewġ provi kliniċi (028 u 189) Iż-żewġ provi jipprovdu data ta' reżistenza f' 183 pazjent ikkurat u mmonitorjat fis-Sena 1 u 180 pazjent ikkurat u mmonitorjat fis-Sena 2. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi twettqu għall-pazjenti kollha b'kampjuni disponibbli li kellhom avvanz viroloġiku f'Ġimgħa 96 jew HBV DNA ≥ 50 IU/ml f'Ġimgħa 48 jew 96. Matul is-Sena 2 instabet reżistenza ġenotopika għal ETV f'2 pazjenti (1.1% probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza f'Sena 2).

**Reżistenza klinika fl-Adulti:** il-pazjenti fil-provi kliniċi inizjalment ittrattati b'entecavir 0.5 mg (*nucleoside-naive*) jew 1.0 mg (lamivudine-rifrattorji) u b'kejl tal-PCR HBV DNA waqt it-terapija f'Ġimgħa 24 jew wara ġew immonitorjati għar-reżistenza.

Sa Ġimgħa 240 fi studji dwar pazjenti li qatt ma hadu nukleoside, evidenza ġenotipika ta' sostituzzjonijiet ETVr f'rtT184, rtS202, jew rtM250 kienet identifikati fi 3 pazjenti kkurati b'entecavir, u 2 minnhom kellhom *breakthrough* viroloġiku (ara t-tabella). Dawn is-sostituzzjonijiet kienu osservati biss fil-preżenza ta' sostituzzjonijiet LVDr (rtM204V u rtL180M).

Reżistenza Ġenotipika Ġdida għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti li Qatt ma Ħadu Nukleoside					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 <sup>a</sup>	Sena 4 <sup>a</sup>	Sena 5 <sup>a</sup>
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għal-reżistenza <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pazjenti f'sena speċifika b':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	1	1	1	0	0
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġika <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Probabbiltà kumuluttiva ta':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġika <sup>d</sup>	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

<sup>a</sup> Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' doża ta' 1 mg ta' entecavir għal 147 minn 149 pazjent f'Sena 3 u fil-pazjenti kollha fi Snin 4 u 5 u ta' terapija kkombinata ta' entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 20 ġimgha għal 130 minn 149 pazjenti f'Sena 3 u għal ġimgha waħda għal 1 minn 121 pazjent f'Sena 4 fi studju *rollover*.

<sup>b</sup> Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

<sup>c</sup> Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

<sup>d</sup> Żieda ta'  $\geq 1 \log_{10}$  fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmiem tal- *windowed time point*.

Sostituzzjonijiet ETVr (flimkien mas-sostituzzjonijiet LVDr rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) ġew osservati fil-linja bażika f'izolati minn 10/187 (5%) pazjenti rifrattorji għal lamivudine ttrattati b'entecavir u mmonitorjati għar-reżistenza, li juri li t-ttrattament preċedenti b'lamivudine jista' jagħżel dawn is-sostituzzjonijiet tar-reżistenza u li dawn jistgħu jeżistu bi frekwenza baxxa qabel it-ttrattament b'entecavir. Sa Ġimgha 240, 3 mill-10 pazjenti esperjenzaw *breakthrough* viroloġiku (żieda ta'  $\geq 1 \log_{10}$  'il fuq min-nadir). Ir-reżistenza għal entecavir li titfaċċa fl-istudji fuq pazjenti rifrattorji għal lamivudine sa Ġimgha 240 hija ppreżentata fil-qosor f'din it-tabella.

Reżistenza Ġenotipika għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti Refrattarji għal Lamivudine					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 <sup>a</sup>	Sena 4 <sup>a</sup>	Sena 5 <sup>a</sup>
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għal reżistenza <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pazjenti f'sena speċifika b':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	11	12	16	6	2
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku <sup>d</sup>	2 <sup>c</sup>	14 <sup>c</sup>	13 <sup>c</sup>	9 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>
<b>Probabbiltà kumuluttiva ta':</b>					
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika ġdida	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- ETVr <sup>c</sup> ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku <sup>d</sup>	1.1% <sup>c</sup>	10.7% <sup>c</sup>	27% <sup>c</sup>	41.3% <sup>c</sup>	43.6% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' terapija kkombinata b'entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 13-il ġimgha għal 48 minn 80 pazjent f'Sena 3, medjan ta' 38 ġimgha għal 10 minn 52 pazjent f'Sena 4, u għal 16-il ġimgha għal 1 minn 33 pazjent f'Sena 5 fi studju *rollover*.

<sup>b</sup> Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).



<sup>c</sup> Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

<sup>d</sup> Żieda ta'  $\geq 1 \log_{10}$  fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmien tal- *windowed time point*.

<sup>e</sup> ETVr li ssehh fi kwalunkwe sena; *breakthrough* viroloġiku f' sena speċifika.

Fost il-pazjenti refrattarji għal lamivudine b'DNA tal-HBV fil-linja bażi ta'  $< 10^7 \log_{10}$  kopji/ml, 64% (9/14) kisbu DNA tal-HBV ta'  $< 300$  kopji/ml f'Ġimgħa 48. Dawn l-14-il pazjent kellhom rata iktar baxxa ta' reżistenza għal entecavir ġenotipiku (probabbiltà kumulattiva ta' 18.8% sa 5 snin ta' *follow-up*) milli fil-popolazzjoni totali tal-istudju (ara t-tabella). Flimkien ma' dan, pazjenti refrattarji għal lamivudine li kisbu DNA tal-HBV ta'  $< 10^4 \log_{10}$  kopji/ml minn PCR f'Ġimgħa 24, kellhom rata ta' reżistenza iktar baxxa minn f'dawk li ma kisbuhom (probabbiltà kumulattiva wara 5 sena ta' 17.6% [n=50] kontra 60.5% [n=135], rispettivament).

*Analizi integrata tal-Istudji Kliniċi ta' Fazijiet 2 u 3:* F'analizi integrata wara l-approvazzjoni tad-dejta dwar ir-reżistenza għal entecavir minn 17-il studju kliniku ta' Fazijiet 2 u 3, instabet sostituzzjoni rtA181C emergenti assoċjata mar-reżistenza għal entecavir f'5 minn 1461 individwi waqt it-trattament b'entecavir. Din is-sostituzzjoni nstabet biss fil-preżenza tas-sostituzzjonijiet rtL180M u rtM204V assoċjati mar-reżistenza għal lamivudine.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

*Assorbiment:* entecavir jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jseħhu bejn 0.5-1.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ma gietx stabbilita. Fuq il-baži ta' l-eskrezzjoni urinaria ta' droga mhux mibdula, il-bijodisponibilità giet stmata li minn ta' l-inqas hi 70%. Hemm żjieda proporzjonata mad-doża f' $C_{mas}$  u l-valuri ta' l-AUC wara numru ta' doži li jvarjaw minn 0.1-1 mg. Konċentrazzjoni fissa tintlaħaq bejn 6-10 t'ijiem wara doża waħda kuljum għal bejn wiehed u iehor id-doppju.  $C_{mas}$  u  $C_{min}$  f'konċentrazzjoni fissa huma 4.2 u 0.3 ng/ml, rispettivament, għal doża ta' 0.5 mg, u 8.2 u 0.5 ng/ml, rispettivament għal 1 mg. Il-pillola u s-soluzjoni orali huma bijoekwivalenti f'suġġetti b'saħħithom; għalhekk iż-żewġ forom jistgħu jissostitwixxu lil xulxin.

