

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter.

Baraclude 1 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 0,5 mg entekavir (som monohydrat).

### Baraclude 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 1 mg entekavir (som monohydrat).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 120,5 mg laktose.

Hver 1,0 mg filmdrasjerte tablett inneholder 241 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

### Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit til "off-white" og trekantede tabletter med "BMS" inngravert på den ene siden og "1611" på den andre siden.

### Baraclude 1 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa og trekantede tabletter med "BMS" inngravert på den ene siden og "1612" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Baraclude er indisert for behandling av kronisk hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) (se pkt. 5.1) hos voksne med:

- kompensert leversykdom og tegn på aktiv viral replikasjon, vedvarende forhøyede serumalaninaminotransferase (ALAT)-nivåer og histologiske tegn på aktiv inflammasjon og/eller fibrose.
- dekompensert leversykdom (se pkt. 4.4).

For både kompensert og dekompensert leversykdom er denne indikasjonen basert på data fra kliniske studier på nukleosidnaive pasienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ infeksjon. For pasienter med lamivudinrefraktær hepatitt B, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Baraclude er også indisert for behandling av kronisk HBV infeksjon hos nukleosidnaive pediatriske pasienter fra 2 til > 18 år med kompensert leversykdom og som har bekreftet aktiv viral replikasjon og vedvarende forhøyet serum ALAT nivå, eller histologisk bekreftet moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om å starte behandling hos pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av lege som har erfaring med behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon.

## Dosering

### *Kompensert leversykdom*

*Nukleosidnaive pasienter:* den anbefalte dosen hos voksne er 0,5 mg en gang daglig, med eller uten mat.

*Lamivudinrefraktære pasienter* (dvs. med tegn på viremi mens de står på lamivudin, eller tilstedeværelse av resistensmutasjoner [LVDr] for lamivudin) (se pkt. 4.4 og 5.1): anbefalt dose hos voksne er 1 mg én gang daglig, som må tas på tom mage (mer enn 2 timer før og mer enn 2 timer etter måltid) (se pkt. 5.2). Ved tilstedeværelse av LVDr mutasjoner, bør kombinert bruk av entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor entekavir monoterapi (se pkt. 4.4).

### *Dekompensert leversykdom*

Den anbefalte dosen for voksne pasienter med dekompensert leversykdom er 1 mg én gang daglig, som må tas på tom mage (mer enn 2 timer før og mer enn 2 timer etter et måltid) (se pkt. 5.2). For pasienter med lamivudinrefraktær hepatitt B, se pkt. 4.4 og 5.1.

### *Behandlingsvarighet:*

Den optimale behandlingsvarigheten er ukjent. Behandlingsavbrudd kan vurderes som følger:

- Hos HBeAg-positive voksne pasienter bør behandling i det minste gis inntil 12 måneder etter oppnådd HBe serokonversjon (HBeAg-tap og HBV DNA-tap med anti-HBe-deteksjon i to etterfølgende serumprøver tatt med minst 3 - 6 måneders intervall) eller inntil HBs serokonversjon eller ved behandlingssvikt (se pkt. 4.4).
- Hos HBeAg-negative voksne pasienter bør behandling i det minste gis inntil HBs serokonversjon eller til tegn på behandlingssvikt foreligger. Med langtidsbehandling utover 2 år er det anbefalt regelmessig revurdering for å bekrefte at fortsatt behandling er til nytte for pasienten.

Seponering anbefales ikke hos pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose.

### *Pediatrik populasjon*

For passende dosering hos pediatrik populasjon er Baraclude mikstur eller Baraclude 0,5 filmdrasjerte tabletter tilgjengelig.

Beslutning om å behandle pediatriske pasienter bør baseres på nøye vurdering av individuelt behov hos pasient og med referanse til gjeldende behandlingsretningslinjer for barn, inkludert informasjon om baseline histologiske verdier. Fordelene med langtids virologisk suppressjon med vedvarende behandling må veies opp mot risiko ved forlenget behandling, inkludert resistens som oppstår mot hepatitt B virus.

Serum ALAT bør være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med kompensert leversykdom som skyldes HBeAg positiv kronisk hepatitt B, og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg negativ sykdom.

Pediatriske pasienter med kroppsvekt på minst 32,6 kg bør gis en daglig dose på én 0,5 mg tablett eller 10 ml (0,5 mg) mikstur, med eller uten mat. Mikstur skal brukes hos pasienter som har kroppsvekt under 32,6 kg.

### *Varighet av behandling hos pediatriske pasienter*

Optimal varighet av behandling er ikke kjent. I henhold til gjeldende pediatriske retningslinjer, kan seponering av behandling vurderes som følger:

- Hos HBeAg positive pediatriske pasienter bør behandling gis i minst 12 måneder etter ikke-detekterbare HBV DNA og HBeAg serokonversjon (HBeAg tap og anti-HBe deteksjon er oppnådd i to påfølgende serumprøver med minst 3-6 måneders mellomrom) eller til HBs serokonversjon eller ved tap av effekt. Nivå av serum ALAT og HBV DNA bør følges regelmessig etter seponering av behandling (se pkt. 4.4.).
- Hos HBeAg negative pediatriske pasienter bør behandlingen administreres til HBs serokonversjon eller at det er tegn på tap av effekt.

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

*Eldre:* det er ikke nødvendig med dosejustering basert på alder. Dosen bør justeres ut fra pasientens nyrefunksjon (se doseringsanbefaling for pasienter med svekket nyrefunksjon og pkt. 5.2).

*Kjønn og etnisitet:* det er ikke nødvendig med dosejustering basert på kjønn eller etnisitet.

*Nedsatt nyrefunksjon:* clearance av entekavir reduseres med avtakende kreatininclearance (se pkt. 5.2). Dosejustering anbefales for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert dem som er på hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). En reduksjon i den daglige dosen ved å bruke Baraclude mikstur, som vist i tabellen, er anbefalt. Alternativt kan dosen justeres ved å øke doseringsintervallet dersom miksturen ikke er tilgjengelig. Dette er også vist i tabellen. De anbefalte doseendringene er basert på ekstrapolering av en begrenset mengde data, og sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt klinisk. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye.

Kreatininclearance (ml/min)	Baraclude dosering*	
	Nukleosid-naive pasienter	Lamivudinrefraktær eller dekompensert leversykdom
≥ 50	0,5 mg én gang daglig	1 mg én gang daglig
30 - 49	0,25 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 48. time	0,5 mg én gang daglig
10 - 29	0,15 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 72. time	0,3 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 48. time
< 10 Hemodialyse eller CAPD**	0,05 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 5.-7. dag	0,1 mg én gang daglig* ELLER 0,5 mg hver 72. time

\* for doser < 0,5 mg er Baraclude mikstur anbefalt.

\*\* på hemodialysedager; administrer entekavir etter hemodialyse.

*Nedsatt leverfunksjon:* ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### Administrasjonsmåte

Baraclude skal tas oralt.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

*Nedsatt nyrefunksjon:* dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). De anbefalte doseendringene er basert på ekstrapolering av en begrenset mengde data, og sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt klinisk. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye.

*Eksaserbasjoner av hepatitt:* spontane eksaserbasjoner ved kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakteriseres ved forbigående økning i serum ALAT. Etter initiering av antiviral behandling kan ALAT øke hos noen pasienter når serum HBV-DNA-nivåene minsker (se pkt. 4.8). Median tid til forverring var 4-5 uker blant entekavir-behandlede pasienter under pågående behandling. Hos pasienter med kompensert leversykdom, var økningen i serum-ALAT generelt ikke forbundet med en økning i serumbilirubin-konsentrasjon eller leverdekompensasjon. Pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose kan ha høyere risiko for leverdekompensasjon etter forverring av hepatitt, og bør derfor monitoreres nøye i løpet av behandlingen.

Akutt forverring av hepatitt har også blitt rapportert hos pasienter som har avbrutt hepatitt B-behandling (se pkt. 4.2). Forverring etter behandling er vanligvis forbundet med stigende HBV-DNA og størstedelen viser seg å være selvbegrensende. Alvorlig forverring, inkludert dødsfall, har imidlertid blitt rapportert.

Median tid til forverring var 23-24 uker etter behandling blant entekavir-behandlede nukleosid-naive pasienter. De fleste ble rapportert i HBeAg-negative pasienter (se pkt. 4.8). Leverfunksjonen bør kontrolleres ved gjentatte intervaller med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av hepatitt B-behandlingen. Hvis hensiktsmessig kan gjenopptakelse av hepatitt B-behandlingen være berettiget.

*Pasienter med dekompensert leversykdom:* en høyere forekomst av alvorlige leverbivirkninger (uten å ta hensyn til årsaksammenheng) har blitt sett hos pasienter med dekompensert leversykdom, spesielt hos dem med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C-sykdom, sammenliknet med forekomst hos pasienter med kompensert leverfunksjon. Pasienter med dekompensert leversykdom kan også ha en høyere risiko for laktacidose og for spesifikke nyrebivirkninger som hepatorenalt syndrom. Kliniske og laboratorieparametre bør derfor overvåkes nøye i denne pasientgruppen (se også pkt. 4.8 og 5.1).

*Laktacidose og alvorlig hepatomegali med steatose:* tilfeller av laktacidose (uten hypoksemi), noen ganger dødelig, vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali og leversteatose har blitt rapportert ved bruk av nukleosidanaloger. Siden entekavir er en nukleosidanalogue, kan denne risikoen ikke utelukkes. Behandling med nukleosidanaloger bør avbrytes når aminotransferasenivåene øker raskt, ved progressiv hepatomegali eller når metabolsk-/laktacidose av ukjent etiologi oppstår. Benigne fordøyelsessymptomer, slik som kvalme, oppkast og magesmerter kan indikere laktacidoseutvikling. Alvorlige tilfeller, noen ganger med dødelig utfall, ble forbundet med pankreatitt, leversvikt/leversteatose, nyresvikt og høyere nivåer av serumlaktat. Det bør utvises forsiktighet når nukleosidanaloger foreskrives til enhver pasient (særlig overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom. Disse pasientene bør følges nøye.

For å skille mellom forhøyet aminotransferase på grunn av behandlingsrespons og økninger potensielt assosiert med laktacidose, bør legen forsikre seg om at endringene i ALAT er assosiert med forbedringer i andre laboratoriemarkører for kronisk hepatitt B.

*Resistens og spesielle forsiktighetsregler for lamivudinrefraktære pasienter:* mutasjoner i HBV polymerase som koder for lamivudinresistent substitusjon kan føre til at sekundære substitusjoner oppstår, inkludert de som er forbundet med entekavirresistens (ETVr). Hos en liten andel av lamivudinrefraktære pasienter forekom ETVr substitusjoner ved posisjonene rT184, rS202 eller rM250 ved behandlingsstart med entekavir. Pasienter med lamivudinresistent HBV har høyere risiko for å senere utvikle entekavirresistens enn pasienter uten lamivudinresistens. Den kumulative sannsynligheten for utvikling av genotypisk entekavirresistens etter 1, 2, 3, 4 og 5 års behandling i studier på lamivudinrefraktære, var henholdsvis 6 %, 15 %, 36 %, 47 % og 51 %. Virologisk respons skal hyppig overvåkes hos lamivudinrefraktære pasienter og nødvendig resistenstesting bør utføres. Hos pasienter som ikke har hatt optimal virologisk respons etter 24 ukers behandling med entekavir, bør en justering av behandlingen vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved behandlingsstart hos pasienter med dokumentert lamivudin-resistent HBV i anamnesen, bør kombinert bruk av entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor entekavir monoterapi.

Pre-eksisterende lamivudinresistent HBV er assosiert med en forhøyet risiko for senere entekavirresistens uavhengig av graden av leversykdom. Hos pasienter med dekompensert leversykdom kan virologisk gjennombrudd være assosiert med alvorlige kliniske komplikasjoner av den underliggende leversykdommen. Derfor bør kombinert bruk av entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor monoterapi med entekavir hos pasienter med både dekompensert leversykdom og lamivudinresistent HBV.

*Levertransplantat-resipienter:* nyrefunksjonen bør vurderes nøye før og under entekavir-behandling hos levertransplantatresipienter som får ciklosporin eller takrolimus (se pkt. 5.2).

*Pediatrik populasjon:* Det ble observert lavere virologisk respons (HBV DNA < 50 IE/ml) hos pediatriske pasienter med baseline HBV DNA  $\geq 8,0 \log_{10}$  IE/ml (se pkt. 5.1). Entekavir bør kun brukes hos disse pasientene dersom den potensielle fordelene oppveier potensielle risiko for barnet (dvs. resistens). Da enkelte pediatriske pasienter kan ha behov for langvarig eller også livslang behandling av aktiv kronisk hepatitt B bør entekavirs påvirkning av framtidige behandlingsalternativ vurderes.

*Samtidig infeksjon med hepatitt C eller D:* det er ingen data på effekt av entekavir hos pasienter med samtidig infeksjon av hepatitt C eller D-virus.

*Samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) og HBV hos pasienter som ikke samtidig får antiretroviral behandling.:* entekavir har ikke blitt studert i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon og som ikke får effektiv behandling for HIV. HIV-resistens har blitt observert hos pasienter behandlet med entekavir for behandling av kronisk hepatitt B infeksjon og som også har HIV-infeksjon men ikke får høyaktiv antiretroviral terapi (HAART) (se pkt. 5.1). Pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som ikke får HAART må derfor ikke behandles med entekavir. Entekavir er ikke prøvet ut som behandling for HIV-infeksjon, og anbefales derfor ikke til dette.

*Samtidig HIV/HBV-infeksjon hos pasienter som får samtidig antiretroviral behandling:* entekavir har blitt studert i 68 voksne med samtidig HIV/HBV-infeksjon hvor det ble gitt HAART-regime inkludert lamivudin (se pkt. 5.1). Det er ikke tilgjengelig effektdata for entekavir i HBeAg-negative pasienter med samtidig HIV infeksjon. Det er begrensede data på pasienter med samtidig HIV infeksjon og som har lave CD4 celledtall (< 200 celler/mm<sup>3</sup>).

*Generelt:* pasienter bør informeres om at behandling med entekavir ikke har vist seg å redusere risikoen for overførsel av HBV og derfor bør passende forholdsregler fortsatt tas.

*Laktose:* dette legemidlet inneholder 120,5 mg av laktose i hver 0,5 mg daglig dose eller 241 mg av laktose i hver 1 mg daglig dose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. En laktosefri Baraclude mikstur er tilgjengelig for disse pasientene.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Siden entekavir hovedsakelig elimineres via nyrene (se pkt. 5.2), kan samtidig administrasjon av legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon øke serumkonsentrasjonen av et av legemidlene. Bortsett fra lamivudin, adefovirdipivoksil og tenofoviridisoproksilfumarat, har ikke effektene av samtidig administrering av entekavir med andre legemidler som skiller ut renalt eller påvirker nyrefunksjon, blitt evaluert. Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når entekavir gis samtidig med slike legemidler.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom entekavir og lamivudin, adefovir eller tenofovir ble observert.

Entekavir er ikke et substrat, induser eller hemmer av cytokrom P450 (CYP450)-enzymer (se pkt. 5.2). Det er derfor usannsynlig at CYP450-medierte legemiddelinteraksjoner oppstår med entekavir.

#### *Pediatrik populasjon*

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

*Fertile kvinner:* ettersom potensiell risiko for fosteret er ukjent, skal fertile kvinner bruke sikker prevensjon.

*Graviditet:* det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av entekavir hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Baraclude skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Det foreligger ingen data på entekavirs effekt på overføring av HBV fra mor til nyfødt barn. Det bør derfor tas passende forholdsregler for å forebygge neonatal overførsel av HBV.

*Amming:* det er ukjent hvorvidt entekavir skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist at entekavir skilles ut i morsmelk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det kan ikke utelukkes en risiko for spedbarn. Amming må avbrytes under behandling med Baraclude.

*Fertilitet:* toksikologiske studier i dyr som har fått entekavir har ikke vist tegn på redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, tretthet og søvnighet er vanlige bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### *a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen:*

I kliniske studier på pasienter med kompensert leversykdom var de vanligste bivirkningene av enhver alvorlighetsgrad med i det minste en mulig relasjon til entekavir hodepine (9 %), tretthet (6 %), svimmelhet (4 %) og kvalme (3 %). Forverring av hepatitt under og etter avbrutt entekavirbehandling er også rapportert (se pkt. 4.4 og *c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*).

#### *b. Tabellarisk sammendrag av bivirkninger*

Vurdering av bivirkninger er basert på erfaring fra overvåking etter markedsføring og fire kliniske studier hvor 1720 pasienter med kronisk hepatitt B-infeksjon og kompensert leversykdom fikk dobbeltblind behandling med entekavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i opp til 107 uker (se pkt. 5.1). I disse studiene var sikkerhetsprofilene, inkludert avvikende laboratorieverdier, sammenlignbare for entekavir 0,5 mg daglig (679 nukleosidnaive HBeAg-positive eller negative pasienter med en median behandlingstid på 53 uker), entekavir 1 mg daglig (183 lamivudinrefraktære pasienter med en median behandlingstid på 69 uker) og lamivudin.

Bivirkninger som i det minste muligens er relatert til behandling med entekavir er listet opp etter organklasse. Frekvensen er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $<1/1000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	sjeldne: anafylaktoid reaksjon
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	vanlige: søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	vanlige: hodepine, svimmelhet, søvnighet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	vanlige: oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	vanlige: forhøyede aminotransferaser
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	mindre vanlige: utslett, håravfall
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet:</i>	vanlige: tretthet (fatigue)

Tilfeller av laktacidose har vært rapportert, ofte i forbindelse med dekompensert lever, annen alvorlig medisinsk tilstand eller legemiddelbruk (se pkt. 4.4).

Behandling utover 48 uker: fortsatt behandling med entekavir med median varighet på 96 uker avdekket ikke noen nye sikkerhetssignaler.

*c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:*

Avvikende laboratorieverdier: I kliniske studier med nukleosid-naive pasienter hadde 5 % ALAT økning > 3 ganger baseline, og < 1 % hadde ALAT økning > 2 ganger baseline sammen med total bilirubin > 2 ganger øvre normalnivå (ULN) og > 2 ganger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl forekom hos < 1 % av pasientene, amylasenivåer > 3 ganger baseline hos 2 %, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 11 % og trombocytter < 50 000/mm<sup>3</sup> hos < 1 %.

I kliniske studier med lamivudinrefraktære pasienter hadde 4 % ALAT økning > 3 ganger baseline, og < 1 % hadde ALAT økning > 2 ganger baseline sammen med total bilirubin > 2 ganger ULN og > 2 ganger baseline. Amylasenivåer > 3 ganger baseline forekom hos 2 % av pasientene, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 18 % og trombocytter < 50 000/mm<sup>3</sup> hos < 1 %.

Forverring under behandling: i studier med nukleosid-naive pasienter, oppstod under behandling ALAT-økning > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter vs. 4 % av lamivudinbehandlede pasienter. I studier med lamivudinrefraktære pasienter, oppstod ALAT-økning > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter. Median tid til ALAT-stigning blant entekavirbehandlede pasienter var 4 - 5 uker fra behandlingsstart. ALAT-økningen gikk generelt tilbake ved fortsatt behandling, og var i de fleste tilfellene forbundet med en  $\geq 2 \log_{10}$ /ml reduksjon i virusmengde som gikk forut for eller sammenfalt med ALAT-stigningen. Periodisk monitorering av leverfunksjonen anbefales under behandling.

