

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 0,5 mg entekavir.

Hver tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 1 mg entekavir.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 62,5 mg laktosemonohydrat.

Hver 1,0 mg filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

0,5 mg: hvite, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med skråkant som er merket med "M" på den ene siden og "EA" på den andre siden. Diameter: ca. 6,8 mm.

1 mg: hvite, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med skråkant som er merket med "M" på den ene siden og "EB" på den andre siden. Diameter: ca. 8,8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Entecavir Mylan 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.

Entecavir Mylan 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.

Entecavir Mylan er bare tilgjengelig som 0,5 og 1 mg filmdrasjerte tabletter. For pasienter som ikke kan svelge tabletter eller i tilfeller hvor det anbefales dosereduksjon, kan andre produkter som inneholder entekavir med en mer passende formulering være tilgjengelige.

Dosering

Kompensert leversykdom

Nukleosidnaive pasienter: den anbefalte dosen hos voksne er 0,5 mg én 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 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 Entecavir Mylan 0,5 filmdrasjerte tabletter tilgjengelig, og for doser under 0,5 mg kan mikstur være tilgjengelig.

Beslutning om å behandle pediatrike 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 pediatrike pasienter med kompensert leversykdom som skyldes HBeAg positiv kronisk hepatitt B, og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg negativ sykdom.

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

Varighet av behandling hos pediatrike pasienter

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

- Hos HBeAg positive pediatrike 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 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 rase: det er ikke nødvendig med dosejustering basert på kjønn eller rase.

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 en mikstur er anbefalt. Alternativt kan dosen justeres ved å øke doseringsintervallet dersom miksturen ikke er tilgjengelig, som 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)	Entekavir 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 entekavir mikstur anbefalt.

** på hemodialyседager; administrer entekavir etter hemodialyse.

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

Administrasjonsmåte

Entecavir Mylan 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 gjenoptakelse av hepatitt B-behandlingen være berettiget.

Pasienter med dekompensert leversykdom

En høyere forekomst av alvorlige leverbivirkninger (uten å ta hensyn til årsakssammenheng) 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 nukleosidanalog, 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 (ETV_r). Hos en liten andel av lamivudinrefraktære pasienter forekom ETV_r substitusjoner ved posisjonene rtT184, rtS202 eller rtM250 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.

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 fordelen oppveier potensielle risiko for barnet (f.eks. 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.

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/mm³).

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 laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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 administrasjon 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. Entecavir Mylan 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 skiller ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist at entekavir skiller ut i morsmelk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det kan ikke utelukkes en risiko for spedbarn. Amming må avbrytes under behandling med Entecavir Mylan.

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 bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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 *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*).

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

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 HBsAg-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 administrasjonsstedet:</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.

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-økning > 10 ganger ULN og > 2 ganger baseline hos 2 % av entekavirbehandlede pasienter vs. 11 % av lamivudinbehandlede 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 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.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av entekavir hos pediatrike pasienter fra 2 til < 18 år er basert på to pågående kliniske studier hos personer med kronisk HBV-infeksjon, en fase II farmakokinetisk 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 pediatrike pasienter som fikk behandling med entekavir var sammenfallende med de som ble observert i kliniske studier med entekavir hos voksne (se Sammendrag av sikkerhetsprofilen og pkt. 5.1).

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 *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 hepatocellulært 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 $< 50\ 000/\text{mm}^3$ 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 revers transkriptasehemmere
ATC-kode: J05A F10

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 μM . Entekavir-TP er en svak hemmer av cellulær DNA polymerase α , β og δ med K_i verdier på 18 til 40 μM . I tillegg hadde høy eksponering av entekavir ingen relevante negative effekter på γ -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 μM i humane HepG2 celler transfektert med vill-type HBV. Median EC_{50} verdi for entekavir mot LVD_r HBV (rtL180M og rtM204V) var 0,026 μM (spekter 0,010 - 0,059 μM). 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 antagonist 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 vill-type HBV viser LVDr-virus som inneholder rtM204V og rtL180M-substitusjoner innen reverstranskriptase en 8 ganger nedsatt følsomhet for entekavir. Inkorporering av ekstra ETVr aminosyreforandringene rtT184, rtS202 eller rtM250 minsker entekavir-følsomheten i cellekultur. Substitusjoner observert i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; og/eller rtM250I, L eller V) reduserer videre følsomheten 16 til 741 ganger i forhold til villtype-virus. ETVr substitusjonene ved posisjonene rt184, rtS202 og rtM250 har alene bare en beskjeden effekt på entekavir følsomhet, 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 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 dekomensert 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 ≥ 2 -punkts nedgang fra baseline i Knodell nekro-inflammatorisk skala med ingen forverring i Knodell fibroreskala. 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 ≥ 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 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologisk forbedring ^b	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) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA ikke detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT normalisering (≤ 1 gang ULN)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg Serokonversjon	21 %	18 %		

