

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg entekaviiria (monohydraattina).

Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 1 mg entekaviiria (monohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 0,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120,5 mg laktoosia.

Yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 241 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletti on valkoisesta luonnonvalkoiseen ja kolmikulmainen, ja siinä on toisella puolella merkintä "BMS" ja toisella puolella "1611".

Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletti on pinkki ja kolmikulmainen, ja siinä on toisella puolella merkintä "BMS" ja toisella puolella "1612".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Baraclude on tarkoitettu hepatiitti B -viruksen (HBV) aiheuttaman kroonisen infektion hoitoon (ks. kohta 5.1) aikuispotilailla, joilla on

- kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aktiiviseen tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Sekä kompensoidussa että dekompensoidussa maksasairaudessa tämä käyttöaihe perustuu klinisiin tutkimustuloksiin potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja, ja joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen HBV-infektio. Lisätietoa liittyen potilaisiin, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

Baraclude on tarkoitettu myös kroonisen HBV-infektion hoitoon 2 – < 18-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja keskivaikeaan tai vaikeaan tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia. Lisätietoa liittyen hoidon aloittamispäätökseen pediatriksille potilaille, katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Annostus

#### *Kompensoitu maksasairaus*

*Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja:* suositeltu annos aikuisille on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

*Potilaat, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut* (lamivudiinihoidon aikana on havaittu viremiaan viittaavia merkkejä tai on todettu lamivudiiniresistenssille tunnusomaisia mutaatioita [LVDr-mutaatiot]) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1): suositeltu annos aikuisille on 1 mg kerran vuorokaudessa. Lääke tulee ottaa tyhjiin mahaan (yli 2 tuntia ennen ateriala ja yli 2 tuntia aterian jälkeen) (ks. kohdat 5.2). Jos potilaalla on LVDr-mutaatioita, on harkittava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiiniin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä (ks. kohta 4.4).

#### *Dekompensoitu maksasairaus*

Suositusannos aikuispotilaille on 1 mg kerran vuorokaudessa tyhjiin mahaan. Annos on otettava vähintään 2 tuntia ennen ateriala ja aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Potilaat, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

#### *Hoidon kesto*

Hoidon optimaalista kestoa ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisten aikuispotilaiden hoitoa on jatkettava vähintään 12 kuukautta sen jälkeen, kun on saavutettu HBe-serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBV-DNA:n häviäminen sekä HBe-vasta-aineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää (ks. kohta 4.4).
- HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla hoitoa on jatkettava ainakin HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Jos hoitoa jatketaan pitempään kuin 2 vuotta, suositellaan hoidon säännöllistä uudelleenarviointia, jotta voidaan varmistua siitä, että valittu hoito on edelleen potilaalle sopiva.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi, ei suositella hoidon lopettamista.

#### *Pediatriset potilaat*

Lääkkeen sopivaan annosteluun pediatrisille potilaille saatavilla on Baraclude-oraaliliuos ja Baraclude 0,5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit.

Pediatrisen potilaan hoitopäätöksen on perustuttava kunkin potilaan tarpeiden huolelliseen arvioon, voimassa oleviin pediatristen potilaiden hoito-ohjeistoihin sekä lähtötilanteen histologisiin tietoihin. Hyötyjä, joita jatkettussa hoidossa saavutetaan pitkäkestoisella virologisella vähenemisellä, on punnittava vasten pitkäaikaishoidon riskejä, joita ovat muun muassa resistentin hepatiitti B -viruksen kehittyminen.

Ennen kuin hoito aloitetaan, seerumin alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) on oltava yhtämittaisesti koholla vähintään 6 kuukautta pediatrisella potilaalla, jolla on kompensoitu maksasairaus HBeAg-positiivisen kroonisen hepatiitti B:n vuoksi, ja vähintään 12 kuukautta potilaalla, jonka sairaus on HBeAg-negatiivinen.

Jos pediatrisen potilas painaa vähintään 32,6 kg, on annettava joko yksi 0,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa tai 10 ml (0,5 mg) oraaliliuosta joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan. Jos potilas painaa alle 32,6 kg, on käytettävä oraaliliuosta.