Forverring etter avbrudd av behandling: akutt forverring av hepatitt har blitt rapportert hos pasienter som har avbrutt antihepatitt B-virusbehandling, inkludert behandling med entekavir (se pkt. 4.4). I studier på nukleosid-naive pasienter opplevde 6 % av entekavirbehandlede pasienter og 10 % av lamivudinbehandlede pasienter ALAT-stigning (> 10 ganger ULN og > 2 ganger referanse [minimum ved baseline eller siste sluttdosemåling]) i løpet av oppfølgingstiden etter behandling. Blant entekavirbehandlede nukleosid-naive pasienter hadde ALAT-stigningene en median tid til start på 23 - 24 uker, og 86 % (24/28) av ALAT-stigningene oppstod i HBeAg-negative pasienter. I studier på lamivudinrefraktære pasienter, med kun et begrenset antall pasienter som ble fulgt opp, utviklet 11 % av entekavir-behandlede pasienter og ingen lamivudinbehandlede pasienter ALAT-stigning i løpet av oppfølgingstiden.



I de kliniske studiene ble entekavirbehandling avbrutt hvis pasientene fikk en forhåndsdefinert respons. Hvis behandling avbrytes uten hensyn til behandlingsrespons, kan forekomsten av ALAT-stigninger etter seponering være høyere.

#### *d. Pediatrisk populasjon*

Sikkerheten av entekavir hos pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år er basert på to kliniske studier hos personer med kronisk HBV-infeksjon, en fase II farmakinetisk studie (studie 028) og en fase III studie (studie 189). Disse studiene gir erfaring i 195 HBeAg-positive nukleosid behandlingsnaive personer som fikk behandling med entekavir med en median varighet på 99 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med entekavir var sammenfallende med de som ble observert i kliniske studier med entekavir hos voksne (se a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen og pkt. 5.1) med følgende unntak hos pediatriske pasienter:

- Svært vanlig bivirkning: nøytropeni.

#### *e. Andre spesielle populasjoner*

Erfaring fra pasienter med dekompensert leversykdom: sikkerhetsprofilen til entekavir hos pasienter med dekompensert leversykdom ble vurdert i en randomisert, åpen, sammenlignende studie der pasientene fikk behandling med entekavir 1 mg/dag (n = 102) eller adefovirdipivoksil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). I forhold til bivirkningene angitt i pkt. b. *Tabellarisk sammendrag av bivirkninger*, ble en tilleggsvirkning [reduksjon i bikarbonat i blod (2 %)] observert hos entekavirbehandlede pasienter i uke 48. Den kumulative dødeligheten i studien var 23 % (23/102), og som forventet i denne populasjonen var dødsårsakene generelt leverrelaterte. Den kumulative frekvensen av hepatocellulær karsinom (HCC) i studien var 12 % (12/102). Alvorlige bivirkninger var generelt leverrelaterte, med en kumulativ frekvens i studien på 69 %. Pasienter med høy CTP-score ved studiestart hadde høyere risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

Avvikende laboratorieverdier: i uke 48 hadde ingen av de entekavirbehandlede pasientene med dekompensert leversykdom ALAT-økninger både > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline, og 1 % av pasientene hadde ALAT-økninger > 2 ganger baseline samtidig med total bilirubin > 2 ganger ULN og > 2 ganger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl forekom hos 30 % av pasientene, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 10 % og trombocytter < 50 000/mm<sup>3</sup> hos 20 %.

Erfaring fra pasienter med samtidig HIV-infeksjon: sikkerhetsprofilen til entekavir i et begrenset antall pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon, og som stod på HAART-regime (høy-aktiv antiretroviral behandling) inklusive lamivudin, tilsvarte sikkerhetsprofilen i monoinfiserte HBV-pasienter (se pkt. 4.4).

Kjønn/alder: det var ingen synlig forskjell i sikkerhetsprofilen til entekavir med hensyn til kjønn (≈ 25 % kvinner i de kliniske studiene) eller alder (≈ 5 % av pasientene > 65 år gamle).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Der er begrenset erfaring med entekavir overdosering rapportert hos pasienter. Friske personer som fikk opptil 20 mg/daglig i opptil 14 dager, og enkeltdoser opptil 40 mg hadde ingen uventede bivirkninger. Hvis overdosering oppstår, må pasienten følges nøye for tegn på toksisitet og gis nødvendig støttende behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid  
reverstranskriptasehemmer  
ATC-kode: J05AF10

**Virkningsmekanisme:** entekavir, en guanosinnukleosid-analog med aktivitet mot HBV polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat (TP)formen, som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved å konkurrere med det naturlige substratet deoksyguanosin-TP, hemmer entekavir-TP funksjonelt de tre aktivitetene til viral polymerase: (1) priming av HBV polymerase, (2) reverstranskripsjon av den negative DNA-tråden fra den pregenomiske messenger RNA, og (3) syntese av den positive HBV DNA-tråden. Entekavir-TP  $K_i$  for HBV DNA polymerase er 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entekavir-TP er en svak hemmer av cellulær DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\delta$  med  $K_i$  verdier på 18 til 40  $\mu\text{M}$ . I tillegg hadde høy eksponering av entekavir ingen relevante negative effekter på  $\gamma$ -polymerase eller mitokondriell DNA-syntese i HepG2 celler ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Antiviral aktivitet:** entekavir hemmet HBV DNA-syntese (50 % reduksjon,  $EC_{50}$ ) ved en konsentrasjon på 0,004 $\mu\text{M}$  i humane HepG2 celler transfektert med villtype HBV. Median  $EC_{50}$  verdi for entekavir mot LVD<sub>r</sub> HBV (rtL180M og rtM204V) var 0,026  $\mu\text{M}$  (spekter 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Rekombinante virus som koder for adefovirresistente substitusjoner ved enten rtN236T eller rtA181V forble fullt følsomme for entekavir.

En analyse av hemmende aktivitet av entekavir mot et spekter av laboratorie- og kliniske HIV-1 isolater ved bruk av varierte celler og assaymetoder ga  $EC_{50}$ -verdier fra 0,026 til  $> 10 \mu\text{M}$ ; de lavere  $EC_{50}$ -verdiene ble observert ved reduserte virusnivåer i assays. Entekavir selekterte for en M184I substitusjon ved mikromolare konsentrasjoner i cellekultur, noe som bekrefter hemmende aktivitet ved høye entekavirkonsentrasjoner. HIV-varianter som inneholder M184V-substitusjonen viste tap av følsomhet for entekavir (se pkt. 4.4).

I HBV kombinasjonsassays i cellekultur var abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin ikke antagonister til anti-HBV-effekten av entekavir over et bredt konsentrasjonsområde. I HIV antivirale assays var ikke entekavir i mikromolare konsentrasjoner antagonist til anti-HIV-effekt i cellekultur av disse seks NRTIer eller emtricitabin.

**Resistens i cellekultur:** sammenliknet med villtype HBV viser LVD<sub>r</sub>-virus som inneholder rtM204V og rtL180M-substitusjoner innen reverstranskriptase en 8 ganger nedsatt følsomhet for entekavir. Inkorporering av ekstra ETV<sub>r</sub> aminosyreforandringene rtT184, rtS202 eller rtM250 minsker entekavirfølsomheten i cellekultur. Substitusjoner observert i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; rtM250I, L eller V) reduserer videre følsomheten 16 til 741 ganger i forhold til villtype-virus. Lamivudinresistente stammer som inneholder rtL180M pluss rtM204V i kombinasjon med aminosyresubstitusjon rtA181C medførte en reduksjon av fenotypisk følsomhet av entekavir på 16 til 122 ganger. ETV<sub>r</sub> substitusjonene ved posisjonene rt184, rtS202 og rtM250 har alene bare en beskjeden effekt på entekavirfølsomhet, og har ikke blitt observert i fravær av LVD<sub>r</sub> substitusjoner i flere enn 1000 sekvenserte pasientprøver. Resistens er mediert via redusert binding av inhibitor til endret HBV revers transkriptase, og resistent HBV gir redusert replikasjons kapasitet i cellekultur.

**Klinisk erfaring:** demonstrasjonen av fordelene er basert på histologisk, virologisk, biokjemisk og serologisk respons etter 48 ukers behandling i kliniske studier med aktiv kontroll på 1633 voksne med kronisk hepatitt B-infeksjon, tegn på viral replikasjon og kompensert leversykdom. Sikkerhet og effekt for entekavir ble også vurdert i en aktiv-kontrollert klinisk studie med 191 HBV-infiserte pasienter med dekompensert leversykdom og i en klinisk studie med 68 pasienter infisert med HBV og HIV samtidig.

I studier med pasienter med kompensert leversykdom var histologisk forbedring definert som  $\geq 2$ -punkts nedgang fra baseline i Knodell nekro-inflammatorisk skala med ingen forverring i Knodell

fibroseskala. Respons for pasienter med baseline Knodell Fibrose Score på 4 (cirrhose) var sammenlignbare med generelle responser på alle effektresultatmål (alle pasienter hadde kompensert leversykdom). Høy baseline Knodell nekroinflammatorisk score (> 10) ble forbundet med større histologisk bedring i nukleosid-naive pasienter. Baseline ALAT nivåer  $\geq 2$  ganger ULN og baseline HBV DNA  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopier/ml var begge assosiert med høyere forekomst av virologisk respons (uke 48 HBV DNA < 400 kopier/ml) i nukleosidnaive HBeAg positive pasienter. Uavhengig av baselinenivåer viste flertallet av pasientene histologisk og virologisk respons på behandlingen.

Erfaring fra nukleosid-naive pasienter med kompensert leversykdom:

Resultater ved 48 uker av randomiserte, dobbelt-blinde studier som sammenlikner entekavir (ETV) med lamivudin (LVD) i HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) pasienter er presentert i tabellen.

	Nukleosid-naive			
	HbeAg-positiv (studie 022)		HbeAg-negativ (studie 027)	
	ETV 0,5 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig	ETV 0,5 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishak fibrosescore-forbedring	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishak fibrosescore-forverring	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Virusmengdereduksjon ( $\log_{10}$ kopier/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA ikke detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT normalisering ( $\leq 1$ gang ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg Serokonversjon	21 %	18 %		

\*p-verdi vs lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroseinflammasjonsskala  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> et primær-endepunkt

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

Erfaring fra lamivudinrefraktære pasienter med kompensert leversykdom:

I en randomisert dobbelt-blind studie i HBeAg-positive lamivudinrefraktære pasienter (026), hvor 85 % av pasientene hadde LVD<sub>r</sub>-mutasjoner ved baseline, byttet pasienter som fikk lamivudin ved studiestart enten til entekavir 1 mg én gang daglig, med verken utvaskings- eller overlappingsperiode (n = 141), eller fortsatte med lamivudin 100 mg én gang daglig (n = 145). Resultatene ved uke 48 er presentert i tabellen.

	Lamivudinrefraktære	
	HBeAg-positiv (studie 026)	
	ETV 1,0 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	55 %*	28 %
Ishak fibroscore-forbedring	34 %*	16 %
Ishak fibroscore-forverring	11 %	26 %
n	141	145
Virusmengdereduksjon (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
HBV DNA ikke detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	19 %*	1 %
ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Serokonversjon	8 %	3 %

\*p-verdi vs lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroseinflammatorisk skala ≥ 2)

<sup>b</sup> et primær-ende punkt.

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

#### Resultater utover 48 ukers behandling:

Behandling ble avsluttet når forhåndsdefinerte responskriterier var oppfylt enten ved 48 uker eller i løpet av det andre året med behandling. Responskriterier var HBV-virologisk suppresjon (HBV DNA < 0,7 MEq/ml ved bDNA) og tap av HBeAg (i HBeAg-positiv pasienter) eller ALAT < 1,25 ganger ULN (i HBeAg negative pasienter). Pasienter som responderte ble fulgt i ytterligere 24 uker etter behandlingsslutt. Pasienter som oppfylte virologiske, men ikke serologiske eller biokjemiske responskriterier, fortsatte på blindet behandling. Pasienter som ikke hadde virologisk respons ble tilbudt alternativ behandling.

#### Nukleosid-naive:

HBeAg-positiv (studie 022): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 354) resulterte i en kumulativ responsrate på 80 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 87 % for ALAT-normalisering, 31 % for HBeAg serokonversjon og 2 % for HbsAg serokonversjon (5 % for HbsAg-tap). For lamivudin (n = 355) var den kumulative responsraten 39 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 79 % for ALAT-normalisering, 26 % for HBeAg serokonversjon og 2 % for HbsAg serokonversjon (3 % for HbsAg-tap).

Blant pasientene som fortsatte behandling utover 52 uker (median på 96 uker), hadde 81 % av 243 entekavir-behandlede og 39 % av 164 lamivudin-behandlede pasienter HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingsslutt. ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN) forekom hos 79 % av entekavirbehandlede og 68 % av lamivudinbehandlede pasienter.

HBeAg-negative (studie 027): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 325) resulterte i en kumulativ responsrate på 94 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 89 % for ALAT-normalisering versus 77 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 84 % for ALAT-normalisering for lamivudin-behandlede pasienter (n = 313).

For 26 entekavir-behandlede og 28 lamivudin-behandlede pasienter som fortsatte behandling utover 52 uker (median 96 uker), hadde 96 % av entekavir-behandlede og 64 % av lamivudin-behandlede pasienter HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingsslutt. ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN) oppstod hos 27 % av entekavir-behandlede og 21 % av lamivudin-behandlede pasienter ved doseringsslutt.

For pasienter som oppfylte protokolldefinerte responskriterier vedvarte responsen gjennom 24-ukers oppfølgingen etter behandling hos 75 % (83/111) av entekavirresponderne vs. 73 % (68/93) for lamivudinresponderne i studie 022 og 46 % (131/286) av entekavirresponderne vs. 31 % (79/253) for lamivudinresponderne i studie 027. Oppfølging 48 uker etter behandling viste at en betydelig andel HBeAg negative pasienter hadde mistet responsen.

Resultater fra leverbiopsi: 57 pasienter fra de pivotale nukleosid-naive studiene 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som ble inkludert i en langtids rollover-studie, ble evaluert med hensyn på histologiske langtidseffekter på lever. Entekavirdosen var 0,5 mg daglig i de pivotale studiene (gjennomsnittlig 85 ukers eksponering) og 1 mg daglig i rollover-studien (gjennomsnittlig 177 ukers eksponering). I tillegg fikk 51 pasienter i rollover-studien lamivudin initialt (median varighet 29 uker). Av disse pasientene hadde 55/57 (96 %) histologiske forbedringer som definert tidligere (se over), og 50/57 (88 %) hadde en  $\geq 1$ -poengs nedgang i Ishak fibrosescore. Av pasienter med Ishak fibrosescore  $\geq 2$  ved baseline, hadde 25/43 (58 %) en  $\geq 2$ -poengs nedgang. Alle pasientene (10/10) med fremskreden fibrose eller cirrhose ved baseline (Ishak fibrosescore på 4, 5 eller 6), hadde en  $\geq 1$ -poengs nedgang (median nedgang fra baseline var 1,5 poeng). På tidspunktet for langtids-biopsi hadde alle pasientene HBV DNA  $< 300$  kopier/ml og 49/57 (86 %) hadde serum ALAT  $\leq 1$  ganger øvre normalnivå (ULN). Alle 57 pasientene forble positive overfor HBsAg.

#### *Lamivudinrefraktære:*

HBeAg-positive (studie 026): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 141) resulterte i en kumulativ responsrate på 30 % for HBV DNA  $< 300$  kopier/ml ved PCR og 85 % for ALAT-normalisering og 17 % for HBeAg serokonversjon.

For de 77 pasientene som fortsatte entekavirbehandling utover 52 uker (median 96 uker), hadde 40 % av pasientene HBV DNA  $< 300$  kopier/ml ved PCR og 81 % hadde ALAT-normalisering ( $\leq 1$  gang ULN) ved behandlingsslutt.

#### *Alder/kjønn:*

Det synes ikke å være forskjell i effekt for entekavir basert på kjønn ( $\approx 25$  % kvinner i de kliniske studiene) eller alder ( $\approx 5$  % av pasientene  $> 65$  år)

#### *Langtids oppfølgingsstudie*

Studie 080 var en randomisert åpen fase 4 observasjonsstudie som skulle evaluere langtidsrisiko for entekavirbehandling (ETV, n = 6216) eller annen standardbehandling med HBV-nukleosid (syre) (ikke-ETV) (n = 6162) i opptil 10 år hos pasienter med kronisk HBV (CHB)-infeksjon. De viktigste kliniske utfallene som ble evaluert i studien var alle typer maligne neoplasier (sammensatte tilfeller av maligne HCC- og ikke-HCC-neoplasier), leverrelatert progresjon av HBV-sykdom, maligne ikke-HCC-neoplasier, HCC og død, inkludert leverrelatert død. I denne studien var ikke ETV forbundet med en økt risiko for maligne neoplasier sammenlignet med bruk av ikke-ETV. Dette ble evaluert ved enten det sammensatte endepunktet som bestod av alle typer maligne neoplasier (ETV n = 331, ikke-ETV n = 337, HR = 0,93 [0,8-1,1]), eller det individuelle endepunktet malign ikke-HCC-neoplasi (ETV n = 95, ikke-ETV n = 81, HR = 1,1 [0,82-1,5]). De rapporterte tilfellene av leverrelatert progresjon av HBV-sykdom og HCC var sammenlignbare i både ETV- og ikke-ETV-gruppene. De vanligst rapporterte malignitetene i både ETV- og ikke-ETV-gruppene var HCC, etterfulgt av gastrointestinale maligniteter.

#### *Spesielle populasjoner*

*Pasienter med dekompensert leversykdom:* i studie 048 fikk 191 pasienter med HBeAg positiv eller negativ kronisk HBV-infeksjon og påvist hepatisk dekompensasjon, definert som en CTP-score på 7 eller høyere, entekavir 1 mg én gang daglig eller adefovirdipivoksil 10 mg én gang daglig. Pasientene var enten HBV-behandlingsnaive eller forbehandlet (bortsett fra forbehandling med entekavir, adefovirdipivoksil eller tenofovirdisoproksilfumarat). Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig CTP score på 8,59 og 26 % av pasientene var CTP klasse C. Gjennomsnittlig Model of End Stage Liver Disease (MELD) score ved baseline var 16,23. Gjennomsnittlig HBV DNA vha. PCR i serum var 7,83  $\log_{10}$  kopier/ml og gjennomsnittlig serum-ALAT var 100 U/l. 54 % av pasientene var HBeAg-positive, og 35 % av pasientene hadde LVDr-substitusjoner ved baseline. Entekavir viste fortrinn i forhold til adefovirdipivoksil på det primære effektendepunktet for gjennomsnittlig endring fra baseline i HBV DNA vha. PCR i serum ved uke 24. Resultater for utvalgte studieendepunkter ved uke 24 og 48 er vist i tabellen.

	Uke 24		Uke 48	
	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovirdipiv oksil 10 mg én gang daglig	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovirdipiv oksil 10 mg én gang daglig
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Andel udetekterbare (<300 kopier/ml) <sup>b</sup>	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Gjennomsnittlig endring fra baseline (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil eller forbedret CTP score <sup>b,d</sup>	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD score Gjennomsnittlig endring fra baseline <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg-tap <sup>b</sup>	1 %	0	5 %	0
Normalisering av: <sup>f</sup>				
ALAT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumin (≥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 %)
Protrombintid (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

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

<sup>b</sup> NC=F (noncompleter=failure), ikke fullført=feil, betyr behandlingsavbrytelse før analyseuken. Årsaker inklusive død, manglende effekt, bivirkning og noncompliance/manglende oppfølging, er regnet som feil (f.eks. HBV DNA ≥ 300 kopier/ml)

<sup>c</sup> NC=M (noncompleters=missing), ikke fullført=mangler

<sup>d</sup> Definert som reduksjon eller ingen endring fra baseline i CTP-score.