Għoti ta' 0.5 mg ta' entecavir ma' ikla standard b'hafna xaħam (945 kcal, 54.6 g ta' xaħam) jew ikla hafifa (379 kcal, 8.2 g xaħam) irriżulta f'dewmien minimu fl-assorbiment (1-1.5 sigħat bl-ikel vs 0.75 sigħat saġma), u tnaqqis f' $C_{mas}$  ta' 44-46%, u tnaqqis f'AUC ta' 18-20%. Is- $C_{mas}$  il-baxx u l-AUC meta jittiehdu ma' l-ikel mhumiex ikkunsidrati ta' rilevanza klinika f'pazjenti li huma *nucleoside naïve* imma jistgħu jaffettwaw l-effikaċja f'pazjenti refrattorji għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

*Distribuzzjoni:* il-volum stmat tad-distribuzzjoni ta' entecavir huwa iżjed mill-volum totali ta' ilma fil-ġisem. Ir-rabta ta' entecavir mal-proteini fis-serum uman *in vitro* huwa ta' madwar 13%.

*Bijotrasformazzjoni:* entecavir mhuwiex sottostrat, inibitur jew *inducer* tas-sistema ta' enzimi CYP450. Wara l-għoti ta'  $^{14}C$ -entecavir, l-ebda metaboliti ta' ossidazzjoni jew ta' aċetilizzazzjoni u ammonti żgħir ta' metaboliti tat-tieni fażi ma ġew osservati.

*Eliminazzjoni:* entecavir huwa eliminat b'mod predominanti mill-kliewi b'irkupru tad-droga mhux mibdula mill-awrina f'konċentrazzjoni fissa ta' madwar 75% tad-doża. Il-*clearance* tal-kliewi huwa indipendenti mid-doża u jvarja bejn 360-471 ml/min; dan jissuġġerixxi li entecavir jintrema fl-urina kemm minn filtrazzjoni glomerulari kif ukoll minn sekrezzjoni netta tubulari. Wara li jilhq l-ogħla livelli, il-konċentrazzjonijiet ta' entecavir fil-plażma jibaxxew b'mod bi-esponenzjali b'*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali ta'  $\approx 128$ -149 sigħat. L-indiċi ta' l-akkumulazzjoni tad-droga osservat kien  $\approx$  darbtejn dak ta' b'doża waħda kuljum; dan jissuġġerixxi *half-life* ta' akkumulazzjoni effettiva ta' bejn wiehed u iehor, 24 siegħa.

*Indeboliment tal-fwied:* il-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment moderat jew gravi tal-fwied kienu simili għal ta' dawk f'pazjenti b'funzjoni normali.

*Indeboliment tal-kliewi:* il-*clearance* ta' entecavir skont il-*clearance* tal-kreatinina. Perijodu ta' 4 sigħat ta' emodjalizi neħħa  $\approx 13\%$  tad-doża, u 0.3% tneħħew b'CAPD. Il-farmakokinetika ta'

entecavir wara doża wahda ta' 1 mg f'pazjenti mingħajr infezzjoni kronika ta' l-epatite B jidhru fit-tabella:

	<b>Clearance tal-Kreatinina ta' Linja Bażi (ml/min)</b>					
	<b>Normali</b> > 80 (n = 6)	<b>Hafif</b> > 50; ≤ 80 (n = 6)	<b>Moderat</b> 30-50 (n = 6)	<b>Sever</b> 20- < 30 (n = 6)	<b>Sever</b> <b>Immaniġġjat</b> <b>b'Emodjalizi</b> (n = 6)	<b>Sever</b> <b>Immaniġġj</b> <b>at b'CAPD</b> (n = 4)
$C_{mas}$ (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)

*Wara trapjant tal-fwied:* 9 pazjenti li kellhom bżonn trapjant tal-fwied minhabba HBV u kienu fuq doża stabbli ta' cyclosporine A jew tacrolimus, kellhom bżonn ta' doża ta' entecavir id-doppju jekk kellhom mard tal fwied milli kieku ma kellhomx (ara sezzjoni 4.4).

*Ġeneru:* l-AUC kien 14% oghla fin-nisa meta mqabbel ma' dak ta' l-irġiel, minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u fil-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-clearance tal-kreatinina u l-piż tal-ġisem ma kien hemm ebda differenza fid-doża bejn nisa u rġiel.

*Anzjani:* l-effett ta' l-età fuq il-farmakokinetika ta' entecavir ġie evalwat billi suġġetti anzjani ta' età bejn 65-83 (età medja ta' 69 fin-nisa, 74 fl-irġiel) tqabblu ma' suġġetti li għadhom żgħar fl-età, jiġifieri ta' bejn 20-40 sena (età medja ta' 29 fin-nisa, 25 fl-irġiel). L-AUC kien 29% oghla fl-anzjani milli fis-suġġetti li għadhom żgħar, l-iktar minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u l-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-clearance tal-kreatinina u l-piż tal-ġisem, is-suġġetti anzjani kellhom AUC 12.5% oghla minn suġġetti żgħar. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kopriet pazjenti ta' età bejn 16-75 sena ma wrietx li l-età għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' entecavir.

*Razza:* l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wrietx li r-razza għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' entecavir. Madankollu l-konkluzjonijiet jistgħu jsiru biss għall-gruppi Asjatiċi u Kawkażi għax kien hemm ftit wisq suġġetti fil-kategoriji l-oħra.

*Popolazzjoni pedjatrika:* il--farmakokinetika fi stat fiss ta' entecavir ġiet evalwata (studju 028) f'24 individwu pedjatriku pożittiv għal HBeAg li qatt ma hadu nucleoside qabel minn sentejn sa <18--il sena b'mard tal--fwied kumpensat. L--espożizzjoni għal entecavir fost individwi li jirċievu doži darba kuljum ta' entecavir 0.015 mg/kg sa doża massima ta' 0.5 mg kienet simili għall--espożizzjoni miksuba f'pazjenti adulti li jirċievu doži darba kuljum ta' 0.5 mg. Is--Cmax, l--AUC (0--24), u s--Cmin għal dawn l--individwi kienu 6.31 ng/ml, 18.33 ng h/ml, u 0.28 ng/ml, rispettivament.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji tossikologiċi b'doži ripetuti fuq il-klieb, ġiet osservata infjammazzjoni perivaskulari riversibbli fis-sistema nervuża ċentrali, li għaliha, doži bla effett ikkorrispondew għal doži ta' 19 u 10 darbiet dawk fl-umani (f'0.5 u 1 mg rispettivament). Dan l-effett ma deherx fi studji b'doži ripetuti fi speċi oħra, inklużi xadini li ngħataw entecavir kuljum għal sena b'doži  $\geq 100$  darbiet dawk fl-umani.