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

^a pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroseinflammasjonsskala ≥ 2)

^b et primær-endepunkt

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

Erfering 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 ^a	116 ^a
Histologisk forbedring ^b	55 %*	28 %
Ishak fibrosescore-forbedring	34 %*	16 %
Ishak fibrosescore-forverring	11 %	26 %
n	141	145
Virusmengdereduksjon (log ₁₀ kopier/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNA ikke detekterbar (< 300 kopier/ml ved PCR) ^c	19 %*	1 %
ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Serokonversjon	8 %	3 %

*p-verdi vs lamivudin < 0,05

^a pasienter med evaluerbar baseline-histologi (baseline Knodell nekroseinflammatorisk skala ≥ 2)

^b et primær-endepunkt.

^c 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 suppressjon (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 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 langtids effekter 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 ≥ 1 -poengs nedgang i Ishak fibrosescore. Av pasienter med Ishak fibrosescore ≥ 2 ved baseline, hadde 25/43 (58 %) en ≥ 2 -poengs nedgang. Alle pasientene (10/10) med fremskreden fibrose eller cirrhose ved baseline (Ishak fibrosescore på 4, 5 eller 6), hadde en ≥ 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 ≤ 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 (≤ 1 gang ULN) ved behandlingsslutt.

Alder/kjønn:

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

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 tenofoviridisoproksilfumarat). 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	Adefovir- dipivoksil 10 mg én gang daglig	ETV 1 mg én gang daglig	Adefovir- dipivoksil 10 mg én gang daglig
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Andel udetekterbare (<300 kopier/ml) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Gjennomsnittlig endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil eller forbedret CTP score ^{b,d}	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD score				
Gjennomsnittlig endring fra baseline ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg-tap ^b	1 %	0	5 %	0
Normalisering av: ^f				
ALAT (≤1 X ULN) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumin (≥1 X LLN) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubin (≤1 X ULN) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombintid (≤1 X ULN) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^a Roche COBAS AmpliCor PCR assay (LLOQ = 300 kopier/ml).

^b 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)

^c NC = M (noncompleters = missing), ikke fullført = mangler

^d Definert som reduksjon eller ingen endring fra baseline i CTP-score.

^e Gjennomsnittlig MELD-score ved baseline var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoksil.

^f 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/mm³ (med bare 5 pasienter med CD4 tall på < 200 celler/mm³). 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 log₁₀ kopier/ml). For pasienter som opprinnelig ble randomisert til entekavirbehandling var reduksjonen i HBV DNA ved 48 uker -4,20 log₁₀ 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 pågående 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 log₁₀ 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
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/mL og HBeAg serokonversjon ^a	24,2 %	35,8 %	3,3%
HBV DNA < 50 IE/mL ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg serokonversjon ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT normalisering ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA < 50 IE/mL ^a			
Baseline HBV DNA < 8 log ₁₀ IE/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Baseline HBV DNA \geq 8 log ₁₀ IE/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^aNC = 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 pågående 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 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 ^a	År 4 ^a	År 5 ^a
Pasienter som ble behandlet og monitorert for resistens ^b	663	278	149	121	108
Pasienter i spesifikt år med:					
- forekomst av genotypisk ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd ^d	1	0	1	0	0
Kumulativ sannsynlighet for:					
- forekomst av genotypisk ETVr ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd ^d	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a 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.

^b 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).

^c Pasienter som også har LVDr-substitusjoner.

^d \geq 1 log₁₀-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 \pm 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 log₁₀-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 ^a	År 4 ^a	År 5 ^a
Pasienter som ble behandlet og monitorert for resistens ^b	187	146	80	52	33

Pasienter i spesifikt år med:					
- forekomst genotypisk ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1
Kumulativ sannsynlighet for:					
- forekomst genotypisk ETVr ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotypisk ETVr ^c med virologisk gjennombrudd ^d	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a 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.