<sup>e</sup> Gjennomsnittlig MELD-score ved baseline var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoksil.

<sup>f</sup> Pasienter med unormale verdier ved baseline er nevner.

\* p<0,05

ULN=øvre normalnivå, LLN=nedre normalnivå.

Tidspunktet for inntreden av HCC eller død (avhengig av hva som skjedde først) var sammenlignbar for de to behandlingsgruppene. Kumulativ dødelighet i studien var 23 % (23/102) og 33 % (29/89) for pasienter som ble behandlet med henholdsvis entekavir og adefovirdipivoksil, og kumulativ forekomst av HCC i studien var 12 % (12/102) og 20 % (18/89) for henholdsvis entekavir og adefovirdipivoksil. For pasienter med LVDr-substitusjoner ved baseline var prosentandelen av pasienter med HBV DNA <300 kopier/ml 44 % for entekavir og 20 % for adefovir ved uke 24 og 50 % for entekavir og 17 % for adefovir ved uke 48.

*Pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som samtidig får HAART:* studie 038 inkluderte 67 HBeAg positive og 1 HBeAg negative pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon. Pasientene hadde stabilt kontrollert HIV (HIV RNA < 400 kopier/ml) med tilbakevendende HBV-viremi på et lamivudin-inneholdende HAART-regime. HAART-regimene inneholdt ikke emtricitabin eller tenofovir disoproksilfumarat. Ved baseline hadde entekavirbehandlede pasienter en median varighet av tidligere lamivudin-behandling på 4,8 år og median CD4-tall på 494 celler/mm<sup>3</sup> (–med bare 5 pasienter med CD4 tall på < 200 celler/mm<sup>3</sup>). Pasientene fortsatte lamivudinbehandlingen og ble randomisert til å legge til enten entekavir 1 mg én gang daglig (n = 51) eller placebo (n = 17) i 24 uker etterfulgt av 24 ekstra uker hvor alle fikk entekavir. Ved 24 uker var reduksjonen i HBV virusmengde signifikant større med entekavir (-3,65 vs. en økning på 0,11 log<sub>10</sub> kopier/ml). For pasienter som opprinnelig ble randomisert til entekavirbehandling var reduksjonen i HBV DNA ved 48 uker -4,20 log<sub>10</sub> kopier/ml, ALAT-normalisering hadde inntruffet hos 37 % av pasientene med unormal baseline-ALAT, og ingen av pasientene oppnådde HBeAg serokonversjon.

*Samtidig HIV/HBV-infeksjon hos pasienter som ikke får samtidig HAART:* entekavir har ikke blitt studert i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som ikke samtidig mottar effektiv HIV-behandling. Det er observert reduksjon i HIV RNA i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som får entekavir monoterapi men ikke HAART. Seleksjon av HIV-variant M184V har blitt observert i noen tilfeller, hvilket har betydning for valg av HAART-regime for pasienten i fremtiden. Entekavir bør derfor ikke brukes hos disse pasientene på grunn av potensialet for utvikling av HIV resistens (se pkt. 4.4).

*Levertransplantat-resipienter:* Sikkerhet og effekt av entekavir 1 mg én gang daglig ble vurdert i en enarmet studie hos 65 pasienter som gjennomgikk levertransplantasjon for komplikasjoner av kronisk HBV-infeksjon og som hadde HBV DNA <172 IE/ml (ca. 1000 kopier/ml) ved tidspunkt for transplantasjon. Studiepopulasjonen bestod av 82 % menn, 39 % kaukasere og 37 % asiater med en gjennomsnittsalder på 49 år. 89 % av pasientene hadde HBeAg-negativ sykdom ved tidspunkt for transplantasjonen. Av de 61 pasientene som var evaluerbare for effekt (fikk entekavir i minst 1 måned), fikk 60 også hepatitt B immunglobulin (HBIG) som del av profylaksen etter transplantasjonen. Av disse 60 pasientene fikk 49 mer enn 6 måneders HBIG-behandling. Ved uke 72 etter transplantasjon hadde ingen av de 55 observerte tilfellene virologisk tilbakefall av HBV [definert som HBV DNA ≥50 IE/ml (ca. 300 kopier/ml)] og det var ingen rapporterte virologiske tilbakefall ved tidspunkt for sensur av de igjenværende 6 pasientene. Alle 61 pasienter hadde tap av HBsAg etter transplantasjon, og 2 av disse ble senere HBsAg-positive til tross for en fortsatt ikke målbar HBV DNA (<6 IE/ml). Hyppigheten og karakteren av bivirkninger i denne studien stemte overens med det som forventes hos pasienter som har gjennomgått en levertransplantasjon og den kjente sikkerhetsprofilen til entekavir.

*Pediatrik populasjon:* Studie 189 er en studie av effekt og sikkerhet av entekavir hos 180 nukleosid behandlingsnaive barn og ungdom fra 2 til < 18 års alder med HBeAg-positiv kronisk hepatitt B-infeksjon, kompensert leversykdom og forhøyet ALAT. Pasientene ble randomisert (2:1) til å enten få blindet behandling med entekavir 0,015 mg/kg opp til 0,5 mg per dag (N=120) eller placebo (N=60). Randomiseringen var stratifisert etter aldersgruppe (2-6 år og > 6-12 år, og >12-18 år). Baseline demografi og HBV sykdomskarakteristika var sammenlignbare mellom de to behandlingsarmene og på tvers av aldersgrupper. Ved studiestart var gjennomsnittlig HBV DNA 8,1 log<sub>10</sub> IE/ml og gjennomsnittlig ALAT var 103 E/l på tvers av studiepopulasjonen. Resultatene for de primære effektendepunktene ved uke 48 og uke 96 er vist i tabellen nedenfor.

	Entekavir		Placebo*
	Uke 48	Uke 96	Uke 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/mL og HBeAg serokonversjon <sup>a</sup>	24,2 %	35,8 %	3,3%
HBV DNA < 50 IE/mL <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg serokonversjon <sup>a</sup>	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT normalisering <sup>a</sup>	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IE/mL <sup>a</sup>			
Baseline HBV DNA < 8 log <sub>10</sub> IE/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Baseline HBV DNA ≥ 8 log <sub>10</sub> IE/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (noncompleter=failure), ikke fullført=feil

\* Pasienter randomisert til placebo og som ikke hadde HBe-serokonversjon ved uke 48 ble overført til en åpen studie med entekavir i år 2 av studien. Randomiserte sammenligningsdata er derfor kun tilgjengelig til og med uke 48.

Den pediatrike resistensvurderingen er basert på data fra nukleosid-behandlingsnaive pediatrike pasienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infeksjon i to kliniske studier (028 og 189). De to studiene gir resistensdata fra 183 pasienter behandlet og overvåket i år 1 og fra 180 pasienter behandlet og overvåket i år 2. Vurdering av genotypen ble utført hos alle pasienter med tilgjengelige prøver og som hadde virologisk gjennombrudd til og med uke 96 eller HBV DNA ≥ 50 IE/ml ved

uke 48 eller uke 96. I løpet av år 2 ble genotypisk resistens mot ETV påvist hos 2 pasienter (1,1 % kumulativ sannsynlighet for resistens i løpet av år 2).

**Klinisk resistens hos voksne:** pasienter i kliniske studier som initielt ble behandlet med entekavir 0,5 mg (nukleosid-naive) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktære), og med PCR HBV DNA-måling under pågående behandling i eller etter uke 24, ble monitorert for resistens.

Gjennom 240 uker i nukleosidnaive studier ble genotypisk bevis for ETVr-substitusjoner på rtT184, rtS202 eller rtM250 identifisert i 3 pasienter som ble behandlet med entekavir, hvorav 2 opplevde virologisk gjennombrudd (se tabell). Disse substitusjonene ble observert bare ved tilstedeværelse av LVDr-substitusjoner (rtM204V og rtL180M).

Forekomst av genotypisk entekavirresistens gjennom 5 år, nukleosid-naive studier					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Pasienter som ble behandlet og monitorert for resistens <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pasienter i spesifikt år med:</b>					
- forekomst av genotypisk ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypisk ETVr <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulativ sannsynlighet for:</b>					
- forekomst av genotypisk ETVr <sup>c</sup>	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotypisk ETVr <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd <sup>d</sup>	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

<sup>a</sup> Resultater reflekterer bruk av en 1 mg-dose entekavir for 147 av 149 pasienter i år 3 og alle pasienter i år 4 og 5 og med kombinasjonen entekavir-lamivudinbehandling (etterfulgt av langtids entekavirbehandling) i en median tid på 20 uker for 130 av 149 pasienter i år 3 og i 1 uke for 1 av 121 pasienter i år 4 i en rollover-studie.

<sup>b</sup> Inkluderer pasienter med minst en HBV DNA-måling vha. PCR under pågående behandling i eller etter uke 24 til og med uke 58 (År 1), etter uke 58 til og med uke 102 (År 2), etter uke 102 til og med uke 156 (År 3), etter uke 156 til og med uke 204 (år 4), eller etter uke 204 til og med uke 252 (år 5).

<sup>c</sup> Pasienter som også har LVDr-substitusjoner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir i HBV DNA vha. PCR, bekreftet med påfølgende måling eller ved slutten av tidsrammen.

ETVr-substitusjoner (i tillegg til LVDr substitusjoner rtM204V/I ± rtL180M) ble observert ved baseline i isolater fra 10/187 (5 %) lamivudinrefraktære pasienter som ble behandlet med entekavir og monitorert for resistens, og indikerer at tidligere lamivudinbehandling kan selektere disse resistenssubstitusjonene og at de kan forekomme med lav frekvens før entekavirbehandling. Fram til og med uke 240 fikk 3 av 10 pasienter virologisk gjennombrudd ( $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir). Forekomst av entekavirresistens til og med uke 240 i studier på lamivudinrefraktære er summert i tabellen.

Genotypisk entekavirresistens ved år 5, studier på lamivudinrefraktære					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Pasienter som ble behandlet og monitorert for resistens <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pasienter i spesifikt år med:</b>					
- forekomst genotypisk ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2



- genotypisk ETV <sub>r</sub> <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1
<b>Kumulativ sannsynlighet for:</b>					
- forekomst genotypisk ETV <sub>r</sub> <sup>c</sup>	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotypisk ETV <sub>r</sub> <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd	1,1 % <sup>e</sup>	10,7 % <sup>e</sup>	27 % <sup>e</sup>	41,3 % <sup>e</sup>	43,6 %

<sup>a</sup> Resultater reflekterer bruk av kombinasjonen entekavir-lamivudinbehandling (etterfulgt av langtids entekavirbehandling) i en median tid på 13 uker for 48 av 80 pasienter i år 3, en median tid på 38 uker for 10 av 52 pasienter i år 4, og i 16 uker for 1 av 33 pasienter i år 5, i en rollover-studie.

<sup>b</sup> Inkluderer pasienter med minst en HBV DNA-måling vha. PCR under pågående behandling i eller etter uke 24 til og med uke 58 (år 1), etter uke 58 til og med uke 102 (år 2), etter uke 102 til og med uke 156 (år 3), etter uke 156 til og med uke 204 (år 4), eller etter uke 204 til uke 252 (år 5).

<sup>c</sup> Pasienter har også LVDr-substitusjoner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir i HBV DNA vha. PCR, bekreftet med påfølgende målinger eller ved slutten av tidsrammen.

<sup>e</sup> Forekomst av ETV<sub>r</sub> i hvilket som helst år, virologisk gjennombrudd i spesifisert år.

Blant lamivudinrefraktære pasienter med baseline HBV DNA  $<10^7 \log_{10}$  kopier/ml, oppnådde 64 % (9/14) HBV DNA  $<300$  kopier/ml ved uke 48. Disse 14 pasientene hadde en lavere andel genotypisk entekavirresistens (kumulativ sannsynlighet på 18,8 % gjennom 5 års oppfølging) enn den totale studiepopulasjonen (se tabell). Også lamivudinrefraktære pasienter som oppnådde HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  år kopier/ml ved PCR ved uke 24 hadde en lavere andel resistens enn de som ikke gjorde det (5 år kumulativ sannsynlighet på henholdsvis 17,6 % [n=50] mot 60,5 % [n=135]).

*Integrert analyse av kliniske fase 2- og fase 3-studier:* I en integrert analyse etter markedsføring av resistensdata for entekavir fra 17 kliniske fase 2- og 3-studier, ble det oppdaget forekomst av den entekavirresistensassosierte substitusjonen rtA181C hos 5 av 1461 pasienter under behandling med entekavir. Denne substitusjonen ble kun oppdaget i nærvær av de lamivudinresistensassosierte substitusjonene rtL180M pluss rtM204V.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

*Absorpsjon:* entekavir absorberes raskt med maksimal plasmakonsentrasjon etter 0,5 - 1,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten har ikke blitt bestemt. Basert på urinutskillelse av uforandret legemiddel har biotilgjengeligheten blitt estimert å være minst 70 %. Det er en dose-proporsjonal økning i  $C_{max}$  og AUC-verdier etter gjentatt dosering med doser fra 0,1 - 1 mg. Steady-state er oppnådd mellom 6 - 10 dager etter dosering én gang daglig med  $\approx 2$  ganger akkumulasjon.  $C_{max}$  og  $C_{min}$  ved steady-state er henholdsvis 4,2 og 0,3 ng/ml for en dose på 0,5 mg, og henholdsvis 8,2 og 0,5 ng/ml for 1 mg. Tabletten og miksturen var bioekvivalente i friske personer, derfor kan begge former brukes om hverandre.

Administrasjon av 0,5 mg entekavir med et standard fettrikt måltid (945 kcal, 54,6 g fett) eller et lett måltid (379 kcal, 8,2 g fett) resulterte i en liten forsinkelse i absorpsjonen (1 - 1,5 time etter mat vs. 0,75 time fastende), en nedgang i  $C_{max}$  på 44 - 46 %, og en nedgang i AUC på 18 - 20 %. Den lavere  $C_{max}$  og AUC dersom tatt med mat anses ikke å være klinisk relevant i nukleosidnaive pasienter, men kan påvirke effekten hos lamivudinrefraktære pasienter (se pkt. 4.2).

*Distribusjon:* det estimerte distribusjonsvolumet for entekavir er i overskudd av total kroppsvæske. Proteinbinding til humant serumprotein *in vitro* er  $\approx 13$  %.

*Biotransformasjon:* entekavir er ikke et substrat, hemmer eller induser av CYP450-enzymssystemet. Etter administrasjon av  $^{14}C$ -entekavir ble det ikke observert noen oksidative eller acetylerede metabolitter, og små mengder av fase II-metabolittene glukuronid og sulfatforbindelser ble observert.

*Eliminasjon:* entekavir elimineres hovedsakelig via nyrene med uringjenvinning av uforandret legemiddel ved steady-state på ca. 75 % av dosen. Renal clearance er uavhengig av dose og ligger innenfor et intervall på 360 - 471 ml/min, som tyder på at entekavir gjennomgår både glomerulær

filtrasjon og netto tubulær sekresjon. Etter oppnådde topp-nivåer synker entekavir plasmakonsentrasjonen på en bi-eksponentiell måte med en terminal halveringstid på  $\approx 128 - 149$  timer. Den observerte legemiddelakkumulasjonsindeksen er  $\approx 2$  ganger med dosering én gang daglig, noe som antyder en effektiv akkumulasjons-halveringstid på ca. 24 timer.

*Nedsatt leverfunksjon:* farmakokinetiske parametere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon tilsvarte de hos pasienter med normal leverfunksjon.

*Nedsatt nyrefunksjon:* entekavirclearance avtar med minskende kreatininclearance. En 4-timers hemodialyse-periode fjernet  $\approx 13\%$  av dosen, og  $0,3\%$  ble fjernet ved CAPD. Entekavirs farmakokinetikk etter en enkeltdose på 1 mg i pasienter (uten kronisk hepatitt B-infeksjon) er vist i tabellen nedenfor:

	Baseline kreatininclearance (ml/min)					
	Ikke svekket > 80 (n = 6)	Mild > 50; $\leq$ 80 (n = 6)	Moderat 30-50 (n = 6)	Alvorlig 20-< 30 (n = 6)	Alvorlig Håndtert med haemodialyse (n = 6)	Alvorlig Håndtert med CAPD (n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml) (CV %)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC <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)	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)

*Etter levertransplantasjon:* entekavireksponeringen hos HBV-infiserte levertransplanterte på en stabil dose av ciklosporin A eller takrolimus (n = 9) var  $\approx 2$  ganger eksponeringen i friske personer med normal nyrefunksjon. Endret nyrefunksjon bidro til økningen i entekavireksponering hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

*Kjønn:* AUC var  $14\%$  høyere i kvinner enn i menn pga. forskjeller i nyrefunksjon og vekt. Etter justering for forskjell i kreatininclearance og kroppsvekt var det ingen forskjell i eksponeringen mellom menn og kvinner.

*Eldre:* alderens betydning for entekavirs farmakokinetikk ble evaluert ved å sammenlikne eldre personer i aldersgruppen 65 - 83 år (gjennomsnittlig alder for kvinner 69 år, menn 74 år) med unge personer i alderen 20 - 40 år (gjennomsnittlig alder kvinner 29 år, menn 25 år). AUC var  $29\%$  høyere i eldre enn i unge personer, hovedsakelig pga. forskjeller i nyrefunksjon og vekt. Etter justering for forskjeller i kreatininclearance og kroppsvekt hadde eldre personer en  $12,5\%$  høyere AUC enn unge personer. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen, som dekket pasienter i alderen 16 - 75 år, viste ikke at alder hadde noen signifikant påvirkning på entekavirs farmakokinetikk.

*Etnisitet:* den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste ikke at etnisitet hadde noen signifikant påvirkning på entekavirs farmakokinetikk. Konklusjoner kan imidlertid bare trekkes for de kaukasiske og asiatiske gruppene siden det var for få pasienter i de andre kategoriene.

*Pediatrik populasjon:* Steady-state for entekavir ble vurdert (studie 028) hos 24 nukleosidnaive HBsAg-positive pediatrike pasienter med kompensert leversykdom i alderen 2 til < 18 år. Eksponering for entekavir hos nukleosidnaive pasienter som fikk  $0,015$  mg/kg entekavir en gang

daglig opptil maksimum dose på 0,5 mg var tilsvarende eksponeringen som ble oppnådd hos voksne som fikk en daglig dose på 0,5 mg.  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-24)}$  og  $C_{min}$  for disse pasientene var henholdsvis 6,31 ng/ml, 18,33 ng-time/ml og 0,28 ng/ml.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I gjentatt-dose toksisitetstudier i hunder ble det observert reversibel perivaskulær inflammasjon i sentralnervesystemet, for hvilke NOEL-doser (*no effect doses*) tilsvarer 19 og 10 ganger eksponering i mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette funnet ble ikke sett i gjentatt-dose studier i andre arter, inkludert aper som fikk entekavir daglig i 1 år med eksponering  $\geq 100$  ganger de i mennesker.

I reproduksjonstoksikologiske studier hvor dyr fikk entekavir i opptil 4 uker, ble det ikke sett nedsatt fertilitet i hann eller hunnrotter ved høye doser. Testikkelforandringer (seminiferøs tubulær degenerasjon) ble påvist i gjentatt-dose toksisitetstudier hos gnagere og hunder etter eksponering  $\geq 26$  ganger eksponering i mennesker. Ingen testikkelendringer ble påvist i en 1-års studie i aper.