Fi studji riproduttivi tossikoloġiċi, li fihom l-animali ngħataw entecavir għal mhux iktar minn 4 ġimghat, ma kien hemm ebda sinjali ta' nuqqas ta' fertilità fil-firien irġiel jew nisa wara doži għoljin. Bidliet testikolari (deġenerazzjoni tubulari seminiferuża) kienu evidenti fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta f'animali li jgerrmu u klieb b'doži  $\geq 26$  darba daww fl-umani. Ebda tibdil testikolari ma kien evidenti fi studju ta' sena fix-xadini.

F'firien u fniek tqal li ngħataw entecavir, il-livelli ta' bla effett għall-embrijotossicità u għat-tossicità materna jikkorrispondu għal doži  $\geq 21$  darba daww fl-umani. Fil-firien, ġew osservati tossicità materna, tossicità embrijo-fetali (riassorbimenti), piż inqas tal-ġisem tal-fetu, malformazzjonijiet fid-denb u vertebri, ossifikazzjoni imnaqqsa (vertebri, sternbrae u flangi) u vertebra tal-ġenbejn u kustilji addizzjonali wara doži qawwija. Fil-fniek, tossicità embrijo-fetali (assorbiment mill-ġdid), ossifikazzjoni imnaqqsa (*hyoid*), u inċidenza ikbar tat-13-il kustilja ġew osservati b'doži qawwija. Fi studji fuq il-firien eżattament wara t-twelid tagħhom, ma ġew osservati ebda effetti ta' dannu fil-frieħ. Fi studju separat fejn entecavir ingħata b'doża ta' 10 mg/kg lil firien tqal u li kienu qed iredgħu, entecavir instab kemm fil-fetu kif ukoll fil-halib tal-omm. Fil-firien ta' età żgħira mogħtija entecavir minn 4 ijiem sa 80 jum wara t-twelid, ġie osservat rispons moderatament imnaqqas għal hasda akustika matul il-perjodu ta' rkupru (110--114--il jum wara t-twelid) iżda mhux matul il-perjodu ta' dożaġġ f'valuri AUC  $\geq 92$  darba daww fil-bnedmin fuq doża ta' 0.5 mg jew doża pedjatrika ekwivalenti. Minħabba l--margini tal--espożizzjoni, din is--sejba hija meqjusa ta' sinifikat kliniku mhux probabbli.

L-ebda evidenza ta' ġenotossicità ma ġiet osservata f'*Ames microbial mutagenicity assay*, *cell gene mutation cell assay* tal-mammiferi u *transformation assay* b'ċelloli embrijoniċi ta' hamsters tas-Sirja. Studju tal-mikronukleju u studju tat-tiswija tad-DNA fil-firien kienu negattivi ukoll. Entecavir kien klastoġeniku għal kulturi tal-limfoċiti umani f'koncentrazzjonijiet sostanzjalment oġhla minn daww li ntlahqu klinikament.

Studji ta' sentejn fuq il-karċinogenicità: fi ġrieden irġiel, ġew osservati żjidi fl-inċidenza ta' tumuri tal-pulmun b'doži ta'  $\geq 4$  u  $\geq$  darbtejn daww fl-umani b'doża ta' 0.5 mg u 1 mg rispettivament. Qabel l-iżvilupp ta' tumuri kien hemm proliferazzjoni tal-pneumoċiti fil-pulmun li ma ġietx osservata fil-firien, fil-klieb jew fix-xadini, u dan jindika li dan l-avveniment prinċipali fl-iżvilupp ta' tumur fil-pulmun osservat fil-ġrieden probabbli huwa speċifiku għall-ispeċi. Inċidenzi oġhla ta' tumuri oħra inkluzi glijomi tal-moħħ f'firien nisa u rġiel, karċinomi tal-fwied fi ġrieden irġiel, tumuri vaskulari beninji fi ġrieden nisa u adenoma u karċinomi tal-fwied f'firien nisa, deħru biss b'doži qawwija matul ħajjithom. Madankollu l-livelli ta' bla effett ma setgħux jiġu stabbiliti b'mod preċiż. Il-possibbiltà li jsir tbassir minn dawn is-sejbiet fuq l-umani għadha mhix magħrufa. Għad-*data* klinika, ara sezzjoni 5.1.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Maltitol (E965)  
Sodium citrate  
Citric acid, anhydrous  
Methylhydroxybenzoate (E218)  
Propylhydroxybenzoate (E216)  
Orange flavour (toġhma ta' akaċja u toġhma naturali)  
Sodium hydroxide għall-aġġustament tal-pH għal madwar 6  
Hydrochloric acid għall-aġġustament tal-pH għal madwar 6  
Ilma ppurifikat

### 6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat mal-ilma, solventi oħrajn jew prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

sentejn

Wara li tinfetah, is-soluzzjoni tista' tintuża sad-data ta' skadenza li tidher fuq il-flixxun.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-flixxun fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

210 ml soluzzjoni orali fi fliexken ta' l-HDPE b'tapp magħmul apposta biex it-tfal ma jkunux jistgħu jifih (polypropylene). Kull kartuna tinkludi mgħarfa għall-qies (polypropylene) b'marki minn 0.5 ml sa 10 ml.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/343/005

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Ġunju 2006  
Data ta' l-aħħar tiġdid: 26 Ġunju 2011

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

{XX/SSSS}

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

CATALENT ANAGNI S.R.L., Loc. Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, 03012 Anagni (FR), L-Italja

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, l-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA (PREŻENTAZZJONIJIET TAL-FLIXKUN U TAL-FOLJI) U L-KLIEM FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita  
entecavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' entecavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pakkett tal-folji:** 30 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita

**Pakkett tal-flixkun:** 30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Pakkett tal-folji:**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-kartuna oriġinali.

Pakkett tal-flixkun:

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pakkett tal-folji: EU/1/06/343/003

30 x 1 pillola miksija b'rita

EU/1/06/343/006

90 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-flixkun: EU/1/06/343/001

30 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' barra: Baraclude 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
<NN>

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Baraclude 0.5 mg pilloli  
entecavir

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FUS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA (PREŻENTAZZJONIJIET TAL-FLIXKUN U TAL-FOLJI) U L-KLIEM FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita  
entecavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' entecavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pakkett tal-folji:** 30 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita

**Pakkett tal-flixkun:** 30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Pakkett tal-folji:**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-kartuna oriġinali.