### *Pediatrisen potilaan hoidon kesto*

Hoidon ihanteellista kestoja ei tiedetä. Voimassa olevien pediatristen potilaiden hoito-ohjeistojen mukaan hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- Hoitoa on annettava HBeAg-positiiviselle pediatriselle potilaalle vähintään 12 kuukautta sen jälkeen, kun HBV-DNA ei ole enää mitattavissa ja on saavutettu HBeAg-serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBe-vasta-aineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Seerumin ALAT- ja HBV-DNA-pitoisuuksia on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Hoitoa on annettava HBeAg-negatiiviselle pediatriselle potilaalle HBs-serokonversioon asti tai kunnes on näyttöä hoitotehon häviämisestä.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilaiden farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

*Iäkkäät potilaat:* annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Annos on sovitettava potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. annossuositus munuaisten vajaatoiminnassa ja kohta 5.2).

*Sukupuoli ja etninen tausta:* annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen eikä etnisen taustan perusteella.

*Munuaisten vajaatoiminta:* entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämistä seuraavan taulukon mukaisesti suositellaan, jos kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, myös potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD). Päivittäisen annoksen pienentämistä suositellaan Baraclude-oraaliliuoksen avulla alla olevan taulukon mukaisesti. Vaihtoehtoisesti, jos oraaliliuosta ei ole saatavilla, annoksen pienentäminen voidaan toteuttaa annosväliä harventamalla alla olevan taulukon mukaisesti. Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Baraclude-annostus*</b>	
	<b>Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa</b>	<b>Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut tai dekompensoitu maksasairaus</b>
≥ 50	0,5 mg kerran vuorokaudessa	1 mg kerran vuorokaudessa
30–49	0,25 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 48. tunti	0,5 mg kerran vuorokaudessa
10–29	0,15 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 72. tunti	0,3 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 48. tunti
< 10 Hemodialyysi tai CAPD**	0,05 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 5.–7. vuorokausi	0,1 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 72. tunti

\* jos annos on < 0,5 mg, suositellaan Baraclude-oraaliliuosta

\*\* hemodialyysipäivinä entekaviiri annetaan hemodialyysin jälkeen.

*Maksan vajaatoiminta:* annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

### Antotapa

Baraclude otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*Munuaisten vajaatoiminta:* annoksen pienentämistä suositellaan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

*Hepatiitin pahenemisvaiheet:* kroonisen B-hepatiitin spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä, ja niille on tyypillistä ohimenevä seerumin ALAT-arvon nousu. Joillakin potilailla seerumin ALAT-arvo saattaa suurentua viruslääkityksen aloittamisen jälkeen, kun seerumin HBV-DNA-pitoisuus pienenee (ks. kohta 4.8). Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla hoidonaikaiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat 4–5 viikon (mediaani) kuluttua. Jos potilaalla on kompensoitu maksasairaus, tällaiseen seerumin ALAT-arvon nousuun ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuden suurenemista eikä maksan dekompensoitua. Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, maksan dekompensoitua vaara saattaa suurentua hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Hepatiitin akuuttia pahenemista on todettu myös B-hepatiittilääkityksen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoidonjälkeisiin pahenemisvaiheisiin liittyy yleensä HBV-DNA-pitoisuuden suureneminen, ja ne näyttävät useimmiten korjautuvan itsestään. Vaikeakin pahenemista ja myös kuolemantapauksia on kuitenkin raportoitu.

Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, hoidonjälkeiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat keskimäärin 23–24 viikon kuluttua (mediaani), ja suurin osa todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa on seurattava toistuvasti sekä kliinisten tutkimusten että laboratoriokokeiden avulla vähintään 6 kuukauden ajan B-hepatiitin lääkehoidon päättymisen jälkeen. B-hepatiittilääkitys voidaan mahdollisesti aloittaa uudelleen tarvittaessa.