Hos drektige rotter og kaniner som fikk entekavir, ble det ikke påvist embryotoksitet eller maternal toksitet ved eksponering  $\geq 21$  ganger de i mennesker. I rotter ble det observert maternal toksitet, embryoføtal toksitet (resorpsjoner), lavere føtal kroppsvekt, hale- og virvelmisdannelse, nedsatt ossifikasjon (vertebrae, sternebrae og phalanges) og ekstra lumbalvirvel og ribbein ved høy eksponering. I kaniner ble det observert embryoføtal toksitet (resorpsjoner), nedsatt ossifikasjon (hyoid) og økt insidens av 13. ribbein ved høy eksponering. I en peri-postnatal studie i rotter ble det ikke observert noen bivirkninger hos avkommet. I en separat studie hvor 10 mg/kg entekavir ble administrert til drektige diegivende rotter ble det vist både føtal eksponering og sekresjon av entekavir i melken. Hos ungrøtter som fikk entekavir på dag 4 til 80 etter fødselen ble det sett en moderat redusert hørselsrespons på høye lyder i restitusjonsperioden (110 til 114 dager etter fødselen), men ikke under doseringsperioden med AUC-verdier  $\geq 92$  ganger de hos mennesker ved dose på 0,5 mg eller ekvivalente pediatrike doser. Gitt marginene for eksponering, vurderes det som usannsynlig at disse funnene har klinisk signifikans.

Det ble ikke observert tegn på gentoksitet i en Ames mikrobiell mutagenitetstest, en pattedyrs-genmutasjonstest og en transformasjonstest med syriske hamster-embryo-celler. En mikronukleusstudie og en DNA reparasjonsstudie i rotter var også negativ. Entekavir var klastogent i humane lymfocytt-kulturer ved konsentrasjoner som var vesentlig høyere enn de som ble oppnådd klinisk.

To-årig karsinogenitetsstudier: I hannmus ble det observert økninger i insidensen av lungetumorer ved eksponering  $\geq 4$  og  $\geq 2$  ganger den i mennesker ved henholdsvis 0,5 mg og 1 mg. Tumorutvikling var innledet av pneumocytt-proliferasjon i lungene, og denne ble ikke observert i rotter, hunder eller aper, hvilket indikerer at en nøkkelhendelse i lungetumorutvikling som ble observert i mus, sannsynligvis var artsspesifikk. Økt insidens av andre tumorer inkludert hjerneogliom i hann- og hunnrotter, leverkarsinom i hannmus, benigne vaskulære tumorer i hannmus og leveradenom og karsinom i hunnrotter ble bare sett ved høye livstidseksponeringer. NOEL-nivåene (*no effect level*) kunne imidlertid ikke etableres presist. Disse funnenes betydning for mennesker er ikke kjent. For kliniske data, se pkt. 5.1.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Krysspovidon

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Povidon

Tablettvertrekk:

Titandioksid  
Hypromellose  
Makrogol 400  
polysorbat 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg filmdrasjerte tablett

Tablettkjerne:

Krysspovidon  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Povidon

Tablettvertrekk:

Titandioksid  
Hypromellose  
Makrogol 400  
Jernoksid, rødt

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

*Blistere:*

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen.

*Bokser:*

Oppbevares ved høyst 25 °C. Hold boksen tett lukket.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hver eske inneholder enten

- 30 x 1 filmdrasjert tablett; 3 blisterbrett á 10 x 1 filmdrasjert tablett hver i en Alu/Alu-perforert endoseblister, eller
- 90 x 1 filmdrasjert tablett; 9 blisterbrett á 10 x 1 filmdrasjert tablett hver i en Alu/Alu-perforert endoseblister.

Høy-tetthet-polyetylen (HDPE)-boks med barnesikret polypropylenlukking inneholder 30 filmdrasjerte tablett. Hver eske inneholder én boks.

Ikke alle pakningsstørrelser og beholdere vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

*Blistepakninger:* EU/1/06/343/003/NO  
EU/1/06/343/006/NO

*Bokspakninger:* EU/1/06/343/001/NO

### Baraclude 1,0 mg filmdrasjerte tabletter

*Blistepakninger:* EU/1/06/343/004/NO  
EU/1/06/343/007/NO

*Bokspakninger:* EU/1/06/343/002/NO

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første godkjenning: 26. juni 2006

Dato for siste fornyelse: 26. juni 2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Baraclude 0,05 mg/ml mikstur.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 0,05 mg entekavir (som monohydrat).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

380 mg maltitol/ml

1,5 mg metylhydroksybenzoat/ml

0,18 mg propylhydroksybenzoat/ml

0,3 mg natrium/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til blek gul oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Baraclude er indisert for behandling av kronisk hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) (se pkt. 5.1) hos voksne med:

- kompensert leversykdom og tegn på aktiv viral replikasjon, vedvarende forhøyede serumalaninaminotransferase (ALAT)-nivåer og histologiske tegn på aktiv inflammasjon og/eller fibrose.
- dekompensert leversykdom (se pkt. 4.4).

For både kompensert og dekompensert leversykdom er denne indikasjonen basert på data fra kliniske studier på pasienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ infeksjon. For pasienter og pasienter med lamivudinrefraktær hepatitt B, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Baraclude er også indisert for behandling av kronisk HBV infeksjon hos nukleosidnaive pediatriske pasienter fra 2 til > 18 år med kompensert leversykdom og som har bekreftet aktiv viral replikasjon og vedvarende forhøyet serum ALAT nivå, eller histologisk bekreftet moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om å starte behandling hos pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av lege som har erfaring med behandling av kronisk hepatitt B-infeksjon.

Det anbefales at måleskjeen skylles med vann etter hver daglige dose.

## Dosering

### *Kompensert leversykdom*

*Nukleosidnaive pasienter:* den anbefalte dosen hos voksne er 0,5 mg en gang daglig, med eller uten mat.

*Lamivudinrefraktære pasienter* (dvs. med tegn på viremi mens de står på lamivudin, eller tilstedeværelse av resistensmutasjoner [LVDr] for lamivudin) (se pkt. 4.4 og 5.1): anbefalt dose hos voksne er 1 mg én gang daglig, som må tas på tom mage (mer enn 2 timer før og mer enn 2 timer etter måltid) (se pkt. 5.2). Ved tilstedeværelse av LVDr mutasjoner, bør kombinert bruk av entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor entekavir monoterapi (se pkt. 4.4).

### *Dekompensert leversykdom*

Den anbefalte dosen for voksne pasienter med dekompensert leversykdom er 1 mg én gang daglig, som må tas på tom mage (mer enn 2 timer før og mer enn 2 timer etter et måltid) (se pkt. 5.2). For pasienter med lamivudinrefraktær hepatitt B, se pkt. 4.4 og 5.1.

### *Behandlingsvarighet:*

Den optimale behandlingsvarigheten er ukjent. Behandlingsavbrudd kan vurderes som følger:

- Hos HBeAg-positive voksne pasienter bør behandling i det minste gis inntil 12 måneder etter oppnådd HBe serokonversjon (HBeAg-tap og HBV DNA-tap med anti-HBe-deteksjon i to etterfølgende serumprøver tatt med minst 3 - 6 måneders intervall) eller inntil HBs serokonversjon, eller ved behandlingssvikt (se pkt. 4.4).
- Hos HBeAg-negative voksne pasienter bør behandling i det minste gis inntil HBs serokonversjon eller til tegn på behandlingssvikt foreligger. Med langtidsbehandling utover 2 år er det anbefalt regelmessig revurdering for å bekrefte at fortsatt behandling er til nytte for pasienten.

Seponering anbefales ikke hos pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose.

### *Pediatrik populasjon*

Beslutning om å behandle pediatriske pasienter bør baseres på nøye vurdering av individuelt behov hos pasient og med referanse til gjeldende behandlingsretningslinjer for barn, inkludert informasjon om baseline histologiske verdier. Fordelene med langtids virologisk suppresjon med vedvarende behandling må veies opp mot risiko ved forlenget behandling, inkludert resistens som oppstår mot hepatitt B virus.

Serum ALAT bør være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med kompensert leversykdom som skyldes HBeAg positiv kronisk hepatitt B, og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg negativ sykdom.

Anbefalt dose som gis en gang daglig hos pediatriske pasienter som veier minst 10 kg, er presentert i tabellen nedenfor. Pasienten kan få dosen med eller uten mat. Mikstur bør brukes hos pasienter med kroppsvekt mindre enn 32,6 kg. Pediatriske pasienter med kroppsvekt på minst 32,6 kg bør gis 10 ml (0,5 mg) mikstur, eller en 0,5 mg tablett en gang daglig.

<b>Dosering for nukleosidnaive paediatriske pasienter i alderen 2 til &lt; 18 år</b>	
<b>Kroppsvekt<sup>a</sup></b>	<b>Anbefalt daglig engangsdose av mikstur<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
Minst 32,6 kg <sup>b</sup>	10,0 ml

<sup>a</sup> Kroppsvekt bør avrundes til nærmeste 0,1 kg.

<sup>b</sup> Barn med kroppsvekt på minst 32,6 kg bør få 10,0 ml (0,5 mg) mikstur eller en 0,5 mg tablett en gang daglig.

#### *Varighet av behandling hos pediatriske pasienter*

Optimal varighet av behandling er ikke kjent. I henhold til gjeldende pediatriske retningslinjer kan seponering av behandling vurderes som følger:

- Hos HBeAg positive pediatriske pasienter bør behandling gis i minst 12 måneder etter ikke-detekterbare HBV DNA og HBeAg serokonversjon (HBeAg tap og anti-HBe deteksjon er oppnådd i to påfølgende serumprøver med minst 3-6 måneders mellomrom) eller til HBs serokonversjon eller ved tap av effekt. Nivå av serum ALAT og HBV DNA bør følges regelmessig etter seponering av behandling (se pkt. 4.4.).
- Hos HBeAg negative pediatriske pasienter bør behandlingen administreres til HBs serokonversjon eller at det er tegn på tap av effekt.

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

*Eldre:* det er ikke nødvendig med dosejustering basert på alder. Dosen bør justeres ut fra pasientens nyrefunksjon (se doseringsanbefaling for pasienter med svekket nyrefunksjon og pkt. 5.2).

*Kjønn og etnisitet:* det er ikke nødvendig med dosejustering basert på kjønn eller etnisitet.

*Nedsatt nyrefunksjon:* clearance av entekavir reduseres med avtakende kreatininclearance (se pkt. 5.2). Dosejustering anbefales for pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert dem som er på hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). En reduksjon i den daglige dosen ved å bruke Baraclude mikstur, som vist i tabellen, er anbefalt. Alternativt kan dosen justeres ved å øke doseringsintervallet dersom miksturen ikke er tilgjengelig. Dette er også vist i tabellen. De anbefalte doseendringene er basert på ekstrapolering av en begrenset mengde data, og sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt klinisk. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye.

Kreatininclearance (ml/min)	Baraclude dosering	
	Nukleosid-naive pasienter	Lamivudinrefraktær eller dekompensert leversykdom
≥ 50	0,5 mg én gang daglig	1 mg én gang daglig
30 - 49	0,25 mg én gang daglig ELLER 0,5 mg hver 48. time	0,5 mg én gang daglig
10 - 29	0,15 mg én gang daglig ELLER 0,5 mg hver 72. time	0,3 mg én gang daglig ELLER 0,5 mg hver 48. time



< 10 Hemodialyse eller CAPD**	0,05 mg én gang daglig ELLER 0,5 mg hver 5.-7. dag	0,1 mg én gang daglig ELLER 0,5 mg hver 72. time
-------------------------------------	--	--

\*\* på hemodialysedager; administrer entekavir etter hemodialyse.

*Nedsatt leverfunksjon:* ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

#### Administrasjonsmåte

Baraclude skal tas oralt.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

*Nedsatt nyrefunksjon:* dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). De anbefalte doseendringene er basert på ekstrapolering av en begrenset mengde data, og sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt klinisk. Virologisk respons bør derfor monitoreres nøye.

*Eksaserbasjoner av hepatitt:* spontane eksaserbasjoner ved kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakteriseres ved forbigående økning i serum ALAT. Etter initiering av antiviral behandling kan ALAT øke hos noen pasienter når serum HBV DNA-nivåene minsker (se pkt. 4.8). Median tid til forverring var 4-5 uker blant entekavir-behandlede pasienter under pågående behandling. Hos pasienter med kompensert leversykdom, var økningen i serum-ALAT generelt ikke forbundet med en økning i serumbilirubin-konsentrasjon eller leverdekompenasjon. Pasienter med fremskreden leversykdom eller cirrhose kan ha høyere risiko for leverdekompenasjon etter forverring av hepatitt, og bør derfor monitoreres nøye i løpet av behandlingen.

Akutt forverring av hepatitt har også blitt rapportert hos pasienter som har avbrutt hepatitt B-behandling (se pkt. 4.2). Forverring etter behandling er vanligvis forbundet med stigende HBV-DNA og størstedelen viser seg å være selvbegrensende. Alvorlig forverring, inkludert dødsfall, har imidlertid blitt rapportert.

Median tid til forverring var 23-24 uker etter behandling blant entekavir-behandlede nukleosid-naive pasienter. De fleste ble rapportert i HBeAg-negative pasienter (se pkt. 4.8). Leverfunksjonen bør kontrolleres ved gjentatte intervaller med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av hepatitt B-behandlingen. Hvis hensiktsmessig kan gjenopptakelse av hepatitt B-behandlingen være berettiget.

*Pasienter med dekompensert leversykdom:* en høyere forekomst av alvorlige leverbivirkninger (uten å ta hensyn til årsaksammenheng) har blitt sett hos pasienter med dekompensert leversykdom, spesielt hos dem med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C-sykdom, sammenliknet med forekomst hos pasienter med kompensert leverfunksjon. Pasienter med dekompensert leversykdom kan også ha en høyere risiko for laktacidose og for spesifikke nyrebivirkninger som hepatorenalt syndrom. Kliniske og laboratorieparametre bør derfor overvåkes nøye i denne pasientgruppen (se også pkt. 4.8 og 5.1).

*Laktacidose og alvorlig hepatomegali med steatose:* tilfeller av laktacidose (uten hypoksemi), noen ganger dødelig, vanligvis assosiert med alvorlig hepatomegali og leversteatose har blitt rapportert ved bruk av nukleosidanaloger. Siden entekavir er en nukleosidanalogs, kan denne risikoen ikke utelukkes. Behandling med nukleosidanalogs bør avbrytes når aminotransferasenivåene øker raskt, ved progressiv hepatomegali eller når metabolsk/laktisk acidose av ukjent etiologi oppstår. Benigne fordøyelsessymptomer, slik som kvalme, oppkast og magesmerter kan indikere laktacidoseutvikling. Alvorlige tilfeller, noen ganger med dødelig utfall, ble forbundet med pankreatitt, leversvikt/leversteatose, nyresvikt og høyere nivåer av serumlaktat. Det bør utvises forsiktighet når

nukleosidanaloger foreskrives til enhver pasient (særlig overvektige kvinner) med hepatomegali, hepatitt eller andre kjente risikofaktorer for leversykdom. Disse pasientene bør følges nøye.

For å skille mellom forhøyet aminotransferase på grunn av behandlingsrespons og økninger potensielt assosiert med laktacidose, bør legen forsikre seg om at endringene i ALAT er assosiert med forbedringer i andre laboratoriemarkører for kronisk hepatitt B.

*Resistens og spesielle forsiktighetsregler for lamivudinrefraktære pasienter:* mutasjoner i HBV polymerasen som koder for lamivudinresistent substitusjon kan føre til at sekundære substitusjoner oppstår, inkludert de som er forbundet med entekavirresistens (ETVr). Hos en liten andel av lamivudinrefraktære pasienter forekom ETVr substitusjoner ved posisjonene rtT184, rtS202 eller rtM250 ved behandlingsstart med entekavir. Pasienter med lamivudinresistent HBV har høyere risiko for senere å utvikle entekavirresistens enn pasienter uten lamivudinresistens. Den kumulative sannsynligheten for utvikling av genotypisk entekavirresistens etter 1, 2, 3, 4 og 5 års behandling i studier på lamivudinrefraktære, var henholdsvis 6 %, 15 %, 36 %, 47 % og 51 %. Virologisk respons skal hyppig overvåkes hos lamivudinrefraktære pasienter og nødvendig resistenstesting bør utføres. Hos pasienter som ikke har hatt optimal virologisk respons etter 24 ukers behandling med entekavir, bør en justering av behandlingen vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved behandlingsstart hos pasienter med dokumentert lamivudin-resistent HBV i anamnesen, bør kombinert bruk av entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor entekavir monoterapi.

*Pediatrik populasjon:* Det ble observert lavere virologisk respons (HBV DNA < 50 IE/ml) hos pediatriske pasienter med baseline HBV DNA  $\geq 8,0 \log_{10}$  IE/ml (se pkt. 5.1). Entekavir bør kun brukes hos disse pasientene dersom den potensielle fordelene oppveier potensielle risiko for barnet (dvs. resistens). Da enkelte pediatriske pasienter kan ha behov for langvarig eller også livslang behandling av aktiv kronisk hepatitt B bør entekavirs påvirkning av framtidige behandlingsalternativ vurderes.

Pre-eksisterende lamivudinresistent HBV er assosiert med en forhøyet risiko for senere entekavirresistens uavhengig av graden av leversykdom. Hos pasienter med dekompensert leversykdom kan virologisk gjennombrudd være assosiert med alvorlige kliniske komplikasjoner av den underliggende leversykdommen. Derfor bør kombinert bruk av entekavir pluss et annet antiviralt middel (som ikke deler kryssresistens med enten lamivudin eller entekavir) vurderes framfor monoterapi med entekavir hos pasienter med både dekompensert leversykdom og lamivudinresistent HBV.

*Levertransplantat-resipienter:* nyrefunksjonen bør vurderes nøye før og under entekavir-behandling hos levertransplantatresipienter som får ciklosporin eller takrolimus (se pkt. 5.2).

*Samtidig infeksjon med hepatitt C eller D:* det er ingen data på effekt av entekavir hos pasienter med samtidig infeksjon av hepatitt C eller D-virus.

*Samtidig infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) og HBV hos pasienter som ikke samtidig får antiretroviral behandling:* entekavir har ikke blitt studert i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon og som ikke får effektiv behandling for HIV. HIV-resistens har blitt observert hos pasienter behandlet med entekavir for behandling av kronisk hepatitt B infeksjon og som også har HIV-infeksjon men ikke får høyaktiv antiretroviral terapi (HAART) (se pkt. 5.1). Pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som ikke får HAART må derfor ikke behandles med entekavir. Entekavir er ikke prøvet ut som behandling for HIV-infeksjon, og anbefales derfor ikke til dette.

*Samtidig HIV/HBV-infeksjon hos pasienter som får samtidig antiretroviral behandling:* entekavir har blitt studert i 68 voksne med samtidig HIV/HBV-infeksjon hvor det ble gitt HAART-regime inkludert lamivudin (se pkt. 5.1). Det er ikke tilgjengelig effektdata for entekavir i HBeAg-negative pasienter med samtidig HIV infeksjon. Det er begrensede data på pasienter med samtidig HIV infeksjon og som har lave CD4 celltall (< 200 celler/mm<sup>3</sup>).

*Generelt:* pasienter bør informeres om at behandling med entekavir ikke har vist seg å redusere risikoen for overførsel av HBV og derfor bør passende forholdsregler fortsatt tas.