Pakkett tal-flixkun:

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pakkett tal-folji:	EU/1/06/343/004	30 x 1 pillola miksija b'rita
	EU/1/06/343/007	90 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett tal-flixkun:	EU/1/06/343/002	30 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' barra: Baraclude 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
<NN>

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Baraclude 1 mg pilloli  
entecavir

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FUS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA U FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Baraclude 0.05 mg/ml soluzzjoni orali  
entecavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml fih 0.05 mg ta' entecavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: maltitol, preservatives E216, E218.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

210 ml ta' soluzzjoni orali b' mġharfa tal-kejl.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Żomm il-flixkun fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/343/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' barra: Baraclude 0.05 mg/ml

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
<NN>



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita Entecavir

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

- 1. X'inhu Baraclude u għalxiex jintuża
- 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Baraclude
- 3. Kif għandek tiehu Baraclude
- 4. Effetti sekondarji possibbli
- 5. Kif taħżen Baraclude
- 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu BARACLUDE u għalxiex jintuża

**Il-pilloli Baraclude huma mediċini kontra virusijiet, użati sabiex jittrattaw infezzjoni kronika (fit-tul) bil-virus ta' l-epatite B (HBV) fl-adulti.** Baraclude jista' jintuża fuq persuni li għandhom ħsara fil-fwied iżda li l-fwied tagħhom ikun għadu jaħdem tajjeb (marda tal-fwied ikkumpensata) u f'persuni li l-fwied tagħhom ikollu ħsara u ma jaħdimx kif suppost (marda tal-fwied dekkumpensata).

**Il-pilloli Baraclude jintużaw ukoll biex jikkuraw infezzjoni HBV kronika (fit-tul) fi tfal u adolexxenti li għandhom sentejn sa anqas minn 18-il sena.** Baraclude jista' jintuża fi tfal li l-fwied tagħhom ikollu ħsara iżda xorta jkun qed jaħdem kif suppost (marda tal-fwied kumpensata).

Infezzjoni bil-virus ta' epatite B tista' twassal għal ħsara fil-fwied. Baraclude inaqqas l-ammont tal-virus f'għismek, u jtejjeb il-kundizzjoni tal-fwied.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BARACLUDE

##### Tihux Baraclude

- **jekk inti allergiku** għal entecavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Baraclude.

- **jekk qatt kellek xi problemi fil-kliwi**, għid lit-tabib tiegħek. Dan huwa importanti minħabba li Baraclude jiġi eliminat mill-għisem permezz tal-kliwi u jista' jkollok bżonn aġġustament tad-doża jew ta' l-iskeda ta' dożaġġ.
- **tiqafx tiehu Baraclude mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek** minħabba li l-epatite tiegħek tista' tiggrava wara li twaqqaf it-trattament. Meta t-trattament tiegħek bi Baraclude jitwaqqaf, it-tabib tiegħek ikompli jimmonitorjak u jehodlok it-testijiet tad-demem għal bosta xhur.
- **iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk il-fwied tiegħek jaħdimx sew** u, jekk le, x'jista' jiġri jekk tiehu Baraclude.

- **jekk inti infettat/a wkoll bl-HIV** (virus ta' l-immunodeficienza umana) kun cert li tgħid lit-tabib tiegħek. M'għandekx tiehu Baraclude jekk għandek infezzjoni bl-epatite B sakemm ma tkunx qed tiehu mediċini għall-HIV fl-istess hin, billi l-effikaċja ta' trattament futur kontra l-HIV tista' tonqos. Baraclude ma jikkontrollax l-infezzjoni ta' l-HIV tiegħek.
- **jekk tiehu Baraclude xorta tista' tinfetta nies oħra bil-virus ta' l-epatite B (HBV)** permezz ta' kuntatt sesswali jew fluwidi tal-ġisem (inkluż kontaminazzjoni bid-demm). Għalhekk, huwa importanti li jittieħdu prekawzjonijiet xierqa sabiex oħrajn ma jiġux infettati bl-HBV. Hemm vacċin disponibbli biex jiproteġi lil dawk f'riskju li jiġu infettati bl-HBV.
- **Baraclude jappartjeni għal kategorija ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika** (eċċess ta' aċidu lattiku f'demmek) u tkabbir tal-fwied. Sintomi bħal dardir, rimettar u uġiġh fl-istonku jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' aċidożi lattika. Dan l-effett sekondarju rari iżda serju, xi kultant kien fatali. Aċidożi lattika sseħħ aktar spiss fin-nisa, b'mod partikolari jekk huma hoxxnin hafna. It-tabib tiegħek se jjer jimmonitorjak regolament meta tkun qed tircievi Baraclude.
- **jekk qabel ingħatajt kura għal epatite B kronika**, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Baraclude ma għandux jintuża għal tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu anqas minn 10 kg.

### **Mediċini oħra u Baraclude**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

### **Baraclude ma' ikel u xorb**

Ħafna drabi tista' tiehu Baraclude kemm ma' l-ikel kif ukoll fuq stonku vojti. Madankollu, jekk qabel kellek trattament b'mediċina bis-sustanza attiva lamivudine għandek tqis dan li ġej. Jekk tkun qlibt għal Baraclude minħabba li t-trattament b'lamivudine ma kienx qiegħed jaħdem, għandek tiehu Baraclude fuq stonku vojti darba kuljum. Jekk il-marda tal-fwied tiegħek tkun f'fażi avvanzata hafna, it-tabib tiegħek ser jgħidlek ukoll biex tiehu Baraclude fuq stonku vojti. Stonku vojti ifisser tal-anqas sagħtejn wara xi ikla u tal-anqas sagħtejn qabel l-ikla li jmiss.

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi ma gietx studjata.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila. Ma ntweriex li Baraclude huwa bla periklu biex jintuża matul it-tqala. Baraclude ma għandux jintuża matul tqala sakemm dan ma jiġix speċifikament issuggerit mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li n-nisa, li qegħdin f'età li jkollhom it-tfal, u li jkunu qegħdin jircievi t-trattament bi Baraclude jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex jevitaw li jinqabdu tqal.

It-treddiġ m'huwiex irrakkomandat waqt trattament bi Baraclude. Avża lit-tabib tiegħek jekk inti qiegħda tredda'. M'huwiex magħruf jekk entecavir, is-sustanza attiva fi Baraclude, johroġx fil-ħalib tas-sider tal-omm.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Sturdament, nuqqas ta' saħħa (għeja) u hedla (ngħas tqil) huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistgħu jfixklu l-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk għandek xi dubju ikkonsulta lit-tabib tiegħek.

### **Baraclude fih lactose**

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

### 3. Kif ghandek tiehu BARACLUDGE

#### Mhux il-pazjenti kollha jistgħu jieħdu l-istess doża ta' Baraclude.

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem ghandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Għal adulti**, id-doża rakkomandata hija jew 0.5 mg jew 1 mg darba kuljum li tittiehed oralment (mill-ħalq).

#### Id-doża tiegħek tiddependi fuq:

- jekk inti ġejtx ittrattat għal infezzjoni b'HBV qabel, u liema medicina ħadt.
- jekk għandekx problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inqas għalik jew jordnalek teħodha anqas ta' spiss minn darba kuljum.
- il-kundizzjoni tal-fwied tiegħek.