*Dekompensoitu maksasairaus:* vakavia maksaan kohdistuneita haittatapahtumia (syy-yhteydestä riippumatta) on esiintynyt enemmän potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, erityisesti potilailla, joilla on Child–Pugh-asteikon luokan C sairaus, kuin potilailla, joilla on kompensoitu maksan toiminta. Lisäksi dekompensoitua maksasairautta sairastavilla voi olla suurentunut maitohappoasidoosin ja erityisten munuaisiin kohdistuvien haittatapahtumien, kuten hepatorenaalisen oireyhtymän, vaara. Siksi tällaisten potilaiden kliinisiä ja laboratorioparametrejä on seurattava tarkoin (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1).

*Maitohappoasidoosi ja vaikea hepatomegalia, johon liittyy rasvamaksa:* nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia (ilman hypoksemiaa), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, ja se on liittynyt yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Koska entekaviiri on nukleosidianalogi, tätä vaaraa ei voida sulkea pois. Hoito nukleosidianalogeilla on lopetettava, jos aminotransferaasiarvot nousevat nopeasti tai havaitaan etenevää hepatomegaliaa tai metabolista asidoosia/maitohappoasidoosia, jonka syytä ei tunneta. Hyvänlaatuiset ruoansulatuselimistön oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, voivat viitata maitohappoasidoosin kehittymiseen. Vaikeat tapaukset, joista osa johti kuolemaan, liittyivät haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan tai rasvamaksaan, munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin suuriin laktaattipitoisuuksiin. Varovaisuutta on syytä noudattaa aina, kun nukleosidianalogeja määrätään potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita maksasairauden tunnettuja riskitekijöitä. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Jotta hoitovasteesta johtuva aminotransferaasiarvojen nousu voitaisiin erottaa mahdollisista maitohappoosidoosiin liittyvistä kohonneista arvoista, on varmistettava, että ALAT-arvon muutoksiin liittyy samanaikaisesti kroonisen B-hepatiitin muiden laboratorioarvojen paraneminen.

*Resistenssi ja erityiset varotoimet potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut:* mutaatiot lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita koodaavassa HBV-polymeraasissa voivat johtaa sekundaarisiiin substituutioihin, kuten entekaviiriresistenssiin (ETV<sub>r</sub>) liittyviin substituutioihin. Osalla niistä potilaista, joilla lamivudiinihoito epäonnistui, oli ETV<sub>r</sub>-substituutioita kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 jo ennen hoidon alkamista. Potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV, on suurempi riski kehittää myöhemmin resistenssi entekaviirille kuin potilailla, joilla ei ole lamivudiiniresistenssiä. Tutkimuksissa, joissa lamivudiinihoito oli epäonnistunut potilailla, kumulatiivinen todennäköisyys genotyyppisen entekaviiriresistenssin ilmaantumiseen oli 1 vuoden hoidon jälkeen 6 %, 2 vuoden hoidon jälkeen 15 %, 3 vuoden hoidon jälkeen 36 %, 4 vuoden hoidon jälkeen 47 % ja 5 vuoden hoidon jälkeen 51 %. Virologista vastetta tulee säännöllisesti seurata potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut ja soveltuva resistenssimääritys tulee tehdä. Niille potilaille, joiden virologinen vaste 24 viikon entekaviirihoidon jälkeen ei ole paras mahdollinen, tulee harkita hoidon muuttamista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Kun hoito aloitetaan potilaalle, jolla on aiemmin tutkitusti ollut lamivudiiniresistentti HBV, on suositettava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä.

Aiemmin todettuun lamivudiiniresistenttiin HBV:hen liittyy kohonnut entekaviiriresistenssin riski riippumatta maksasairauden vaikeustasosta; dekompensoidusta maksasairaudesta kärsivillä potilailla virologiseen vasteeseen voi liittyä vakavia kliinisiä komplikaatioita maksasairauteen liittyen. Siksi potilailla, joilla on sekä dekompensoitu maksasairaus että lamivudiiniresistentti HBV, on suositettava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä.