*Maltitol:* Baraclude mikstur inneholder maltitol. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet. Baraclude tabletter inneholder ikke maltitol og kan tas av pasienter med fruktoseintoleranse.

*Parahydroksybenzoater:* Baraclude mikstur inneholder konserveringsmidlene parahydroksybenzoat og propylhydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

*Natrium:* Hver ml av dette legemidlet inneholder 0,015 mmol (eller 0,3 mg) natrium.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Siden entekavir hovedsakelig elimineres via nyrene (se pkt. 5.2), kan samtidig administrasjon av legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær sekresjon øke serumkonsentrasjonen av et av legemidlene. Bortsett fra lamivudin, adefovirdipivoksil og tenofoviridisoproksilfumarat har ikke effektene av samtidig administrering av entekavir med andre legemidler som skilles ut renalt eller påvirker nyrefunksjon, blitt evaluert. Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når entekavir gis samtidig med slike legemidler.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom entekavir og lamivudin, adefovir eller tenofovir ble observert.

Entekavir er ikke et substrat, induser eller hemmer av cytokrom P450 (CYP450)-enzymer (se pkt. 5.2). Det er derfor usannsynlig at CYP450-medierte legemiddelinteraksjoner oppstår med entekavir.

#### *Pediatrik populasjon*

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

*Fertile kvinner:* ettersom potensiell risiko for fosteret er ukjent, skal fertile kvinner bruke sikker prevensjon.

*Graviditet:* det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av entekavir hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Baraclude skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Det foreligger ingen data på entekavirs effekt på overføring av HBV fra mor til nyfødt barn. Det bør derfor tas passende forholdsregler for å forebygge neonatal overførsel av HBV.

*Amming:* det er ukjent hvorvidt entekavir skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist at entekavir skilles ut i morsmelk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det kan ikke utelukkes en risiko for spedbarn. Amming må avbrytes under behandling med Baraclude.

*Fertilitet:* toksikologiske studier i dyr som har fått entekavir har ikke vist tegn på redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, tretthet og søvnighet er vanlige bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

I kliniske studier på pasienter med kompensert leversykdom, var de vanligste bivirkningene av enhver alvorlighetsgrad med i det minste en mulig relasjon til entekavir hodepine (9 %), tretthet (6 %), svimmelhet (4 %) og kvalme (3 %). Forverring av hepatitt under og etter avbrutt entekavirbehandling er også rapportert (se pkt. 4.4 og c. *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*).

### b. Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Vurdering av bivirkninger er basert på erfaring fra overvåking etter markedsføring og fire kliniske studier hvor 1720 pasienter med kronisk hepatitt B-infeksjon og kompensert leversykdom fikk dobbeltblind behandling med entekavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i opp til 107 uker (se pkt. 5.1). I disse studiene var sikkerhetsprofilene, inkludert avvikende laboratorieverdier, sammenlignbare for entekavir 0,5 mg daglig (679 nukleosidnaive HBeAg-positive eller negative pasienter med en median behandlingstid på 53 uker), entekavir 1 mg daglig (183 lamivudinrefraktære pasienter med en median behandlingstid på 69 uker) og lamivudin.

Bivirkninger som i det minste muligens er relatert til behandling med entekavir er listet opp etter organklasse. Frekvensen er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	sjeldne: anafylaktoid reaksjon
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	vanlige: søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	vanlige: hodepine, svimmelhet, søvnnighet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	vanlige: oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	vanlige: forhøyede aminotransferaser
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	mindre vanlige: utslett, håravfall
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet:</i>	vanlige: tretthet (fatigue)

Tilfeller av laktacidose har vært rapportert, ofte i forbindelse med dekompensert cirrhose, annen alvorlig medisinsk tilstand eller legemiddelbruk (se pkt. 4.4).

Behandling utover 48 uker: fortsatt behandling med entekavir med median varighet på 96 uker avdekket ikke noen nye sikkerhetssignaler.

### c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Avvikende laboratorieverdier: I kliniske studier med nukleosid-naive pasienter hadde 5 % ALAT økning  $> 3$  ganger baseline, og  $< 1$  % hadde ALAT økning  $> 2$  ganger baseline sammen med total bilirubin  $> 2$  ganger øvre normalnivå (ULN) og  $> 2$  ganger baseline. Albuminnivåer  $< 2,5$  g/dl forekom hos  $< 1$  % av pasientene, amylasenivåer  $> 3$  ganger baseline hos 2 %, lipasenivåer  $> 3$  ganger baseline hos 11 % og trombocytter  $< 50\ 000/\text{mm}^3$  hos  $< 1$  %.

I kliniske studier med lamivudinrefraktære pasienter hadde 4 % ALAT økning  $> 3$  ganger baseline, og  $< 1$  % hadde ALAT økning  $> 2$  ganger baseline sammen med total bilirubin  $> 2$  ganger ULN og  $> 2$  ganger baseline. Amylasenivåer  $> 3$  ganger baseline forekom hos 2 % av pasientene, lipasenivåer  $> 3$  ganger baseline hos 18 % og trombocytter  $< 50\ 000/\text{mm}^3$  hos  $< 1$  %.

Forverring under behandling: i studier med nukleosid-naive pasienter, oppstod under behandling ALAT-økning  $> 10$  ganger ULN og  $> 2$  ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter vs.

4 % av lamivudinbehandlede pasienter. I studier med lamivudinrefraktære pasienter, oppstod ALAT-stigninger > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter. Median tid til ALAT-stigning blant entekavirbehandlede pasienter var 4 - 5 uker fra behandlingsstart. ALAT-økningen gikk generelt tilbake ved fortsatt behandling, og var i de fleste tilfellene forbundet med en  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  reduksjon i virusmengde som gikk forut for eller sammenfalt med ALAT-stigningen. Periodisk monitorering av leverfunksjonen anbefales under behandling.

Forverring etter avbrudd av behandling: akutt forverring av hepatitt har blitt rapportert hos pasienter som har avbrutt antihepatitt B-virusbehandling, inkludert behandling med entekavir (se pkt. 4.4). I studier på nukleosid-naive pasienter opplevde 6 % av entekavirbehandlede pasienter og 10 % av lamivudinbehandlede pasienter ALAT-stigning (> 10 ganger ULN og > 2 ganger referanse [minimum ved baseline eller siste sluttdosemåling]) i løpet av oppfølgingstiden etter behandling. Blant entekavirbehandlede nukleosid-naive pasienter hadde ALAT-stigningene en median tid til start på 23 - 24 uker, og 86 % (24/28) av ALAT-stigningene oppstod i HBeAg-negative pasienter. I studier på lamivudinrefraktære pasienter, med kun et begrenset antall pasienter som ble fulgt opp, utviklet 11 % av entekavirbehandlede pasienter og ingen lamivudinbehandlede pasienter ALAT-stigning i løpet av oppfølgingstiden.

I de kliniske studiene ble entekavirbehandling avbrutt hvis pasientene fikk en forhåndsdefinert respons. Hvis behandling avbrytes uten hensyn til behandlingsrespons, kan forekomsten av ALAT-stigninger etter seponering være høyere.

#### *d. Pediatrisk populasjon*

Sikkerheten av entekavir hos pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år er basert på to kliniske studier hos personer med kronisk HBV-infeksjon, en fase II farmakokintetisk studie (studie 028) og en fase III studie (studie 189). Disse studiene gir erfaring i 195 HBeAg-positive nukleosid behandlingsnaive personer som fikk behandling med entekavir med en median varighet på 99 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med entekavir var sammenfallende med de som ble observert i kliniske studier med entekavir hos voksne (se a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen og pkt. 5.1) med følgende unntak hos pediatriske pasienter:

- Svært vanlig bivirkning: nøytropeni.

#### *e. Andre spesielle populasjoner*

Erfaring fra pasienter med dekompensert leversykdom: sikkerhetsprofilen til entekavir hos pasienter med dekompensert leversykdom ble vurdert i en randomisert, åpen, sammenlignende studie der pasientene fikk behandling med entekavir 1 mg/dag (n = 102) eller adefovirdipivoksil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). I forhold til bivirkningene angitt i pkt. b. *Tabellarisk sammendrag av bivirkninger*, ble en tilleggsbivirkning [reduksjon i bikarbonat i blod (2 %)] observert hos entekavirbehandlede pasienter i uke 48. Den kumulative dødeligheten i studien var 23 % (23/102), og som forventet i denne populasjonen var dødsårsakene generelt leverrelaterte. Den kumulative frekvensen av hepatocellulær karsinom (HCC) i studien var 12 % (12/102). Alvorlige bivirkninger var generelt leverrelaterte, med en kumulativ frekvens i studien på 69 %. Pasienter med høy CTP-score ved studiestart hadde høyere risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

Avvikende laboratorieverdier: i uke 48 hadde ingen av de entekavirbehandlede pasientene med dekompensert leversykdom ALAT-økninger både > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline, og 1 % av pasientene hadde ALAT-økninger > 2 ganger baseline samtidig med total bilirubin > 2 ganger ULN og > 2 ganger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl forekom hos 30 % av pasientene, lipasenivåer > 3 ganger baseline hos 10 % og trombocytter < 50 000/mm<sup>3</sup> hos 20 %.

Erfaring fra pasienter med samtidig HIV-infeksjon: sikkerhetsprofilen til entekavir i et begrenset antall pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon, og som stod på HAART-regime (høy-aktiv antiretroviral behandling) inklusive lamivudin, tilsvarte sikkerhetsprofilen i monoinfiserte HBV-pasienter (se pkt. 4.4).

Kjønn/alder: det var ingen synlig forskjell i sikkerhetsprofilen til entekavir med hensyn til kjønn ( $\approx 25\%$  kvinner i de kliniske studiene) eller alder ( $\approx 5\%$  av pasientene  $> 65$  år gamle).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Der er begrenset erfaring med entekavir overdosering hos pasienter. Friske personer som fikk opptil 20 mg/daglig i opptil 14 dager, og enkeltdoser opptil 40 mg hadde ingen uventede bivirkninger. Hvis overdosering oppstår, må pasienten følges nøye for tegn på toksisitet og gis nødvendig støttende behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid reverstranskriptasehemmer  
ATC-kode: J05AF10

**Virkningsmekanisme:** entekavir, en guanosinnukleosid-analog med aktivitet mot HBV polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat (TP)formen, som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved å konkurrere med det naturlige substratet deoksyguanosin-TP, hemmer entekavir-TP funksjonelt de tre aktivitetene til viral polymerase: (1) priming av HBV polymerase, (2) reverstranskripsjon av den negative DNA-tråden fra den pregenomiske messenger RNA, og (3) syntese av den positive HBV DNA-tråden. Entekavir-TP  $K_i$  for HBV DNA polymerase er  $0,0012\ \mu\text{M}$ . Entekavir-TP er en svak hemmer av cellulær DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\delta$  med  $K_i$  verdier på 18 til  $40\ \mu\text{M}$ . I tillegg hadde høy eksponering av entekavir ingen relevante negative effekter på  $\gamma$ -polymerase eller mitokondriell DNA-syntese i HepG2 celler ( $K_i > 160\ \mu\text{M}$ ).

**Antiviral aktivitet:** entekavir hemmet HBV DNA-syntese (50 % reduksjon,  $EC_{50}$ ) ved en konsentrasjon på  $0,004\ \mu\text{M}$  i humane HepG2 celler transfektert med villtype HBV. Median  $EC_{50}$  verdi for entekavir mot LVDr HBV (rtL180M og rtM204V) var  $0,026\ \mu\text{M}$  (spekter  $0,010 - 0,059\ \mu\text{M}$ ). Rekombinante virus som koder for adefovirresistente substitusjoner ved enten rtN236T eller rtA181V forble fullt følsomme for entekavir.

En analyse av hemmende aktivitet av entekavir mot et spekter av laboratorie- og kliniske HIV-1 isolater ved bruk av varierte celler og assaymetoder ga  $EC_{50}$ -verdier fra  $0,026$  til  $> 10\ \mu\text{M}$ ; de lavere  $EC_{50}$ -verdiene ble observert ved reduserte virusnivåer i assays. Entekavir selekterte for en M184I substitusjon ved mikromolare konsentrasjoner i cellekultur, noe som bekrefter hemmende aktivitet ved høye entekavirkonsentrasjoner. HIV-varianter som inneholder M184V-substitusjonen viste tap av følsomhet for entekavir (se pkt. 4.4).

I HBV kombinasjonsassays i cellekultur var abakavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin ikke antagonister til anti-HBV-effekten av entekavir over et bredt konsentrasjonsområde. I HIV antivirale assays var ikke entekavir i mikromolare konsentrasjoner antagonist til anti-HIV-effekt i cellekultur av disse seks NRTIer eller emtricitabin.

**Resistens i cellekultur:** sammenliknet med villtype HBV viser LVDr-virus som inneholder rtM204V og rtL180M-substitusjoner innen reverstranskriptase en 8 ganger nedsatt følsomhet for entekavir. Inkorporering av ekstra ETVr aminosyreforandringer rtT184, rtS202 eller rtM250 minsker entekavirfølsomheten i cellekultur. Substitusjoner observert i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller

S; rtS202 C, G eller I; rtM250I, L eller V) reduserer videre følsomheten 16 til 741 ganger i forhold til villtype-virus. Lamivudinresistente stammer som inneholder rtL180M pluss rtM204V i kombinasjon med aminosyresubstitusjon rtA181C medførte en reduksjon av fenotypisk følsomhet av entekavir på 16 til 122 ganger. ETVr substitusjonene ved posisjonene rt184, rtS202 og rtM250 har alene bare en beskjeden effekt på entekavirfølsomhet, og har ikke blitt observert i fravær av LVDr substitusjoner i flere enn 1000 sekvenserte pasientprøver. Resistens er mediert via redusert binding av inhibitor til endret HBV revers transkriptase, og resistent HBV gir redusert replikasjonskapasitet i cellekultur.

**Klinisk erfaring:** demonstrasjonen av fordelene er basert på en histologisk, virologisk, biokjemisk og serologisk respons etter 48 ukers behandling i kliniske studier med aktiv kontroll på 1633 voksne med kronisk hepatitt B-infeksjon, tegn på viral replikasjon og kompensert leversykdom. Sikkerhet og effekt for entekavir ble også vurdert i en aktiv-kontrollert klinisk studie med 191 HBV-infiserte pasienter med dekompensert leversykdom og i en klinisk studie med 68 pasienter infisert med HBV og HIV samtidig.

I studier med pasienter med kompensert leversykdom var histologisk forbedring definert som  $\geq 2$ -punkts nedgang fra baseline i Knodell nekro-inflammatorisk skala med ingen forverring i Knodell fibroseskala. Respons for pasienter med baseline Knodell Fibrose Score på 4 (cirrhose) var sammenlignbare med generelle responser på alle effektresultatmål (alle pasienter hadde kompensert leversykdom). Høy baseline Knodell nekroinflammatorisk score ( $> 10$ ) ble forbundet med større histologisk bedring i nukleosid-naive pasienter. Baseline ALAT nivåer  $\geq 2$  ganger ULN og baseline HBV DNA  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopier/ml var begge assosiert med forekomst av høyere virologisk respons (uke 48 HBV DNA  $< 400$  kopier/ml) i nukleosidnaive HBeAg positive pasienter. Uavhengig av baselinenivåer viste flertallet av pasientene histologisk og virologisk respons på behandlingen.

Erfaring fra nukleosidnaive pasienter med kompensert leversykdom:

Resultater ved 48 uker av randomiserte, dobbelt-blinde studier som sammenlikner entekavir (ETV) med lamivudin (LVD) i HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) pasienter er presentert i tabellen.

	Nukleosidnaive			
	HbeAg-positiv (studie 022)		HbeAg-negativ (studie 027)	
	ETV 0,5 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig	ETV 0,5 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishak fibrorescore-forbedring	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishak fibrorescore-forverring	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Virusmengdereduksjon ( $\log_{10}$ kopier/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA ikke detekterbar ( $< 300$ kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALT normalisering ( $\leq 1$ gang ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg Serokonversjon	21 %	18 %		

\*p-verdi vs lamivudin  $< 0,05$

<sup>a</sup> pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroinflammasjonsskala  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> et primær-endepunkt

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

Erfaring fra lamivudinrefraktære pasienter med kompensert leversykdom:

I en randomisert dobbelt-blind studie i HBeAg-positive lamivudinrefraktære pasienter (026), hvor 85 % av pasientene hadde LVDr-mutasjoner ved baseline, byttet pasienter som fikk lamivudin ved

studiestart enten til entekavir 1 mg én gang daglig, med verken utvaskings- eller overlappingsperiode (n = 141), eller fortsatte med lamivudin 100 mg én gang daglig (n = 145). Resultatene ved uke 48 er presentert i tabellen.

	Lamivudinrefraktære	
	HBeAg-positiv (studie 026)	
	ETV 1,0 mg én gang daglig	LVD 100 mg én gang daglig
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	55 %*	28 %
Ishak fibroscore-forbedring	34 %*	16 %
Ishak fibroscore-forverring	11 %	26 %
n	141	145
Virusmengdereduksjon (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
HBV DNA ikke detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	19 %*	1 %
ALT-normalisering (≤ 1 gang ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Serokonversjon	8 %	3 %

\*p-verdi vs lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroinflammatorisk skala ≥ 2)

<sup>b</sup> et primær-endepunkt.

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplificor PCR assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

#### Resultater utover 48 ukers behandling:

Behandling ble avsluttet når forhåndsdefinerte responskriterier var oppfylt enten ved 48 uker eller i løpet av det andre året med behandling. Responskriterier var HBV-virologisk suppresjon (HBV DNA < 0,7 MEq/ml ved bDNA) og tap av HBeAg (i HBeAg-positive pasienter) eller ALAT < 1,25 ganger ULN (i HBeAg negative pasienter). Pasienter som responderte ble fulgt i ytterligere 24 uker etter behandlingsslutt. Pasienter som oppfylte virologiske, men ikke serologiske eller biokjemiske responskriterier, fortsatte på blindet behandling. Pasienter som ikke hadde virologisk respons ble tilbudt alternativ behandling.

#### Nukleosid-naive:

HBeAg-positive (studie 022): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 354) resulterte i en kumulativ responsrate på 80 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 87 % for ALAT-normalisering, 31 % for HBeAg serokonversjon og 2 % for HbsAg serokonversjon (5 % for HbsAg-tap). For lamivudin (n = 355) var den kumulative responsraten 39 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 79 % for ALAT-normalisering, 26 % for HBeAg serokonversjon og 2 % for HbsAg serokonversjon (3 % for HbsAg-tap).

Blant pasientene som fortsatte behandling utover 52 uker (median på 96 uker), hadde 81 % av 243 entekavir-behandlede og 39 % av 164 lamivudin-behandlede pasienter HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingsslutt. ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN) forekom hos 79 % av entekavir-behandlede og 68 % av lamivudinbehandlede pasienter.

HBeAg-negative (studie 027): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 325) resulterte i en kumulativ responsrate på 94 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 89 % for ALAT-normalisering versus 77 % for HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 84 % for ALAT-normalisering for lamivudin-behandlede pasienter (n = 313).

For 26 entekavir-behandlede og 28 lamivudin-behandlede pasienter som fortsatte behandling utover 52 uker (median 96 uker), hadde 96 % av entekavir-behandlede og 64 % av lamivudin-behandlede pasienter HBV DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingsslutt. ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN) oppstod hos 27 % av entekavir-behandlede og 21 % av lamivudin-behandlede pasienter.