**Għal tfal u adolexxenti** (minn sentejn sa inqas minn 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba abbażi tal-piż tat-tifel tiegħek. Is-soluzzjoni ta' Baraclude hija rakkomandata għal pazjenti li jiżnu minn 10 kg sa 32.5 kg. Tfal li jiżnu tal-inqas 32.6 kg jistgħu jieħdu s-soluzzjoni orali jew il-pillola ta' 0.5 mg. Id-dożaġġi kollha ser jittieħdu darba kuljum oralment (mill-ħalq). M'hemm ebda rakkomandazzjoni għal Baraclude fi tfal li għandhom inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg.

It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq id-doża li hija tajba għalik. Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek sabiex tkun żgur li l-medicina tiegħek hija effettiva għal kolli u sabiex tnaqqas l-iżvilupp ta' reżistenza għat-trattament. Hu Baraclude għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk u meta għandek twaqqaf it-trattament.

Xi pazjenti għandhom jieħdu Baraclude fuq stonku vojta (ara **Baraclude ma' ikel u xorb f'Sezzjoni 2**). Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tiehu Baraclude fuq stonku vojta, stonku vojta ifisser tal-anqas saġtejn wara ikla u tal-anqas saġtejn qabel l-ikla li jmiss.

#### Jekk tiehu Baraclude aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

#### Jekk tinsa tiehu Baraclude

Huwa importanti li ma taqbez ebda doża. Jekk taqbez doża ta' Baraclude, ħudha malajr kemm jista' jkun, u mbagħad hu d-doża li jkun imissek skont il-programm fil-ħin regolari tagħha. Jekk ikun wasal il-ħin tad-doża l-oħra li jkun imissek, tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża skedata ta' wara, fil-ħin li jkun imissek toħodha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

#### Twaqqafx Baraclude mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek

Xi nies isofru minn sintomi ta' epatite serji ħafna meta jieqfu jieħdu Baraclude. Għid lit-tabib tiegħek minnufih b'kull bidla fis-sintomi li jkollok wara li tkun waqqaft it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Pazjenti ttrattati bi Baraclude rrapportaw l-effetti sekondarji li ġejjin:

## **Adulti**

- komuni (għallinqas pazjent 1 minn kull 100): uġiġħ ta' ras, insomnija (diffikultà biex wiehed jorqod), għeja (għeja kbira), sturdament, nġhas (hedla), rimettar, dijarea, dardir, dispepsja (indigestjoni), u livelli oġħla ta' enzimi tal-fwied fid-demmm.
- mhux komuni (tal-anqas 1 f'kull 1,000 pazjent): raxx, telf ta' xagħar.
- rari (tal-anqas 1 f'kull 10,000 pazjent): reazzjoni allergika severa.

## **Tfal u adolexxenti**

L-effetti sekondarji li esperjenzaw tfal u adolexxenti huma simili għal dawk li esperjenzaw l-adulti kif deskritt hawn fuq bid-differenza ta' dan li ġej:

Komuni ħafna (tal-anqas 1 minn kull 10 pazjenti): livelli baxxi ta' newtrofili (tip wiehed ta' ċelluli bojod fid-demmm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjoni).

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen BARACLUDGE**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun, folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Pakkett tal-folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-kartuna oriġinali.

Pakkett tal-flixkun: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Baraclude**

- Is-sustanza attiva hi entecavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' entecavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Qalba tal-pillola: cospovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, cellulose microcrystalline u povidone.
  - Kisja tal-pillola: hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171), u polysorbate 80 (E433).

### **Kif jidher Baraclude u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) huma ta' lewn abjad għal abjad fl-isfar u għandhom għamla trijangulari. Huma mmarkati b'"BMS" fuq naħa u "1611" fuq in-naħa l-oħra. Baraclude 0.5 mg pilloli miksijin b'rita jiġu f'kaxxa tal-kartun li kull kaxxa fiha 30 x 1 jew 90 x 1 pillola miksijin b'rita (f'folji ta' doża waħda) u fi fliexken li fihom 30 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Manifattur:

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

L-Italja

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita Entecavir

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

- 1. X'inhu Baraclude u għalxiex jintuża
- 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Baraclude
- 3. Kif għandek tiehu Baraclude
- 4. Effetti sekondarji possibbli
- 5. Kif taħžen Baraclude
- 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu BARACLUDGE u għalxiex jintuża

**Il-pilloli Baraclude huma mediċini kontra virusijiet, użati sabiex jittrattaw infezzjoni kronika (fit-tul) bil-virus ta' l-epatite B (HBV) fl-adulti.** Baraclude jista' jintuża fuq persuni li għandhom ħsara fil-fwied iżda li l-fwied tagħhom ikun għadu jahdem tajjeb (marda tal-fwied ikkumpensata) u f'persuni li l-fwied tagħhom ikollu ħsara u ma jahdimx kif suppost (marda tal-fwied dekkumpensata).

**Il-pilloli Baraclude jintużaw ukoll biex jikkuraw infezzjoni HBV kronika (fit-tul) fi tfal u adolexxenti li għandhom sentejn sa anqas minn 18-il sena.** Baraclude jista' jintuża fi tfal li l-fwied tagħhom ikollu ħsara iżda xorta jkun qed jahdem kif suppost (marda tal-fwied kumpensata).

Infezzjoni bil-virus ta' epatite B tista' twassal għal ħsara fil-fwied. Baraclude inaqqas l-ammont tal-virus f'għismek, u jtejjeb il-kundizzjoni tal-fwied.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BARACLUDGE

##### Tihux Baraclude

- **jekk inti allergiku** għal entecavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Baraclude.

- **jekk qatt kellek xi problemi fil-kliwi**, għid lit-tabib tiegħek. Dan huwa importanti minħabba li Baraclude jiġi eliminat mill-għisem permezz tal-kliwi u jista' jkollok bżonn aġġustament tad-doża jew ta' l-iskeda ta' dożaġġ.
- **tiqafx tiehu Baraclude mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek** minħabba li l-epatite tiegħek tista' tiggrava wara li twaqqaf it-trattament. Meta t-trattament tiegħek bi Baraclude jitwaqqaf, it-tabib tiegħek ikompli jimmonitorjak u jehodlok it-testijiet tad-demem għal bosta xhur.
- **iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk il-fwied tiegħek jahdimx sew** u, jekk le, x'jista' jiġri jekk tiehu Baraclude.