^b 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).

^c Pasienter har også LVDr-substitusjoner.

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

^e 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 $<10^4 \log_{10}$ 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]).

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 ≈ 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 ≈ 13 %.

Biotransformasjon

Entekavir er ikke et substrat, hemmer eller induser av CYP450-enzymssystemet. Etter administrasjon av ¹⁴C-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 fjerner \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 hemodialyse (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 _(0-T) (ng·t/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.

Rase

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste ikke at rase 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 og 19 lamivudinbehandlede HBeAg-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.

Eksponering av entekavir hos lamiduvinbehandlede pasienter som fikk 0,030 mg/kg entekavir en gang daglig opptil maksimal dose på 1,0 mg var tilsvarende som eksponeringen som ble oppnådd hos voksne som fikk daglig dose på 1,0 mg. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ og C_{min} for disse pasientene var henholdsvis 14,48 ng/ml, 38,58 ng-time/ml og 0,47 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 21 ganger de i mennesker. I rotter ble det observert maternal toksitet, embryoføtal toksitet (resorpsjoner), lavere føtal kroppsvekt, hale- og virvelmisdannelser, nedsatt ossifikasjon (vertebrae, sternbrae og falanger) 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 ungrotter 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 ≥ 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 reperfeksjonsstudie i rotter var også negativ. Entekavir var klastogent i humane lymfocyt-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 ≥ 4 og ≥ 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 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Krysspovidon

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Titandioksid (E 171)

Hypromellose

Makrogol 400

polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisterpakninger som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium perforerte endoseblisterpakninger som inneholder 30 x 1 eller 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Høy-tetthet-polyetylen (HDPE)-boks med barnesikret polypropylenlukking som inneholder 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/004
EU/1/17/1227/005
EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/009
EU/1/17/1227/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første godkjenning:
Dato for siste fornyelse:

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. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom – 2900
Ungarn

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.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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 legemiddelovervåking 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 (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL BLISTERE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 0,5 mg entekavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

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

30 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjert tablett
90 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ENDOSEBLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 0,5 mg tabletter
entekavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 0,5 mg entekavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

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

ETIKETT PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 0,5 mg entekavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 1 mg entekavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjert tablett
90 x 1 filmdrasjert tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

ENDOSEBLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 1 mg tabletter
entekavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 1 mg entekavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tablett

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tabletter
entekavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 1 mg entekavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Entecavir Mylan 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 Entecavir Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Entecavir Mylan
3. Hvordan du bruker Entecavir Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Entecavir Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Entecavir Mylan er og hva det brukes mot

Entecavir Mylan tabletter er et antiviralt legemiddel som brukes til behandling av kronisk (langvarig) hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) hos voksne. Entecavir Mylan 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).

Entecavir Mylan tabletter brukes også for å behandle kronisk (langvarig) HBV-infeksjon hos barn og ungdom i alderen 2 år og opptil 18 år. Entecavir Mylan 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. Entecavir Mylan reduserer mengden virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

2. Hva du må vite før du bruker Entecavir Mylan

Bruk ikke Entecavir Mylan

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Entecavir Mylan

- **dersom du noen gang har hatt problemer med nyrene**, informer legen din. Dette er viktig fordi Entecavir Mylan elimineres fra kroppen via nyrene og det kan være nødvendig å justere dosen eller doseplanen din.
- **ikke slutt å ta Entecavir Mylan uten at du har rådført deg med legen** siden hepatitt kan forverres etter at behandlingen er stoppet. Når behandlingen din med Entecavir Mylan er stoppet, vil legen fortsette å følge deg opp og ta blodprøver i flere måneder.

- **diskuter med legen din hvorvidt leveren din fungerer tilfredsstillende** og hvis ikke, hvordan det kan påvirke din behandling med Entecavir Mylan.
- **hvis du også har en HIV-infeksjon** (humant immunsviktvirus) må du informere legen din. Du bør ikke ta Entecavir Mylan 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. Entecavir Mylan vil ikke virke på din HIV-infeksjon.
- **å ta Entecavir Mylan 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.
- **Entecavir Mylan 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 din vil regelmessig følge deg opp mens du får Entecavir Mylan.
- **hvis du tidligere har fått behandling for kronisk hepatitt B-infeksjon**, informer legen din.

Barn og ungdom

Entecavir Mylan bør ikke brukes hos barn under 2 år eller som veier under 10 kg.