For pasienter som oppfylte protokolldefinerte responskriterier vedvarte responsen gjennom 24-ukers oppfølgingen etter behandling hos 75 % (83/111) av entekavirresponderne vs. 73 % (68/93) for lamivudinresponderne i studie 022 og hos 46 % (131/286) av entekavirresponderne vs. 31 % (79/253) for



lamivudinrespondere i studie 027. Oppfølging 48 uker etter behandling viste at en betydelig andel HBeAg negative pasienter hadde mistet responsen.

Resultater fra leverbiopsi: 57 pasienter fra de pivotale nukleosid-naive studiene 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som ble inkludert i en langtids rollover-studie, ble evaluert med hensyn på histologiske langtidseffekter på lever. Entekavirdosen var 0,5 mg daglig i de pivotale studiene (gjennomsnittlig 85 ukers eksponering) og 1 mg daglig i rollover-studien (gjennomsnittlig 177 ukers eksponering). I tillegg fikk 51 pasienter i rollover-studien lamivudin initialt (median varighet 29 uker). Av disse pasientene hadde 55/57 (96 %) histologiske forbedringer som definert tidligere (se over), og 50/57 (88 %) hadde en  $\geq 1$ -poengs nedgang i Ishak fibrosescore. Av pasienter med Ishak fibrosescore  $\geq 2$  ved baseline, hadde 25/43 (58 %) en  $\geq 2$ -poengs nedgang. Alle pasientene (10/10) med fremskreden fibrose eller cirrhose ved baseline (Ishak fibrosescore på 4, 5 eller 6), hadde en  $\geq 1$ -poengs nedgang (median nedgang fra baseline var 1,5 poeng). På tidspunktet for langtids-biopsi hadde alle pasientene HBV DNA  $< 300$  kopier/ml og 49/57 (86 %) hadde serum ALAT  $\leq 1$  ganger øvre normalnivå (ULN). Alle 57 pasientene forble positive overfor HBsAg.

#### *Lamivudinrefraktære:*

HBeAg-positive (studie 026): behandling med entekavir i opptil 96 uker (n = 141) resulterte i en kumulativ responsrate på 30 % for HBV DNA  $< 300$  kopier/ml ved PCR og 85 % for ALAT-normalisering og 17 % for HBeAg serokonversjon.

For de 77 pasientene som fortsatte entekavir-behandling utover 52 uker (median 96 uker), hadde 40 % av pasientene HBV DNA  $< 300$  kopier/ml ved PCR og 81 % hadde ALAT-normalisering ( $\leq 1$  gang ULN) ved behandlingsslutt.

#### *Alder/kjønn:*

Det synes ikke å være forskjell i effekt for entekavir basert på kjønn ( $\approx 25$  % kvinner i de kliniske studiene) eller alder ( $\approx 5$  % av pasientene  $> 65$  år)

#### *Langtids oppfølgingsstudie*

Studie 080 var en randomisert åpen fase 4 observasjonsstudie som skulle evaluere langtidsrisiko for entekavirbehandling (ETV, n = 6216) eller annen standardbehandling med HBV-nukleosid (syre) (ikke-ETV) (n = 6162) i opptil 10 år hos pasienter med kronisk HBV (CHB)-infeksjon. De viktigste kliniske utfallene som ble evaluert i studien var alle typer maligne neoplasier (sammensatte tilfeller av maligne HCC- og ikke-HCC-neoplasier), leverrelatert progresjon av HBV-sykdom, maligne ikke-HCC-neoplasier, HCC og død, inkludert leverrelatert død. I denne studien var ikke ETV forbundet med en økt risiko for maligne neoplasier sammenlignet med bruk av ikke-ETV. Dette ble evaluert ved enten det sammensatte endepunktet som bestod av alle typer maligne neoplasier (ETV n = 331, ikke-ETV n = 337, HR = 0,93 [0,8-1,1]), eller det individuelle endepunktet malign ikke-HCC-neoplasi (ETV n = 95, ikke-ETV n = 81, HR = 1,1 [0,82-1,5]). De rapporterte tilfellene av leverrelatert progresjon av HBV-sykdom og HCC var sammenlignbare i både ETV- og ikke-ETV-gruppene. De vanligst rapporterte malignitetene i både ETV- og ikke-ETV-gruppene var HCC, etterfulgt av gastrointestinale maligniteter.

#### *Spesielle populasjoner*

*Pasienter med dekompensert leversykdom:* i studie 048 fikk 191 pasienter med HBeAg positiv eller negativ kronisk HBV-infeksjon og påvist hepatisk dekompensasjon, definert som en CTP-score på 7 eller høyere, entekavir 1 mg én gang daglig eller adefovirdipivoksil 10 mg én gang daglig. Pasientene var enten HBV-behandlingsnaive eller forbehandlet (bortsett fra forbehandling med entekavir, adefovirdipivoksil eller tenofovirdisoproksilfumarat). Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig CTP score på 8,59 og 26 % av pasientene var CTP klasse C. Gjennomsnittlig Model of End Stage Liver Disease (MELD) score ved baseline var 16,23. Gjennomsnittlig HBV DNA vha. PCR i serum var 7,83  $\log_{10}$  kopier/ml og gjennomsnittlig serum-ALAT var 100 U/l. 54 % av pasientene var HBeAg-positive, og 35 % av pasientene hadde LVDr-substitusjoner ved baseline. Entekavir viste fortrinn i forhold til adefovirdipivoksil på det primære effektendepunktet for gjennomsnittlig endring fra baseline i HBV DNA vha. PCR i serum ved uke 24. Resultater for utvalgte studieendepunkter ved uke 24 og 48 er vist i tabellen.

	Uke 24		Uke 48	
	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovirdipiv oksil 10 mg én gang daglig	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovirdipiv oksil 10 mg én gang daglig
n	100	91	100	91
HBV DNA <sup>a</sup>				
Andel udetekterbare (<300 kopier/ml) <sup>b</sup>	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Gjennomsnittlig endring fra baseline (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil eller forbedret CTP score <sup>b,d</sup>	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD score Gjennomsnittlig endring fra baseline <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg-tap <sup>b</sup>	1 %	0	5 %	0
Normalisering av: <sup>f</sup>				
ALAT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumin (≥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 %)
Protrombintid (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

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

<sup>b</sup> NC=F (noncompleter=failure), ikke fullført=feil, betyr behandlingsavbrytelse før analyseuken. Årsaker inklusive død, manglende effekt, bivirkning og noncompliance/manglende oppfølging, er regnet som feil (f.eks. HBV DNA ≥ 300 kopier/ml)

<sup>c</sup> NC=M (noncompleters=missing), ikke fullført=mangler

<sup>d</sup> Definert som reduksjon eller ingen endring fra baseline i CTP-score.

<sup>e</sup> Gjennomsnittlig MELD-score ved baseline var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoksil.

<sup>f</sup> Pasienter med unormale verdier ved baseline er nevner.

\* p<0,05

ULN=øvre normalnivå, LLN=nedre normalnivå.

Tidspunktet for inntreden av HCC eller død (avhengig av hva som skjedde først) var sammenlignbar for de to behandlingsgruppene. Kumulativ dødelighet i studien var 23 % (23/102) og 33 % (29/89) for pasienter som ble behandlet med henholdsvis entekavir og adefovirdipivoksil, og kumulativ forekomst av HCC i studien var 12 % (12/102) og 20 % (18/89) for henholdsvis entekavir og adefovirdipivoksil. For pasienter med LVDr-substitusjoner ved baseline var prosentandelen av pasienter med HBV DNA <300 kopier/ml 44 % for entekavir og 20 % for adefovir ved uke 24 og 50 % for entekavir og 17 % for adefovir ved uke 48.

*Pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som samtidig får HAART:* studie 038 inkluderte 67 HBeAg positive og 1 HBeAg negative pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon. Pasientene hadde stabilt kontrollert HIV (HIV RNA < 400 kopier/ml) med tilbakevendende HBV-viremi på et lamivudin-inneholdende HAART-regime. HAART-regimene inneholdt ikke emtricitabin eller tenofovir disoproksilfumarat. Ved baseline hadde entekavirbehandlede pasienter en median varighet av tidligere lamivudin-behandling på 4,8 år og median CD4-tall på 494 celler/mm<sup>3</sup> (–med bare 5 pasienter med CD4 tall på < 200 celler/mm<sup>3</sup>). Pasientene fortsatte lamivudinbehandlingen og ble randomisert til å legge til enten entekavir 1 mg én gang daglig (n = 51) eller placebo (n = 17) i 24 uker etterfulgt av 24 ekstra uker hvor alle fikk entekavir. Ved 24 uker var reduksjonen i HBV virusmengde signifikant større med entekavir (-3,65 vs. en økning på 0,11 log<sub>10</sub> kopier/ml). For pasienter som opprinnelig ble randomisert til entekavirbehandling var reduksjonen i HBV DNA ved 48 uker -4,20 log<sub>10</sub> kopier/ml, ALAT-normalisering hadde inntruffet hos 37 % av pasientene med unormal baseline-ALAT, og ingen av pasientene oppnådde HBeAg serokonversjon.

*Samtidig HIV/HBV-infeksjon hos pasienter som ikke får samtidig HAART:* entekavir har ikke blitt studert i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som ikke samtidig mottar effektiv HIV-behandling. Det er observert reduksjon i HIV RNA i pasienter med samtidig HIV/HBV-infeksjon som får entekavir monoterapi men ikke HAART. Seleksjon av HIV-variant M184V har blitt observert i noen tilfeller, hvilket har betydning for valg av HAART-regime for pasienten i fremtiden. Entekavir bør derfor ikke brukes hos disse pasientene på grunn av potensialet for utvikling av HIV resistens (se pkt. 4.4).

*Levertransplantat-resipienter:* Sikkerhet og effekt av entekavir 1 mg én gang daglig ble vurdert i en enarmet studie hos 65 pasienter som gjennomgikk levertransplantasjon for komplikasjoner av kronisk HBV-infeksjon og som hadde HBV DNA <172 IE/ml (ca. 1000 kopier/ml) ved tidspunkt for transplantasjon. Studiepopulasjonen bestod av 82 % menn, 39 % kaukasere og 37 % asiater med en gjennomsnittsalder på 49 år. 89 % av pasientene hadde HBeAg-negativ sykdom ved tidspunkt for transplantasjonen. Av de 61 pasientene som var evaluerbare for effekt (fikk entekavir i minst 1 måned), fikk 60 også hepatitt B immunglobulin (HBIG) som del av profylaksen etter transplantasjonen. Av disse 60 pasientene fikk 49 mer enn 6 måneders HBIG-behandling. Ved uke 72 etter transplantasjon hadde ingen av de 55 observerte tilfellene virologisk tilbakefall av HBV [definert som HBV DNA  $\geq$ 50 IE/ml (ca. 300 kopier/ml)] og det var ingen rapporterte virologiske tilbakefall ved tidspunkt for sensur av de igjenværende 6 pasientene. Alle 61 pasienter hadde tap av HBsAg etter transplantasjon, og 2 av disse ble senere HBsAg-positive til tross for en fortsatt ikke målbar HBV DNA (<6 IE/ml). Hyppigheten og karakteren av bivirkninger i denne studien stemte overens med det som forventes hos pasienter som har gjennomgått en levertransplantasjon og den kjente sikkerhetsprofilen til entekavir.

*Pediatrik populasjon:* Studie 189 er en studie av effekt og sikkerhet av entekavir hos 180 nukleosid behandlingsnaive barn og ungdom fra 2 til < 18 års alder med HBeAg-positiv kronisk hepatitt B-infeksjon, kompensert leversykdom og forhøyet ALAT. Pasientene ble randomisert (2:1) til å enten få blindet behandling med entekavir 0,015 mg/kg opp til 0,5 mg per dag (N=120) eller placebo (N=60). Randomiseringen var stratifisert etter aldersgruppe (2-6 år og > 6-12 år, og > 12-18 år). Baseline demografi og HBV sykdomskarakteristika var sammenlignbare mellom de to behandlingsarmene og på tvers av aldersgrupper. Ved studiestart var gjennomsnittlig HBV DNA 8,1 log<sub>10</sub> IE/ml og gjennomsnittlig ALAT var 103 E/l på tvers av studiepopulasjonen. Resultatene for de primære effektendepunktene ved uke 48 og uke 96 er vist i tabellen nedenfor.

	Entekavir		Placebo*
	Uke 48	Uke 96	Uke 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/mL og HBeAg serokonversjon <sup>a</sup>	24,2 %	35,8 %	3,3%
HBV DNA < 50 IE/mL <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg serokonversjon <sup>a</sup>	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT normalisering <sup>a</sup>	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IE/mL <sup>a</sup>			
Baseline HBV DNA < 8 log <sub>10</sub> IE/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Baseline HBV DNA $\geq$ 8 log <sub>10</sub> IE/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (noncompleter=failure), ikke fullført=feil

\* Pasienter randomisert til placebo og som ikke hadde HBe-serokonversjon ved uke 48 ble overført til en åpen studie med entekavir i år 2 av studien. Randomiserte sammenligningsdata er derfor kun tilgjengelig til og med uke 48.

Den pediatrike resistensvurderingen er basert på data fra nukleosid-behandlingsnaive pediatrike pasienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infeksjon i to kliniske studier (028 og 189). De to studiene gir resistensdata fra 183 pasienter behandlet og overvåket i år 1 og fra 180 pasienter behandlet og overvåket i år 2. Vurdering av genotypen ble utført hos alle pasienter med tilgjengelige prøver og som hadde virologisk gjennombrudd til og med uke 96 eller HBV DNA  $\geq$  50 IE/ml ved

uke 48 eller uke 96. I løpet av år 2 ble genotypisk resistens mot ETV påvist hos 2 pasienter (1,1 % kumulativ sannsynlighet for resistens i løpet av år 2).

**Klinisk resistens hos voksne:** pasienter i kliniske studier som initielt ble behandlet med entekavir 0,5 mg (nukleosid-naive) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktære), og med PCR HBV DNA-måling under pågående behandling i eller etter uke 24, ble monitorert for resistens.

Gjennom 240 uker i nukleosidnaive studier ble genotypisk bevis for ETVr-substitusjoner på rtT184, rtS202 eller rtM250 identifisert i 3 av pasientene som ble behandlet med entekavir, hvorav 2 opplevde virologisk gjennombrudd (se tabell). Disse substitusjonene ble observert bare ved tilstedeværelse av LVDr-substitusjoner (rtM204V og rtL180M).

Forekomst av genotypisk entekavirresistens gjennom 5 år, nukleosid-naive studier					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Pasienter som ble behandlet og monitorert for resistens <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pasienter i spesifikt år med:</b>					
- forekomst av genotypisk ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotypisk ETVr <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulativ sannsynlighet for:</b>					
- forekomst av genotypisk ETVr <sup>c</sup>	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotypisk ETVr <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd <sup>d</sup>	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

<sup>a</sup> Resultater reflekterer bruk av en 1 mg-dose entekavir for 147 av 149 pasienter i år 3 og alle pasienter år 4 og 5 med kombinasjonen entekavir-lamivudinbehandling (etterfulgt av langtids entekavirbehandling) i en median tid på 20 uker for 130 av 149 pasienter i år 3 og i 1 uke for 1 av 121 pasienter i år 4 i en rollover-studie.

<sup>b</sup> Inkluderer pasienter med minst en HBV DNA-måling vha. PCR under pågående behandling i eller etter uke 24 til og med uke 58 (År 1), etter uke 58 til og med uke 102 (År 2), etter uke 102 til og med uke 156 (År 3), etter uke 156 til og med uke 204 (år 4), eller etter uke 204 og med til uke 252 (år 5).

<sup>c</sup> Pasienter som også har LVDr-substitusjoner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir i HBV DNA vha. PCR, bekreftet med påfølgende måling eller ved slutten av tidsrammen.

ETVr-substitusjoner (i tillegg til LVDr substitusjoner rtM204V/I ± rtL180M) ble observert ved baseline i isolater fra 10/187 (5 %) lamivudinrefraktære pasienter som ble behandlet med entekavir og monitorert for resistens, og indikerer at tidligere lamivudinbehandling kan selekere disse resistenssubstitusjonene og at de kan forekomme med lav frekvens før entekavirbehandling. Fram til og med uke 240 fikk 3 av 10 pasienter virologisk gjennombrudd ( $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir). Forekomst av entekavirresistens til og med uke 240 i studier på lamivudinrefraktære summert i tabellen.

Forekomst av genotypisk entekavirresistens ved uke 144, studier på lamivudinrefraktære					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Pasienter som ble behandlet og monitorert for resistens <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pasienter i spesifikt år med:</b>					
• forekomst genotypisk ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
• genotypisk ETVr <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1
<b>Kumulativ sannsynlighet for:</b>					
• forekomst genotypisk ETVr <sup>c</sup>	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
• genotypisk ETVr <sup>c</sup> med virologisk gjennombrudd	1,1 % <sup>e</sup>	10,7 % <sup>e</sup>	27 % <sup>e</sup>	41,3 % <sup>e</sup>	43,6 %

<sup>a</sup> Resultater reflekterer bruk av kombinasjonen entekavir-lamivudinbehandling (etterfulgt av langtids entekavirbehandling) i en median på 13 uker for 48 av 80 pasienter i år 3, en median tid på 38 uker for 10 av 52 pasienter i år 4, og i 16 uker for 1 av 33 pasienter i år 5, i en rollover-studie.

<sup>b</sup> Inkluderer pasienter med minst en HBV DNA-måling vha. PCR under pågående behandling i eller etter uke 24 til og med uke 58 (år 1), etter uke 58 til og med uke 102 (år 2), etter uke 102 til og med uke 156 (år 3), etter uke 156 til og med uke 204 (år 4), eller etter uke 204 til og med uke 252 (år 5).

<sup>c</sup> Pasienter har også LVDr-substitusjoner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$ -økning over nadir i HBV DNA vha. PCR, bekreftet med påfølgende målinger eller ved slutten av tidsrammen.

<sup>e</sup> Forekomst av ETVr i hvilket som helst år, virologisk gjennombrudd i spesifisert år.

Blant lamivudinrefraktære pasienter med baseline HBV DNA  $<10^7 \log_{10}$  kopier/ml, oppnådde 64 % (9/14) HBV DNA  $<300$  kopier/ml ved uke 48. Disse 14 pasientene hadde en lavere andel genotypisk entekavirresistens (kumulativ sannsynlighet på 18,8 % gjennom 5 års oppfølging) enn den totale studiepopulasjonen (se tabell). Også lamivudinrefraktære pasienter som oppnådde HBV DNA  $<10^4 \log_{10}$  år kopier/ml ved PCR ved uke 24 hadde en lavere andel resistens enn de som ikke gjorde det (5 år kumulativ sannsynlighet på henholdsvis 17,6 % [n=50] mot 60,5 % [n=135]).

*Integrert analyse av kliniske fase 2- og fase 3-studier:* I en integrert analyse etter markedsføring av resistensdata for entekavir fra 17 kliniske fase 2- og 3-studier, ble det oppdaget forekomst av den entekavirresistensassosierte substitusjonen rtA181C hos 5 av 1461 pasienter under behandling med entekavir. Denne substitusjonen ble kun oppdaget i nærvær av de lamivudinresistensassosierte substitusjonene rL180M pluss rtM204V.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

*Absorpsjon:* entekavir absorberes raskt med maksimal plasmakonsentrasjon etter 0,5 - 1,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten har ikke blitt bestemt. Basert på urinutskillelse av uforandret legemiddel har biotilgjengeligheten blitt estimert å være minst 70 %. Det er en dose-proporsjonal økning i  $C_{max}$  og AUC-verdier etter gjentatt dosering med doser fra 0,1 - 1 mg. Steady-state er oppnådd mellom 6 - 10 dager etter dosering én gang daglig med  $\approx 2$  ganger akkumulasjon.  $C_{max}$  og  $C_{min}$  ved steady-state er henholdsvis 4,2 og 0,3 ng/ml for en dose på 0,5 mg, og henholdsvis 8,2 og 0,5 ng/ml for 1 mg. Tabletten og miksturen var bioekvivalente i friske personer, derfor kan begge former brukes om hverandre.