- **jekk inti infettat/a wkoll bl-HIV** (virus ta' l-immunodeficienza umana) kun cert li tgħid lit-tabib tiegħek. M'għandekx tiehu Baraclude jekk għandek infezzjoni bl-epatite B sakemm ma tkunx qed tiehu mediċini għall-HIV fl-istess hin, billi l-effikaċja ta' trattament futur kontra l-HIV tista' tonqos. Baraclude ma jikkontrollax l-infezzjoni ta' l-HIV tiegħek.
- **jekk tiehu Baraclude xorta tista' tinfetta nies oħra bil-virus ta' l-epatite B (HBV)** permezz ta' kuntatt sesswali jew fluwidi tal-ġisem (inkluż kontaminazzjoni bid-demm). Għalhekk, huwa importanti li jittieħdu prekawzjonijiet xierqa sabiex oħrajn ma jiġux infettati bl-HBV. Hemm vacċin disponibbli biex jiproteġi lil dawk f'riskju li jiġu infettati bl-HBV.
- **Baraclude jappartjeni għal kategorija ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika** (eċċess ta' aċidu lattiku f'demmek) u tkabbir tal-fwied. Sintomi bħal dardir, rimettar u uġiġh fl-istonku jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' aċidożi lattika. Dan l-effett sekondarju rari iżda serju, xi kultant kien fatali. Aċidożi lattika sseħħ aktar spiss fin-nisa, b'mod partikolari jekk huma hoxxnin hafna. It-tabib tiegħek se jjer jimmonitorjak regolament meta tkun qed tircievi Baraclude.
- **jekk qabel ingħatajt kura għal epatite B kronika**, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Baraclude ma għandux jintuza għal tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu anqas minn 10 kg.

### **Mediċini oħra u Baraclude**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

### **Baraclude ma' ikel u xorb**

Ħafna drabi tista' tiehu Baraclude kemm ma' l-ikel kif ukoll fuq stonku vojti. Madankollu, jekk qabel kellek trattament b'mediċina bis-sustanza attiva lamivudine għandek tqis dan li ġej. Jekk tkun qlibt għal Baraclude minħabba li t-trattament b'lamivudine ma kienx qiegħed jaħdem, għandek tiehu Baraclude fuq stonku vojti darba kuljum. Jekk il-marda tal-fwied tiegħek tkun f'fażi avvanzata hafna, it-tabib tiegħek ser jgħidlek ukoll biex tiehu Baraclude fuq stonku vojti. Stonku vojti ifisser tal-anqas sagħtejn wara xi ikla u tal-anqas sagħtejn qabel l-ikla li jmiss.

### **Tqala, treddiġh u fertilità**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila. Ma ntwerix li Baraclude huwa bla periklu biex jintuza matul it-tqala. Baraclude ma għandux jintuza matul tqala sakemm dan ma jiġix speċifikament issuggerit mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li n-nisa, li qegħdin f'età li jkollhom it-tfal, u li jkunu qegħdin jircievu t-trattament bi Baraclude jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex jevitaw li jinqabdu tqal.

It-treddiġh m'huwiex irrakkomandat waqt trattament bi Baraclude. Avża lit-tabib tiegħek jekk inti qiegħda tredda'. M'huwiex magħruf jekk entecavir, is-sustanza attiva fi Baraclude, johroġx fil-ħalib tas-sider tal-omm.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Sturdament, nuqqas ta' saħħa (għeja) u hedla (ngħas tqil) huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistgħu jfixklu l-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk għandek xi dubju ikkonsulta lit-tabib tiegħek.

### **Baraclude fih lactose**

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.



### 3. Kif ghandek tiehu BARACLUDGE

#### Mhux il-pazjenti kollha jistgħu jieħdu l-istess doża ta' Baraclude.

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem ghandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Għal adulti**, id-doża rakkomandata hija jew 0.5 mg jew 1 mg darba kuljum li tittiehed oralment (mill-ħalq).

#### Id-doża tiegħek tiddependi fuq:

- jekk inti ġejtx ittrattat għal infezzjoni b'HBV qabel, u liema medicina ħadt.
- jekk ghandekx problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inqas għalik jew jordnalek teħodha anqas ta' spiss minn darba kuljum.
- il-kundizzjoni tal-fwied tiegħek.

**Għal tfal u adolexxenti** (minn sentejn sa inqas minn 18-il sena), Hija disponibbi soluzzjoni orali ta' Baraclude jew pilloli ta' 0.5 mg ta' Baraclude

It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq id-doża li hija tajba għalik. Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek sabiex tkun żgur li l-medicina tiegħek hija effettiva għal kollox u sabiex tnaqqas l-izvilupp ta' reżistenza għat-trattament. Hu Baraclude għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk u meta ghandek twaqqaf it-trattament.

Xi pazjenti għandhom jieħdu Baraclude fuq stonku vojta (ara **Baraclude ma' ikel u xorb f' Sezzjoni 2**). Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieħu Baraclude fuq stonku vojta, stonku vojta ifisser tal-anqas saġtejn wara ikla u tal-anqas saġtejn qabel l-ikla li jmiss.

#### Jekk tieħu Baraclude aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

#### Jekk tinsa tieħu Baraclude

Huwa importanti li ma taqbez ebda doża. Jekk taqbez doża ta' Baraclude, ħudha malajr kemm jista' jkun, u mbagħad hu d-doża li jkun imissek skont il-programm fil-ħin regolari tagħha. Jekk ikun wasal il-ħin tad-doża l-oħra li jkun imissek, tiħux id-doża li tkun insejt tieħu. Stenna u hu d-doża skedata ta' wara, fil-ħin li jkun imissek toħodha. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

#### Twaqqafx Baraclude mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek

Xi nies isofru minn sintomi ta' epatite serji ħafna meta jieqfu jieħdu Baraclude. Għid lit-tabib tiegħek minnufih b'kull bidla fis-sintomi li jkollok wara li tkun waqqaft it-trattament.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Pazjenti trattati bi Baraclude rrapportaw l-effetti sekondarji li ġejjin:

#### Adulti

- komuni (għallinqas pazjent 1 minn kull 100): uġiġħ ta' ras, insomnja (diffikultà biex wieħed jorqod), għeja (għeja kbira), sturdament, nġhas (ħedla), rimettar, dijarea, dardir, dispepsja (indigestjoni), u livelli oġħla ta' enzimi tal-fwied fid-demmm.
- mhux komuni (tal-anqas 1 f'kull 1,000 pazjent): raxx, telf ta' xagħar.
- rari (tal-anqas 1 f'kull 10,000 pazjent): reazzjoni allergika severa.

## **Tfal u adolexxenti**

L-effetti sekondarji li esperjenzaw tfal u adolexxenti huma simili għal dawk li esperjenzaw l-adulti kif deskritt hawn fuq bid-differenza ta' dan li ġej:

Komuni ħafna (tal-anqas 1 minn kull 10 pazjenti): livelli baxxi ta' newtrofili (tip wiehed ta' ċelluli bojod fid-demm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjoni).

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen BARACLUDE**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun, folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Pakkett tal-folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-kartuna oriġinali.

Pakkett tal-flixxun: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Baraclude**

- Is-sustanza attiva hi entecavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' entecavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma:  
Qalba tal-pillola: crosopovidone, lactose monohydrate, magnesium stearate, cellulose microcrystalline u povidone.  
Kisja tal-pillola: hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171), u iron oxide red.