Andre legemidler og Entecavir Mylan

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

Inntak av Entecavir Mylan sammen med mat og drikke

I de fleste tilfeller kan du ta Entecavir Mylan 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 Entecavir Mylan fordi behandlingen med lamivudin ikke virket godt nok, skal du ta Entecavir Mylan på tom mage en gang daglig. Hvis leversykdommen din er langt fremskreden, vil legen din også informere deg om å ta Entecavir Mylan 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 Entecavir Mylan med eller uten mat.

Graviditet, amming og fertilitet

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

Du skal ikke amme under behandling med Entecavir Mylan. Informer legen din hvis du ammer. Det er ikke kjent hvorvidt entekavir, som er virkestoffet i Entecavir Mylan, utskilles i brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet, tretthet (utmattelse) og søvnighet (somnolens) er vanlige bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. Hvis du er i tvil, så kontakt legen din.

Entecavir Mylan inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Hvis du har fått vite av legen din at du har intoleranse for visse sukkerarter, må du kontakte legen din før du begynner å ta dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Entecavir Mylan

Ikke alle pasienter trenger å ta samme dose av Entecavir Mylan.

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

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

Dosen din avhenger av:

- hvorvidt du har blitt behandlet for HBV-infeksjon tidligere, og hvilken medisin du fikk.
- hvorvidt du har nyreproblemer. Legen din 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 inntil 18 år), vil barnets lege bestemme riktig dose basert på ditt barns vekt. Barn som veier minst 32,6 kg kan ta 0,5 mg tablett, eller en entekavir mikstur kan være tilgjengelig. For pasienter som veier fra 10 til 32,5 kg anbefales en entekavir mikstur. Alle doser skal tas oralt (gjennom munnen) én gang daglig. Det finnes ingen doseringsanbefalinger for entekavir til barn under 2 år eller som veier mindre enn 10 kg.

For barn og ungdom (fra 2 år inntil 18 år) er Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter tilgjengelig, eller en mikstur kan være tilgjengelig. Barnets lege vil bestemme riktig dose basert på ditt barns vekt.

Legen din vil finne ut hvilken dose som er riktig for deg.

Ta alltid den dosen som legen din har anbefalt for at legemidlet skal virke best mulig, og for å forhindre utvikling av resistens mot behandlingen. Bruk Entecavir Mylan så lenge din lege har bedt deg. Legen din vil fortelle deg hvis og når du skal slutte med behandlingen.

Noen pasienter må ta Entecavir Mylan på tom mage (se “**Andre legemidler og Entecavir Mylan**” i avsnitt 2). Dersom legen din forteller deg at du skal ta Entecavir Mylan 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 Entecavir Mylan

Kontakt legen din umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Entecavir Mylan

Det er viktig at du ikke hopper over noen doser. Hvis du glemmer en dose av Entecavir Mylan, 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 må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Du må ikke avbryte behandlingen med Entecavir Mylan uten å ha rådført deg med legen

Noen personer får svært alvorlige hepatittsymptomer når de slutter å ta entekavir. Informer legen din 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 entekavir har rapportert følgende bivirkninger:

Vanlige (minst 1 av 100 pasienter): hodepine, insomni (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.

Melding av bivirkninger

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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 Entecavir Mylan

Hver tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 0,5 mg entekavir.

Hver tablett inneholder entekavirmonohydrat tilsvarende 1 mg entekavir.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 “Entecavir Mylan inneholder laktose”), magnesiumstearat

Tablettdrasjering: titandioksid (E 171), hypromellose, makrogol 400, polysorbat 80.

Hvordan Entecavir Mylan ser ut og innholdet i pakningen

0,5 mg: de filmdrasjerte tablettene (tablettene) er hvite, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med skråkant som er merket med “M” på den ene siden og “EA” på den andre siden.

1 mg: de filmdrasjerte tablettene (tablettene) er hvite, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med skråkant som er merket med “M” på den ene siden og “EB” på den andre siden.

Entecavir Mylan 0,5 mg filmdrasjerte tabletter Entecavir Mylan 1 mg filmdrasjerte tabletter finnes som blisterpakninger med 30 tabletter, perforerte blisterpakninger med 30 x 1 eller 90 x 1 tabletter, og i bokser med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrike

Tilvirker

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,
Komárom – 2900
Ungarn

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark*

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti*

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge*

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France*

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland*

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija*

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

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>.