Administrasjon av 0,5 mg entekavir med et standard fettrikt måltid (945 kcal, 54,6 g fett) eller et lett måltid (379 kcal, 8,2 g fett) resulterte i en liten forsinkelse i absorpsjonen (1 - 1,5 time etter mat vs. 0,75 time fastende), en nedgang i  $C_{max}$  på 44 - 46 %, og en nedgang i AUC på 18 - 20 %. Den lavere  $C_{max}$  og AUC dersom tatt med mat anses ikke å være klinisk relevant i nukleosid-naive pasienter, men kan påvirke effekten hos lamivudinrefraktære pasienter (se pkt. 4.2).

*Distribusjon:* det estimerte distribusjonsvolumet for entekavir er i overskudd av total kroppsvæske. Proteinbinding til humant serumprotein *in vitro* er  $\approx 13$  %.

*Biotransformasjon:* entekavir er ikke et substrat, hemmer eller induser av CYP450-enzymssystemet. Etter administrasjon av  $^{14}C$ -entekavir ble det ikke observert noen oksidative eller acetylerede metabolitter, og små mengder av fase II-metabolittene glukuronid og sulfatforbindelser ble observert.

*Eliminasjon:* entekavir elimineres hovedsakelig via nyrene med uringjenvinning av uforandret legemiddel ved steady-state på ca. 75 % av dosen. Renal clearance er uavhengig av dose og ligger innenfor et intervall på 360 - 471 ml/min, som tyder på at entekavir gjennomgår både glomerulær filtrasjon og netto tubulær sekresjon. Etter oppnådde topp-nivåer synker entekavir plasmakonsentrasjonen på en bi-eksponentiell måte med en terminal halveringstid på  $\approx 128$  - 149 timer. Den observerte legemiddelakkumulasjonsindeksen er  $\approx 2$  ganger med dosering én gang daglig, noe som antyder en effektiv akkumulasjons-halveringstid på ca. 24 timer.

*Nedsatt leverfunksjon:* farmakokinetiske parametere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon tilsvarte de hos pasienter med normal leverfunksjon.

*Nedsatt nyrefunksjon:* entekavirclearance avtar med minskende kreatininclearance. En 4-timers hemodialyse-periode fjernet  $\approx 13$  % av dosen, og 0,3 % ble fjernet ved CAPD. Entekavirs farmakokinetikk etter en enkeltdose på 1 mg i pasienter (uten kronisk hepatitt B-infeksjon) er vist i tabellen nedenfor:

	Baseline kreatininclearance (ml/min)					
	Ikke svekket > 80 (n = 6)	Mild > 50; $\leq$ 80 (n = 6)	Moderat 30-50 (n = 6)	Alvorlig 20-< 30 (n = 6)	Alvorlig Håndtert med haemodialyse (n = 6)	Alvorlig Håndtert med CAPD (n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml) (CV %)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC <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)	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)

*Etter levertransplantasjon:* entekavir-eksponeringen hos HBV-infiserte levertransplanterte på en stabil dose av ciklosporin A eller takrolimus (n = 9) var  $\approx 2$  ganger eksponeringen i friske personer med normal nyrefunksjon. Endret nyrefunksjon bidro til økningen i entekavireksponering hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

*Kjønn:* AUC var 14 % høyere i kvinner enn i menn pga. forskjeller i nyrefunksjon og vekt. Etter justering for forskjeller i kreatinin-clearance og kroppsvekt var det ingen forskjell i eksponeringen mellom menn og kvinner.

*Eldre:* alderens betydning for entekavirs farmakokinetikk ble evaluert ved å sammenlikne eldre personer i aldersgruppen 65 - 83 år (gjennomsnittlig alder for kvinner 69 år, menn 74 år) med unge personer i alderen 20 - 40 år (gjennomsnittlig alder kvinner 29 år, menn 25 år). AUC var 29 % høyere i eldre enn i unge personer, hovedsakelig pga. forskjeller i nyrefunksjon og vekt. Etter justering for forskjeller i kreatininclearance og kroppsvekt hadde eldre personer en 12,5 % høyere AUC enn unge personer. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen, som dekket pasienter i alderen 16 - 75 år, viste ikke at alder hadde noen signifikant påvirkning på entekavirs farmakokinetikk.

*Etnisitet:* den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste ikke at etnisitet hadde noen signifikant påvirkning på entekavirs farmakokinetikk. Konklusjoner kan imidlertid bare trekkes for de kaukasiske og asiatiske gruppene siden det var for få pasienter i de andre kategoriene.

*Pediatrik populasjon:* Steady-state for entekavir ble vurdert (studie 028) hos 24 nukleosidnaive HBsAg-positive pediatrike pasienter med kompensert leversykdom i alderen 2 til < 18 år. Eksponering for entekavir hos nukleosidnaive pasienter som fikk 0,015 mg/kg entekavir en gang daglig opptil maksimum dose på 0,5 mg var tilsvarende eksponeringen som ble oppnådd hos voksne som fikk en daglig dose på 0,5 mg.  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-24)}$  og  $C_{min}$  for disse pasienter var henholdsvis 6,31 ng/ml, 18,33 ng-time/ml og 0,28 ng/ml.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I gjentatt-dose toksisitetstudier i hunder ble det observert reversibel perivaskulær inflammasjon i sentralnervesystemet, for hvilke NOEL-doser (*no-effect doses*) tilsvarer 19 og 10 ganger eksponering i mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette funnet ble ikke sett i gjentatt-dose studier i andre arter, inkludert aper som fikk entekavir daglig i 1 år med eksponering  $\geq 100$  ganger de i mennesker.

I reproduksjonstoksikologiske studier hvor dyr fikk entekavir i opptil 4 uker, ble det ikke sett nedsatt fertilitet i hann eller hunnrotter ved høye doser. Testikkelforandringer (seminiferøs tubulær degenerasjon) ble påvist i gjentatt-dose toksisitetstudier hos gnagere og hunder etter eksponering  $\geq 26$  ganger eksponering i mennesker. Ingen testikkelendringer ble påvist i en 1-års studie i aper.

Hos drektige rotter og kaniner som fikk entekavir, ble det ikke påvist embryotoksisitet eller maternal toksisitet ved fødsel ved eksponering  $\geq 21$  ganger de i mennesker. I rotter ble det observert maternal toksisitet, embryoføtal toksisitet (resorpsjoner), lavere føtal kroppsvekt, hale- og virvelmisdannelser, nedsatt ossifikasjon (vertebrae, sternbrae og phalanges) og ekstra lumbalvirvel og ribbein ved høy eksponering. I kaniner ble det observert embryoføtal toksisitet (resorpsjoner), nedsatt ossifikasjon (hyoid) og økt insidens av 13. ribbein ved høy eksponering. I en peri-postnatal studie i rotter ble det ikke observert noen bivirkninger hos avkommet. I en separat studie hvor 10 mg/kg entekavir ble administrert til drektige diegivende rotter ble det vist både føtal eksponering og sekresjon av entekavir i melken. Hos ungrøtter som fikk entekavir på dag 4 til 80 etter fødselen ble det sett en moderat redusert hørselsrespons på høye lyder i restitusjonsperioden (110 til 114 dager etter fødselen), men ikke under doseringsperioden med AUC-verdier  $\geq 92$  ganger de hos mennesker ved dose på 0,5 mg eller ekvivalente pediatrike doser. Gitt marginene for eksponering, vurderes det som usannsynlig at disse funnene har klinisk signifikans.

Det ble ikke observert tegn på gentoksisitet i en Ames mikrobiell mutagenitetstest, en pattedyrs-genmutasjonstest og en transformasjonstest med syriske hamster-embryo-celler. En mikronukleusstudie og en DNA reparasjonsstudie i rotter var også negativ. Entekavir var klastogent til humane lymfocyt-kulturer ved konsentrasjoner som var vesentlig høyere enn de som ble oppnådd klinisk.

To-årig karsinogenitetstudier: I hannmus ble det observert økninger i insidensen av lungetumorer ved eksponering  $\geq 4$  og  $\geq 2$  ganger den i mennesker ved henholdsvis 0,5 mg og 1 mg. Tumorutvikling var innledet av pneumocyt-proliferasjon i lungene, og denne ble ikke observert i rotter, hunder eller aper, hvilket indikerer at en nøkkelhendelse i lungetumorutvikling som ble observert i mus, sannsynligvis var artsspesifikk. Økt insidens av andre tumorer inkludert hjerne gliom i hann- og hunnrotter,

leverkarsinom i hannmus, benigne vaskulære tumorer i hunnmus og leveradenom og karsinom i hunnrotter ble bare sett ved høye livstidseksponeringer. NOEL-nivåene (*no effect level*) kunne imidlertid ikke etableres presist. Disse funnenes betydning for mennesker er ikke kjent. For kliniske data, se pkt. 5.1.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Maltitol (E965)  
Natriumsitrat  
Sitronsyre, vannfri  
Metylhydroksybenzoat (E218)  
Propylhydroksybenzoat (E216)  
Appelsinaroma (akasiagummi og naturlige aromaer)  
Natriumhydroksid for å tilpasse pH til omtrent 6  
Saltsyre for å tilpasse pH til omtrent 6  
Renset vann

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med vann, andre løsningsmidler eller andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år  
Etter åpning kan oppløsningen brukes inntil utløpsdatoen på flasken.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

210 ml mikstur i en HDPE-flaske med barnesikret lukking (polypropylen). Hver eske inneholder en måleskje (polypropylen) med graderinger fra 0,5 ml opptil 10 ml.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/343/005/NO



## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første godkjenning: 26. juni 2006

Dato for siste fornyelse: 26. juni 2011

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

**TEKST PÅ YTTERKARTONG (BOKS OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST PÅ BOKSENS ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter  
entekavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg entekavir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Blisterpakning:** 30 x 1 filmdrasjert tablett

90 x 1 filmdrasjert tablett

**Boks:** 30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**Blisterpakning:**

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen.

**Boks:**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

<b>Blisterpakning:</b>	EU/1/06/343/003	30 x 1 filmdrasjert tablett
	EU/1/06/343/006	90 x 1 filmdrasjert tablett
<b>Boks:</b>	EU/1/06/343/001	30 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**Ytterkartong:** Baraclude 0,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 0,5 mg tabletter  
entekavir

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

**TEKST PÅ YTTERKARTONG (BOKS OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST PÅ BOKSENS ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 1 mg filmdrasjerte tabletter  
entekavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg entekavir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Blisterpakning:** 30 x 1 filmdrasjert tablett  
90 x 1 filmdrasjert tablett  
**Boks:** 30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**Blisterpakning:**  
Oppbevares ved høyst 30°C.  
Oppbevares i originalpakningen.

**Boks:**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Hold boksen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

<b>Blisterpakning:</b>	EU/1/06/343/004	30 x 1 filmdrasjert tablett
	EU/1/06/343/007	90 x 1 filmdrasjert tablett
<b>Boks:</b>	EU/1/06/343/002	30 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**Ytterkartong:** Baraclude 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 1 mg tabletter  
entekavir

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE  
TEKST PÅ YTTERKARTONG OG FLASKENS ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 0,05 mg/ml mikstur, oppløsning.  
entekavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 0,05 mg entekavir.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: maltitol, konserveringsmidler: E216, E218.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

210 ml mikstur, oppløsning med måleskje.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30°C.  
Oppbevar flasken i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/06/343/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ytterkartong: Baraclude 0,05 mg/ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
<NN>

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Entekavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Baraclude er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Baraclude
3. Hvordan du bruker Baraclude
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Baraclude
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva BARACLUDGE er og hva det brukes mot

**Baraclude tabletter er et antiviralt legemiddel som brukes til behandling av kronisk (langvarig) hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) hos voksne.** Baraclude kan brukes hos personer som har en lever som er skadet men likevel fungerer tilfredsstillende (kompensert leversykdom) og hos personer som har en lever som er skadet og ikke fungerer tilfredsstillende (dekompensert leversykdom).

**Baraclude tabletter brukes også for å behandle kronisk (langvarig) HBV-infeksjon hos barn og ungdom i alderen 2 år og opptil 18 år.** Baraclude kan brukes hos barn som har en lever som er skadet men likevel fungerer tilfredsstillende (kompensert leversykdom).

Infeksjon med hepatitt B-virus kan føre til leverskade. Baraclude reduserer mengden virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

#### 2. Hva du må vite før du bruker BARACLUDGE

**Bruk ikke Baraclude**

- **dersom du er allergisk** overfor entekavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Baraclude

- **dersom du noen gang har hatt problemer med nyrene**, informer lege. Dette er viktig fordi Baraclude elimineres fra kroppen via nyrene og det kan være nødvendig å justere dosen eller doseplanen din.
- **ikke slutt å ta Baraclude uten at du har snakket med legen siden hepatitt** kan forverres etter at behandlingen er stoppet. Når behandlingen din med Baraclude er stoppet, vil legen fortsette å følge deg opp og ta blodprøver i flere måneder.
- **snakk med legen om leveren din fungerer tilfredsstillende eller ikke** og, hvis ikke, hvordan det kan påvirke din behandling med Baraclude.

- **hvis du også har en HIV-infeksjon** (humant immunsviktvirus) må du informere lege. Du bør ikke ta Baraclude for å behandle hepatitt B-infeksjonen hvis du ikke samtidig tar legemidler for å behandle HIV-infeksjonen, siden effekten av fremtidig HIV-behandling kan bli redusert. Baraclude vil ikke virke på din HIV-infeksjon.
- **å ta Baraclude vil ikke hindre deg i å smitte andre personer med hepatitt B-virus (HBV)** gjennom seksuell kontakt eller kroppsvæsker (inkludert blodforurensning). Det er derfor viktig å ta forholdsregler for å unngå at andre smittes av HBV. En vaksine er tilgjengelig for å beskytte de i risikozonen fra å bli smittet med HBV.
- **Baraclude tilhører en gruppe legemidler som kan forårsake melkesyreacidose** (overskudd av melkesyre i blodet) og forstørrelse av leveren. Symptomer som kvalme, oppkast og magesmerter kan indikere utvikling av melkesyreacidose. Denne sjeldne, men alvorlige bivirkningen har i noen tilfeller vært dødelig. Melkesyreacidose oppstår oftere hos kvinner, særlig hvis de er svært overvektige. Legen vil regelmessig følge deg opp mens du får Baraclude.
- **hvis du tidligere har fått behandling for kronisk hepatitt B-infeksjon**, informer lege.

### **Barn og ungdom**

Baraclude bør ikke brukes hos barn under 2 år som veier under 10 kg.

### **Andre legemidler og Baraclude**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Inntak av Baraclude sammen med mat og drikke**

I de fleste tilfeller kan du ta Baraclude med eller uten mat. Har du derimot tidligere fått behandling med et legemiddel som inneholder virkestoffet lamivudin må du tenke på følgende: Hvis du byttet over til Baraclude fordi behandlingen med lamivudin ikke virket godt nok, skal du ta Baraclude på tom mage en gang daglig. Hvis leversykdommen din er langt fremskreden, vil legen også informere deg om å ta Baraclude på tom mage. Med tom mage menes minst 2 timer etter et måltid og minst 2 timer før neste måltid.

Barn og ungdom (fra 2 år og opptil 18 år) kan ta Baraclude med eller uten mat.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Informer lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Det har ikke blitt vist at Baraclude er sikkert å bruke under graviditet. Baraclude må ikke brukes under graviditeten dersom ikke legen spesielt forordner det. Det er viktig at kvinner i fruktbar alder som behandles med Baraclude bruker en sikker prevensjonsmetode for å unngå graviditet.

Du skal ikke amme under behandling med Baraclude. Informer lege hvis du ammer. Det er ikke kjent om entekavir, som er virkestoffet i Baraclude, utskilles i morsmelk hos mennesker.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet, utmattelse (fatigue) og søvnighet (somnia) er vanlige bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. Snakk med lege hvis du er i tvil.

### **Baraclude inneholder laktose**

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse ovenfor noen sukkertyper, bør du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker BARACLUDGE**

**Ikke alle pasienter trenger å ta samme dose av Baraclude.**



Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Før voksne** er den anbefalte dosen er enten 0,5 mg eller 1 mg én gang daglig oralt (gjennom munnen).

**Dosen din avhenger av:**

- om du har blitt behandlet for HBV-infeksjon tidligere, og hvilken medisin du fikk.
- om du har nyreproblemer. Legen kan forskrive en lavere dose til deg eller be deg om å ta dosen sjeldnere enn én gang daglig.
- tilstanden til leveren din.

**Før barn og ungdom** (fra 2 år inntil 18 år ), vil barnets lege bestemme riktig dose basert på ditt barns vekt. Baraclude mikstur er anbefalt for pasienter som veier 10-32,5 kg. Barn som veier minst 32,5 kg kan ta mikstur eller 0,5 mg tablett. Begge tas oralt (gjennom munnen) en gang daglig. Det finnes ingen doseringsanbefalinger for Baraclude til barn under 2 år eller som veier mindre enn 10 kg.

Legen vil finne ut hvilken dose som er riktig for deg. Ta alltid den dosen som legen har anbefalt for at legemidlet skal virke best mulig, og for å forhindre utvikling av resistens mot behandlingen. Bruk Baraclude så lenge legen har bedt deg. Legen vil fortelle deg hvis og når du skal slutte med behandlingen.

Noen pasienter må ta Baraclude på tom mage (se “**Andre legemidler og Baraclude**” i avsnitt 2). Dersom lege forteller deg at du skal ta Baraclude på tom mage, innebærer tom mage minst 2 timer etter et måltid og minst 2 timer før neste måltid.

**Dersom du tar for mye av Baraclude**

Kontakt lege umiddelbart.

**Dersom du har glemt å ta Baraclude**

Det er viktig at du ikke hopper over noen doser. Hvis du glemmer en dose av Baraclude, må du ta den så snart som mulig, og så ta den neste dosen til vanlig tid. Hvis det nesten er tid for å ta neste dose, må du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Du må ikke avbryte behandlingen med Baraclude uten å ha snakket med lege**

Noen personer får svært alvorlige hepatittsymptomer når de slutter å ta Baraclude. Informer lege umiddelbart hvis du opplever forandringer i symptomer etter at du har avsluttet behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pasienter behandlet med Baraclude har rapportert følgende bivirkninger:

**Voksne**

- Vanlige (minst 1 av 100 pasienter): hodepine, insomnia (søvnløshet), utmattelse (ekstrem tretthet), svimmelhet, somnolens (søvnighet), oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi (fordøyelsessvanser) og forhøyede nivåer av leverenzymer i blodet.
- Mindre vanlige (minst 1 av 1000 pasienter): utslett, hårfall.
- Sjeldne (minst 1 av 10 000 pasienter): alvorlig allergisk reaksjon.

**Barn og ungdom**

Bivirkninger som er sett hos barn og ungdom ligner på de som er sett hos voksne, som beskrevet over med følgende forskjell:

Svært vanlige (minst 1 av 10 pasienter): lave nivåer av nøytrofile celler (en type hvite blodceller som er viktige i bekjempelse av infeksjoner).