### **Kif jidher Baraclude u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) huma ta' lewn roża u għandhom għamla trijangulari. Huma mmarkati b'“BMS” fuq naħa u “1612” fuq in-naħa l-oħra. Baraclude 1 mg pilloli miksijin b'rita jiġu f'kaxex tal-kartun li kull kaxxa fiha 30 x 1 jew 90 x 1 pillola miksijin b'rita (f'folji ta' doża waħda) u fi fliexken li fihom 30 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Manifattur:  
CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
L-Italja

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Baraclude 0.05 mg/ml soluzzjoni orali

Entecavir

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Baraclude u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Baraclude
3. Kif għandek tiehu Baraclude
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Baraclude
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu BARACLUDGE u għalxiex jintuża

**Is-soluzzjoni orali Baraclude hija medicina kontra virusijiet, użata sabiex tittratta infezzjoni kronika (fit-tul) bil-virus ta' l-epatite B (HBV) fl-adulti.** Baraclude jista' jintuża fuq persuni li għandhom ħsara fil-fwied iżda li l-fwied tagħhom ikun għadu jaħdem tajjeb (marda tal-fwied ikkumpensata) u f'persuni li l-fwied tagħhom ikollu ħsara u ma jaħdimx kif suppost (marda tal-fwied dekkumpensata).

**Is-soluzzjoni orali Baraclude tintuża wkoll biex tikkura infezzjoni HBV kronika (fit-tul) fi tfal u adolexxenti li għandhom sentejn sa anqas minn 18-il sena.** Baraclude jista' jintuża fi tfal li l-fwied tagħhom ikollu ħsara iżda xorta jkun qed jaħdem kif suppost (marda tal-fwied kumpensata).

Infezzjoni bil-virus ta' l-epatite B tista' twassal għal ħsara fil-fwied. Baraclude inaqas l-ammont tal-virus f'għismek, u jtejjeb il-kundizzjoni tal-fwied.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BARACLUDGE

##### Tihux Baraclude

- **jekk inti allergiku** għal entecavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Baraclude.

- **jekk qatt kellek xi problemi fil-kliwi,** għid lit-tabib tiegħek. Dan huwa importanti minħabba li Baraclude jiġi eliminat mill-għisem permezz tal-kliwi u jista' jkollok bżonn aġġustament tad-doża jew ta' l-iskeda ta' dożaġġ.
- **tiqafx tiehu Baraclude mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek** minħabba li l-epatite tiegħek tista' tiggrava wara li twaqqaf it-trattament. Meta t-trattament tiegħek bi Baraclude jitwaqqaf, it-tabib tiegħek ikompli jimmonitorjak u jehodlok it-testijiet tad-demem għal bosta xhur.
- **iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk il-fwied tiegħek jaħdimx sew** u, jekk le x'jistgħu jkunu l-effetti possibbli ta' x'jista' jiġri jekk tiehu Baraclude fuq it-trattament tiegħek.

- **jekk inti infettat/a wkoll bl-HIV** (virus ta' l-immunodeficijenza umana) kun cert li tgħid lit-tabib tiegħek. M'għandekx tieħu Baraclude jekk għandek infezzjoni bl-epatite B sakemm ma tkunx qed tieħu mediċini għall-HIV fl-istess hin, billi l-effikaċja ta' trattament futur kontra l-HIV tista' tonqos. Baraclude ma jikkontrollax l-infezzjoni ta' l-HIV tiegħek.
- **jekk tieħu Baraclude xorta tista' tinfetta nies oħra bil-virus ta' l-epatite B (HBV)** permezz ta' kuntatt sesswali jew fluwidi tal-ġisem (inkluż kontaminazzjoni bid-demm). Għalhekk, huwa importanti li jittieħdu prekawzjonijiet xierqa sabiex oħrajn ma jiġux infettati bl-HBV. Hemm vaċċin disponibbli biex jiproteġi lil dawk f'riskju li jiġu infettati bl-HBV.
- **Baraclude jappartjeni għal kategorija ta' mediċini li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika** (eċċess ta' aċidu lattiku f'demmek) u tkabbir tal-fwied. Sintomi bħal dardir, rimettar u uġiġh fl-istonku jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' aċidożi lattika. Dan l-effett sekondarju rari iżda serju, xi kultant kien fatali. Aċidożi lattika sseħħ aktar spiss fin-nisa, b'mod partikolari jekk huma hoxxnin ħafna. It-tabib tiegħek se jjer jimmonitorjak regolarment meta tkun qed tirċievi Baraclude.
- **jekk qabel ingħatajt kura għal epatite B kronika**, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Baraclude ma għandux jintuża għal tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu anqas minn 10 kg.

### **Mediċini oħra u Baraclude**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

### **Baraclude ma' ikel u xorb**

Ħafna drabi tista' tieħu Baraclude kemm ma' l-ikel kif ukoll fuq stonku vojti. Madankollu, jekk qabel kellek trattament b'mediċina bis-sustanza attiva ta' lamivudine għandek tqis dan li ġej. Jekk tkun qlibt għal Baraclude minħabba li t-trattament b'lamivudine ma kienx qiegħed jaħdem, għandek tieħu Baraclude fuq stonku vojti darba kuljum. Jekk il-marda tal-fwied tiegħek tkun f'fażi avvanzata ħafna, it-tabib tiegħek ser jgħidlek ukoll biex tieħu Baraclude fuq stonku vojti. Stonku vojti ifisser tal-anqas saġhtejn wara xi ikla u tal-anqas saġhtejn qabel l-ikla li jmiss.

It-tfal u l-adolexxenti (minn sentejn sa anqas minn 18-il sena) jistgħu jieħdu Baraclude mal-ikel jew fuq stonku vojti.

### **Tqala, treddiġh u fertilità**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila. Ma ntwerix li Baraclude huwa bla periklu biex jintuża matul it-tqala. Baraclude ma għandux jintuża matul tqala sakemm dan ma jiġix speċifikament issuġġerit mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li n-nisa, li qegħdin f'età li jkollhom it-tfal, u li jkun qegħdin jirċievu t-trattament bi Baraclude jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex jevitaw li jinqabdu tqal.

It-treddiġh m'huwiex irrakkomandat waqt trattament bi Baraclude. Avża lit-tabib tiegħek jekk inti qiegħda tredda'. M'huwiex magħruf jekk entecavir, is-sustanza attiva fi Baraclude, joħroġ fil-ħalib tas-sider tal-omm.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Sturdament, nuqqas ta' saħħa (għeja) u ħedla (ngħas tqil) huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistgħu jfikklu l-ħila biex issuq u thaddem magni. Jekk għandek xi dubju ikkonsulta lit-tabib tiegħek.

### **Baraclude fih maltitol, methylhydroxybenzoate (E218), propylhydroxybenzoate (E216) u sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih maltitol. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott fih methylhydroxybenzoate (E218) u propylhydroxybenzoate (E216) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (possibbilment mhux mill-ewwel).

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### 3. Kif għandek tiegħu BARACLUDGE

#### Mhux il-pazjenti kollha jistgħu jiehdu l-istess doża ta' Baraclude.

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruġek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Id-doża rakkomandata hija jew 0.5 mg (10 ml) jew 1 mg (20 ml) darba kuljum li tittiehed oralment (mill-halq).

**Għall-adulti**, id-doża rakkomandata hija jew ta' 0.5 mg (10 ml) jew 1 mg (20 ml) darba kuljum li tittiehed oralment (mill-halq).

#### Id-doża tiegħek tiddependi fuq:

- jekk inti ġejtx ittrattat għal infezzjoni b'HBV qabel, u liema medicina haadt.
- jekk għandekx problemi fil-kliwi. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inqas għalik jew jordnalek tehodha anqas ta' spiss minn darba kuljum.
- il-kundizzjoni tal-fwied tiegħek.

**Għal tfal u adolexxenti** (minn sentejn sa inqas minn 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba abbażi tal-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Id-doża t-tajba ta' soluzzjoni orali ta' Baraclude għat-tfal u l-adolexxenti hija kkalkolata skont il-piż tal-ġisem u tittiehed darba kuljum li tittiehed oralment (mill-halq) kif indikat hawn taht:

Piż tal-Ġisem	Doża ta' Darba Kuljum Rakkomandata ta' Soluzzjoni Orali
10.0 - 14.1 kg	4.0 ml
14.2 - 15.8 kg	4.5 ml
15.9 - 17.4 kg	5.0 ml
17.5 - 19.1 kg	5.5 ml
19.2 - 20.8 kg	6.0 ml
20.9 - 22.5 kg	6.5 ml
22.6 - 24.1 kg	7.0 ml
24.2 - 25.8 kg	7.5 ml
25.9 - 27.5 kg	8.0 ml
27.6 - 29.1 kg	8.5 ml
29.2 - 30.8 kg	9.0 ml
30.9 - 32.5 kg	9.5 ml
Tal-anqas 32.6 kg	10.0 ml

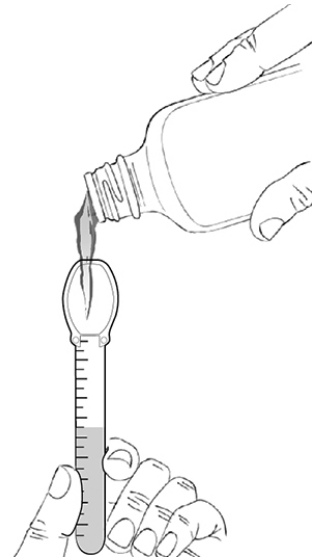
M'hemm ebda rakkomandazzjoni ta' dożaġġ għal Baraclude fi tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu anqas minn 10 kg.

It-tabib tiegħek jagħtik parir fuq id-doża li hija tajba għalik. Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek sabiex tkun żgur li l-medicina tiegħek hija effettiva għal kollox u sabiex tnaqqas l-izvilupp ta' reżistenza għat-trattament. Hu Baraclude għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk u meta għandek twaqqaf it-trattament.

Baracludesoluzzjoni orali hija mfassla bħala prodott lest biex jintuża. Tiddilwix jew thallat din is-soluzzjoni ma' l-ilma jew ma' xi haġa oħra.

Baraclude soluzzjoni orali tiġi b'mgħarfa ta' dożaġġ b'marki minn 0.5 sa 10 millilitri. Uża l-imgħarfa hekk:

1. Żomm l-imgħarfa f'pożizzjoni vertikali (wieqfa) u imlieha ftit ftit sal-marka li tikkorrespondi għad-doża li trid tiehu. Dawwar l-imgħarfa lejx biex tkun tista' tiċċekkja li mlejtha sad-doża li tkun trid.
2. Ibla' l-medicina direttament mill-imgħarfa tad-dożaġġ.
3. Wara kull użu, laħlaħ l-imgħarfa bl-ilma u halliha tinxef f'arja xotta.



Xi pazjenti għandhom jiehdu Baraclude fuq stonku vojta (ara **Baraclude ma' ikel u xorb f' Sezzjoni 2**). Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tiehu Baraclude fuq stonku vojta, stonku vojta ifisser tal-anqas saġtejn wara ikla u tal-anqas saġtejn qabel l-ikla li jmiss.

#### **Jekk tiehu Baraclude aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

#### **Jekk tinsa tiehu Baraclude**

Huwa importanti li ma taqbez ebda doża. Jekk taqbez doża ta' Baraclude, huwa malajr kemm jista' jkun, u mbagħad hu d-doża li jkun imissek skont il-programm fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun wasal il-hin tad-doża l-oħra li jkun imissek, tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża skedata ta' wara, fil-hin li jkun imissek toħodha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

#### **Twaqqafx Baraclude mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek**

Xi nies isofru minn sintomi ta' epatite serji ħafna meta jieqfu jiehdu Baraclude. Għid lit-tabib tiegħek minnufih b'kull bidla fis-sintomi li jkollok wara li tkun waqqaft it-ttrattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kullhadd.

Pazjenti ttrattati bi Baraclude rrapportaw l-effetti sekondarji li ġejjin:

##### **Adulti**

- komuni (għallinqas pazjent 1 minn kull 100): uġiġħ ta' ras, insomnija (diffikultà biex wieħed jorqod), għeja (għeja kbira), sturdament, nġhas (hedla), rimettar, dijarea, dardir, dispepsja (indigestjoni), u livelli oġhla ta' enzimi tal-fwied fid-demem.
- mhux komuni (tal-anqas 1 f'kull 1,000 pazjent): raxx, telf ta' xagħar.
- rari (tal-anqas 1 f'kull 10,000 pazjent): reazzjoni allergika severa.

##### **Tfal u adolexxenti**

L-effetti sekondarji li esperjenzaw tfal u adolexxenti huma simili għal dawk li esperjenzaw l-adulti kif deskritt hawn fuq bid-differenza ta' dan li ġej:

Komuni ħafna (tal-anqas 1 minn kull 10 pazjenti): livelli baxxi ta' newtrofili (tip wieħed ta' ċelluli bojod fid-demem, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjoni).

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħžen BARACLUDE**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun jew fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-flixkun fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Baraclude**

- Is-sustanza attiva hi entecavir. Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 0.05 mg ta' entecavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma: citric acid anhydrous, maltitol (E965), methylhydroxybenzoate (E218), propylhydroxybenzoate (E216), toġhma ta' laring (toġhma ta' akaċja u toġhma naturali), sodium citrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma ppurifikat.

### **Kif jidher Baraclude u l-kontenut tal-pakkett**

Is-soluzzjoni orali hija ċara, bla kulur għal isfar ċar. Baraclude 0.05 mg/ml soluzzjoni orali tiġi fi flixkun li fih 210 ml ta' soluzzjoni orali. Kull kartuna tinkludi mgħarfa tad-dożagġ (polypropylene) b'marki minn 0.5 ml sa 10 ml.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Manifattur:

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

L-Italja

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,

External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867



## **L-Irlanda**

L-imgharfa tad-dozi hija ffabrikata minn: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Rappreżentat Awtorizzat fiż-ŻEE għal Comar Plastics: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Ġermanja.

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>.