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer BARACLUDE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen, blisteren eller esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Blisterpakninger: oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen.

Bokser: oppbevares ved høyst 25 °C. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Baraclude**

- Virkestoff er entekavir. Hver filmdrasjert tablett inneholder 0,5 mg entekavir.
- Andre hjelpestoffer er  
Tablettkjerne: krysspovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLINSK cellulose og povidon.  
Tablettedrasjerer: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E171) og polysorbat 80 (E433).

### **Hvordan Baraclude ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene er Hvit til "off-white" og trekantede. De er merket med "BMS" på den ene siden og "1611" på den andre siden. Baraclude 0,5 mg filmdrasjerte tabletter leveres i esker som inneholder 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjert tablett (i endose-blistere) og i bokser som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

Tilvirker  
CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)  
Italia

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 356 23976333

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Baraclude 1 mg filmdrasjerte tabletter

Entekavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Baraclude er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Baraclude
3. Hvordan du bruker Baraclude
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Baraclude
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva BARACLUDGE er og hva det brukes mot

**Baraclude tabletter er et antiviralt legemiddel som brukes til behandling av kronisk (langvarig) hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) hos voksne.** Baraclude kan brukes hos personer som har en lever som er skadet men likevel fungerer tilfredsstillende (kompensert leversykdom) og hos personer som har en lever som er skadet og ikke fungerer tilfredsstillende (dekompensert leversykdom).

**Baraclude tabletter brukes også for å behandle kronisk (langvarig) HBV-infeksjon hos barn og ungdom i alderen 2 år og opptil 18 år.** Baraclude kan brukes hos barn som har en lever som er skadet men likevel fungerer tilfredsstillende (kompensert leversykdom).

Infeksjon med hepatitt B-virus kan føre til leverskade. Baraclude reduserer mengden virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

#### 2. Hva du må vite før du bruker BARACLUDGE

##### **Bruk ikke Baraclude**

- **dersom du er allergisk** overfor entekavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Baraclude

- **dersom du noen gang har hatt problemer med nyrene**, informer legen. Dette er viktig fordi Baraclude elimineres fra kroppen via nyrene og det kan være nødvendig å justere dosen eller doseplanen din.
- **ikke slutt å ta Baraclude uten at du har snakket med legen siden hepatitt** kan forverres etter at behandlingen er stoppet. Når behandlingen din med Baraclude er stoppet, vil legen fortsette å følge deg opp og ta blodprøver i flere måneder.
- **snakk med lege om leveren din fungerer tilfredsstillende eller ikke** og, hvis ikke, hvordan det kan påvirke din behandling med Baraclude.

- **hvis du også har en HIV-infeksjon** (humant immunsviktvirus) må du informere lege. Du bør ikke ta Baraclude for å behandle hepatitt B-infeksjonen hvis du ikke samtidig tar legemidler for å behandle HIV-infeksjonen, siden effekten av fremtidig HIV-behandling kan bli redusert. Baraclude vil ikke virke på din HIV-infeksjon.
- **å ta Baraclude vil ikke hindre deg i å smitte andre personer med hepatitt B-virus (HBV)** gjennom seksuell kontakt eller kroppsvæsker (inkludert blodforurensning). Det er derfor viktig å ta forholdsregler for å unngå at andre smittes av HBV. En vaksine er tilgjengelig for å beskytte de i risikozonen fra å bli smittet med HBV.
- **Baraclude tilhører en gruppe legemidler som kan forårsake melkesyreacidose** (overskudd av melkesyre i blodet) og forstørrelse av leveren. Symptomer som kvalme, oppkast og magesmerter kan indikere utvikling av melkesyreacidose. Denne sjeldne, men alvorlige bivirkningen har i noen tilfeller vært dødelig. Melkesyreacidose oppstår oftere hos kvinner, særlig hvis de er svært overvektige. Legen vil regelmessig følge deg opp mens du får Baraclude.
- **hvis du tidligere har fått behandling for kronisk hepatitt B-infeksjon**, informer lege.

### **Barn og ungdom**

Baraclude bør ikke brukes hos barn under 2 år som veier under 10 kg.

### **Andre legemidler og Baraclude**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Inntak av Baraclude sammen med mat og drikke**

I de fleste tilfeller kan du ta Baraclude med eller uten mat. Har du derimot tidligere fått behandling med et legemiddel som inneholder virkestoffet lamivudin må du tenke på følgende: Hvis du byttet over til Baraclude fordi behandlingen med lamivudin ikke virket godt nok, skal du ta Baraclude på tom mage en gang daglig. Hvis leversykdommen din er langt fremskreden, vil lege også informere deg om å ta Baraclude på tom mage. Med tom mage menes minst 2 timer etter et måltid og minst 2 timer før neste måltid.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Informer lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Det har ikke blitt vist at Baraclude er sikkert å bruke under graviditet. Baraclude må ikke brukes under graviditeten dersom ikke lege spesielt forordner det. Det er viktig at kvinner i fruktbar alder som behandles med Baraclude bruker en sikker prevensjonsmetode for å unngå graviditet.

Du skal ikke amme under behandling med Baraclude. Informer lege hvis du ammer. Det er ikke kjent om entekavir, som er virkestoffet i Baraclude, utskilles i morsmelk hos mennesker.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet, utmattelse (fatigue) og søvnighet (somnia) er vanlige bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. Snakk med lege hvis du er i tvil.

### **Baraclude inneholder laktose**

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse ovenfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker BARACLUDGE**

### **Ikke alle pasienter trenger å ta samme dose av Baraclude.**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Før voksne** er den anbefalte dosen er enten 0,5 mg eller 1 mg én gang daglig oralt (gjennom munnen).

**Dosen din avhenger av:**

- om du har blitt behandlet for HBV-infeksjon tidligere, og hvilken medisin du fikk.
- om du har nyreproblemer. Legen kan forskrive en lavere dose til deg eller be deg om å ta dosen sjeldnere enn én gang daglig.
- tilstanden til leveren din.

**Før barn og ungdom** (fra 2 år inntil 18 år ), Baraclude mikstur eller Baraclude 0,5 mg tabletter er tilgjengelig

Legen vil finne ut hvilken dose som er riktig for deg. Ta alltid den dosen som legen har anbefalt for at legemidlet skal virke best mulig, og for å forhindre utvikling av resistens mot behandlingen. Bruk Baraclude så lenge lege har bedt deg. Legen vil fortelle deg hvis og når du skal slutte med behandlingen.

Noen pasienter må ta Baraclude på tom mage (se “**Andre legemidler og Baraclude**” i avsnitt 2). Dersom legen forteller deg at du skal ta Baraclude på tom mage, innebærer tom mage minst 2 timer etter et måltid og minst 2 timer før neste måltid.

**Dersom du tar for mye av Baraclude**

Kontakt lege umiddelbart.

**Dersom du har glemt å ta Baraclude**

Det er viktig at du ikke hopper over noen doser. Hvis du glemmer en dose av Baraclude, må du ta den så snart som mulig, og så ta den neste dosen til vanlig tid. Hvis det nesten er tid for å ta neste dose, må du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

**Du må ikke avbryte behandlingen med Baraclude uten å ha snakket med lege**

Noen personer får svært alvorlige hepatittsymptomer når de slutter å ta Baraclude. Informer lege umiddelbart hvis du opplever forandringer i symptomer etter at du har avsluttet behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pasienter behandlet med Baraclude har rapportert følgende bivirkninger:

**Voksne:**

- Vanlige (minst 1 av 100 pasienter): hodepine, insomnia (søvnløshet), utmattelse (ekstrem tretthet), svimmelhet, somnolens (søvnighet), oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi (fordøyelsesvansker) og forhøyede nivåer av leverenzymmer i blodet.
- Mindre vanlige (minst 1 av 1000 pasienter): utslett, håravfall.
- Sjeldne (minst 1 av 10 000 pasienter): alvorlig allergisk reaksjon.

**Barn og ungdom**

Bivirkninger som er sett hos barn og ungdom ligner på de som er sett hos voksne, som beskrevet over med følgende forskjell:

Svært vanlige (minst 1 av 10 pasienter): lave nivåer av nøytrofile celler (en type hvite blodceller som er viktige i bekjempelse av infeksjoner).

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer BARACLUDE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen, blisteren eller esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Blisterpakninger: oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen.

Bokser: oppbevares ved høyst 25 °C. Hold boksen tett lukket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Baraclude**

- Virkestoff er entekavir. Hver filmdrasjert tablett inneholder 1 mg entekavir.
- Andre hjelpestoffer er  
Tablettkjerne: krysspovidon, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose og povidon.  
Tablettedrasjering: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E171) og jernoksid, rød.

### **Hvordan Baraclude ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene er Rosa og trekantede. De er merket med “BMS” på den ene siden og “1612” på den andre siden. Baraclude 1 mg filmdrasjerte tabletter leveres i esker som inneholder 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjert tablett (i endose-blister) og i bokser som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

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



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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

**България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 356 23976333

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Baraclude 0,05 mg/ml mikstur, oppløsning Entekavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Baraclude er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Baraclude
3. Hvordan du bruker Baraclude
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Baraclude
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva BARACLUDGE er og hva det brukes mot

**Baraclude mikstur er et antiviralt legemiddel som brukes til behandling av kronisk (langvarig) hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) hos voksne.** Baraclude kan brukes hos personer som har en lever som er skadet men likevel fungerer tilfredsstillende (kompensert leversykdom) og hos personer som har en lever som er skadet og ikke fungerer tilfredsstillende (dekompensert leversykdom).

**Baraclude mikstur brukes også for å behandle kronisk (langvarig) HBV-infeksjon hos barn og ungdom i alderen 2 år og opptil 18 år.** Baraclude kan brukes hos barn som har en lever som er skadet men likevel fungerer tilfredsstillende (kompensert leversykdom).

Infeksjon med hepatitt B-virus kan føre til leverskade. Baraclude reduserer mengden virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

#### 2. Hva du må vite før du bruker BARACLUDGE

**Bruk ikke Baraclude**

- **dersom du er allergisk** overfor entekavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Baraclude

- **dersom du noen gang har hatt problemer med nyrene**, informer lege. Dette er viktig fordi Baraclude elimineres fra kroppen via nyrene og det kan være nødvendig å justere dosen eller doseplanen din.
- **ikke slutt å ta Baraclude uten at du har snakket med legen siden hepatitt** kan forverres etter at behandlingen er stoppet. Når behandlingen din med Baraclude er stoppet, vil legen fortsette å følge deg opp og ta blodprøver i flere måneder.
- **snakk med legeom leveren din fungerer tilfredsstillende eller ikke** og, hvis ikke, hvordan det kan påvirke behandling med Baraclude.

- **hvis du også har en HIV-infeksjon** (humant immunsviktvirus) må du informere lege. Du bør ikke ta Baraclude for å behandle hepatitt B-infeksjonen hvis du ikke samtidig tar legemidler for å behandle HIV-infeksjonen, siden effekten av fremtidig HIV-behandling kan bli redusert. Baraclude vil ikke virke på din HIV-infeksjon.
- **å ta Baraclude vil ikke hindre deg i å smitte andre personer med hepatitt B-virus (HBV)** gjennom seksuell kontakt eller kroppsvæsker (inkludert blodforurensning). Det er derfor viktig å ta forholdsregler for å unngå at andre smittes av HBV. En vaksine er tilgjengelig for å beskytte de i risikozonen fra å bli smittet med HBV.
- **Baraclude tilhører en gruppe legemidler som kan forårsake melkesyreacidose** (overskudd av melkesyre i blodet) og forstørrelse av leveren. Symptomer som kvalme, oppkast og magesmerter kan indikere utvikling av melkesyreacidose. Denne sjeldne, men alvorlige bivirkningen har i noen tilfeller vært dødelig. Melkesyreacidose oppstår oftere hos kvinner, særlig hvis de er svært overvektige. Legen vil regelmessig følge deg opp mens du får Baraclude.
- **hvis du tidligere har fått behandling for kronisk hepatitt B-infeksjon**, informer lege.

### **Barn og ungdom**

Baraclude bør ikke brukes hos barn under 2 år som veier under 10 kg.

### **Andre legemidler og Baraclude**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Inntak av Baraclude sammen med mat og drikke**

I de fleste tilfeller kan du ta Baraclude med eller uten mat. Har du derimot tidligere fått behandling med et legemiddel som inneholder virkestoffet lamivudin må du tenke på følgende: Hvis du byttet over til Baraclude fordi behandlingen med lamivudin ikke virket godt nok, skal du ta Baraclude på tom mage en gang daglig. Hvis leversykdommen din er langt fremskreden, vil legen også informere deg om å ta Baraclude på tom mage. Med tom mage menes minst 2 timer etter et måltid og minst 2 timer før neste måltid.

Barn og ungdom (fra 2 år og opptil 18 år) kan ta **Baraclude** med eller uten mat.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Informér lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Det har ikke blitt vist at Baraclude er sikkert å bruke under graviditet. Baraclude må ikke brukes under graviditeten dersom ikke legen spesielt forordner det. Det er viktig at kvinner i fruktbar alder som behandles med Baraclude bruker en sikker prevensjonsmetode for å unngå graviditet.

Du skal ikke amme under behandling med Baraclude. Informér lege hvis du ammer. Det er ikke kjent om entekavir, som er virkestoffet i Baraclude, utskilles i morsmelk hos mennesker.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet, utmattelse (fatigue) og søvnighet (somnolens) er vanlige bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. Snakk med lege hvis du er i tvil.

### **Baraclude inneholder maltitol, metylhydroksibenzoat (E218), propylhydroksibenzoat (E216) og natrium**

Dette legemidlet inneholder maltitol. Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse ovenfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette preparatet inneholder metylhydroksibenzoat (E218) og propylhydroksibenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som “natriumfritt”.

### 3. Hvordan du bruker BARACLUDE

#### Ikke alle pasienter trenger å ta samme dose av Baraclude.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den anbefalte dosen er enten 0,5 mg (10 ml) eller 1 mg (20 ml) én gang daglig oralt (gjennom munnen).

**For voksne** er anbefalt dose enten 0,5 mg (10 ml) eller 1 mg (20 ml) en gang daglig oralt (gjennom munnen).

#### Dosen din avhenger av:

- om du har blitt behandlet for HBV-infeksjon tidligere, og hvilken medisin du fikk.
- om du har nyreproblemer. Legen kan forskrive en lavere dose til deg eller be deg om å ta dosen sjeldnere enn én gang daglig.
- tilstanden til leveren din.

**For barn og ungdom** (fra 2 år opptil 18 år), vil barnets lege bestemme riktig dose basert på ditt barns vekt. Riktig dose med Baraclude mikstur for barn og ungdom er beregnet ut fra kroppsvekt og tas en gang daglig oralt (gjennom munnen) som vist nedenfor:

Kroppsvekt	Abefalt daglig engangsdose med mikstur
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
Minst 32,6 kg	10,0 ml

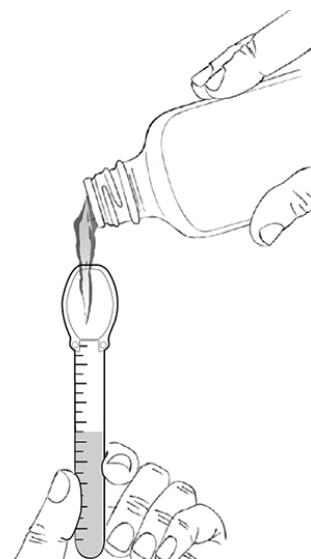
Det finnes ingen doseringsanbefalinger for Baraclude til barn under 2 år eller som veier mindre enn 10 kg.

Legen vil finne ut hvilken dose som er riktig for deg. Ta alltid den dosen som legen har anbefalt for at legemidlet skal virke best mulig, og for å forhindre utvikling av resistens mot behandlingen. Bruk Baraclude så lenge lege har bedt deg. Legen vil fortelle deg hvis og når du skal slutte med behandlingen.

Baraclude mikstur er laget som et ferdig-til-bruk-produkt. Ikke fortynn eller bland denne oppløsningen med vann eller noe annet.

Baraclude mikstur leveres med en måleskje med graderinger fra 0,5 opptil 10 milliliter. Bruk skjeen som følger:

1. Hold skjeen i en vertikal (rett opp-ned) posisjon og fyll den gradvis til merket som tilsvarer forskrevet dose. Hold skjeen med volummerket foran deg, sjekk at det har blitt fylt opp til rett merke.
2. Svelg medisinen direkte fra måleskjeen.
3. Skyll skjeen med vann og la den lufttørke etter hver bruk.



Noen pasienter må ta Baraclude på tom mage (se “**Andre legemidler og Baraclude**” i avsnitt 2). Dersom legen forteller deg at du skal ta Baraclude på tom mage, innebærer tom mage minst 2 timer etter et måltid og minst 2 timer før neste måltid.

#### **Dersom du tar for mye av Baraclude**

Kontakt lege umiddelbart.

#### **Dersom du har glemt å ta Baraclude**

Det er viktig at du ikke hopper over noen doser. Hvis du glemmer en dose av Baraclude, må du ta den så snart som mulig, og så ta den neste dosen til vanlig tid. Hvis det nesten er tid for å ta neste dose, må du ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

#### **Du må ikke avbryte behandlingen med Baraclude uten å ha snakket med lege**

Noen personer får svært alvorlige hepatittsymptomer når de slutter å ta Baraclude. Informer lege umiddelbart hvis du opplever forandringer i symptomer etter at du har avsluttet behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pasienter behandlet med Baraclude har rapportert følgende bivirkninger:

#### **Voksne:**

- Vanlige (minst 1 av 100 pasienter): hodepine, insomnia (søvnløshet), utmattelse (ekstrem tretthet), svimmelhet, somnolens (søvnighet), oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi (fordøyelsesvansker) og forhøyede nivåer av leverenzymer i blodet.
- Mindre vanlige (minst 1 av 1000 pasienter): utslett, håravfall.
- Sjeldne (minst 1 av 10 000 pasienter): alvorlig allergisk reaksjon.

#### **Barn og ungdom**

Bivirkninger som er sett hos barn og ungdom ligner på de som er sett hos voksne, som beskrevet over med følgende forskjell:

Svært vanlige (minst 1 av 10 pasienter): lave nivåer av nøytrofile celler (en type hvite blodceller som er viktig i bekjempelse av infeksjoner).

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer BARACLUDE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken eller esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Baraclude**

- Virkestoff er entekavir. Hver ml mikstur inneholder 0,05 mg entekavir.
- Andre hjelpestoffer er sitronsyre vannfri, maltitol (E965), metylhydroksybenzoat (E218), propylhydroksybenzoat (E216), appelsinaroma (akasiagummi og naturlige aromaer), natriumsitrat, natriumhydroksid, saltsyre og renset vann.

### **Hvordan Baraclude ser ut og innholdet i pakningen**

Miksturen er klar, fargeløs til blek gul oppløsning. Baraclude 0,05 mg/ml mikstur leveres i flasker som inneholder 210 ml mikstur. Hver eske inneholder en måleskje (polypropylen) med graderinger fra 0,5 ml opptil 10 ml.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen  
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Irland

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

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

## **Irland**

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **България**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Тел.: + 359 2 4942 480

### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 372 640 1030

### **Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

### **España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

### **France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

### **Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

### **Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

### **Ísland**

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 370 52 369140

### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 9206 550

### **Malta**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 356 23976333

### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

### **Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 2606400

### **Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

### **România**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

### **Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

### **Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600



**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel: + 371 66164750

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Måleskjeen produseres av Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Autorisert representant i EØS for Comar Plastics: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Tyskland.

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).