*Pediatriset potilaat:* Virologinen vaste (HBV-DNA < 50 IU/ml) on ollut heikompi niillä pediatriisilla potilailla, joilla HBV-DNA oli lähtötilanteessa  $\geq 8,0 \log_{10}$  IU/ml (ks. kohta 5.1). Entekaviiria tulee käyttää näille potilaille vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa lapselle koituvan mahdollisen riskin (esim. resistenssi). Koska jotkut pediatriset potilaat saattavat tarvita kroonisen aktiivisen hepatiitti B:n vuoksi hoitoa pitkään tai jopa koko loppuään, on arvioitava entekaviirin vaikutusta tuleviin hoitovaihtoehtoihin.

*Maksansiirtopotilaat:* siklosporiinia tai takrolimuusia saavien maksansiirtopotilaiden munuaisten toiminta on selvitettävä huolellisesti ennen entekaviirihoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

*Samanaikainen C- tai D-hepatiitti:* entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia niiden potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C tai D -virusinfektio.

*Samanaikainen ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV)/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saa samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa:* entekaviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät samanaikaisesti saa tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-resistenssin kehittymistä on havaittu, kun entekaviiria käytettiin kroonisen B-hepatiitin hoitoon HIV-potilaille, jotka eivät saaneet HAART-hoitoa (highly active antiretroviral therapy) (ks. kohta 5.1). Siksi entekaviiria ei tule käyttää potilaille, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa HAART-hoitoa. Entekaviiria ei ole tutkittu HIV-infektion hoidossa eikä sitä suositella käytettävän siinä käyttöaiheessa.

*Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa:* entekaviiria on tutkittu 68 potilaalla, joilla oli samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-hoitoa (ks. kohta 5.1). Entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia HbeAg-negatiivisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio. Rajoitettua käyttökokemusta on potilailla, joilla on HIV-infektio ja alhainen CD4-solujen määrä (< 200 solua/mm<sup>3</sup>).

*Yleistä:* potilaille on selitettävä, ettei entekaviirihoidon ole osoitettu vähentävän hepatiitti B-viruksen tartuntavaaraa, ja siksi asianmukaisia varotoimenpiteitä on edelleen noudatettava.

*Laktoosi:* tämä valmiste sisältää 120,5 mg laktoosia yhtä 0,5 mg:n vuorokausiannosta kohti tai 241 mg laktoosia yhtä 1 mg:n vuorokausiannosta kohti.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Näitä potilaita varten on saatavana laktoositon Baraclude-oraaliliuos.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Koska entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), munuaisten toimintaa heikentävien tai aktiivisesta tubulussekreetiosta kilpailevien muiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa jommankumman valmisteen pitoisuutta seerumissa. Entekaviirin ja muiden munuaisten kautta erittyvien tai munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden yhteiskäytön vaikutuksia ei ole tutkittu lamivudiinia, adefoviiridipivoksiilia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia lukuun ottamatta. Mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumista on seurattava tarkoin, jos entekaviiria annetaan samanaikaisesti tällaisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun entekaviiria annettiin yhtäaikaan lamivudiinin, adefoviirin tai tenofoviirin kanssa.

Entekaviiri ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien substraatti, induktori eikä estäjä (ks. kohta 5.2). CYP450-välitteiset yhteisvaikutukset ovat siis epätodennäköisiä entekaviiria käytettäessä.

##### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

*Hedelmällisessä iässä olevat naiset:* koska mahdollisia kehittyvään sikiöön kohdistuvia riskejä ei tunneta, hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

*Raskaus:* ei ole olemassa tarkkoja tietoja entekaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Baraclude-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Entekaviirin mahdollista vaikutusta HBV:n tarttumiseen äidistä vastasyntyneeseen ei ole tutkittu. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on siis ryhdyttävä vastasyntyneen suojelemiseksi HBV-tartunnalta.

*Imetys:* ei tiedetä, erittykö entekaviiri ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet entekaviirin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Baraclude-hoidon ajaksi.

*Hedelmällisyys:* toksikologiset eläinkokeet entekaviirilla eivät ole osoittaneet hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus, uupumus ja uneliaisuus ovat Baraclude-hoidon yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

### a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on kompensoitu maksasairaus, yleisimmät haittavaikutukset, joilla oli vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, kun kaikki vaikeusasteet otettiin huomioon, olivat päänsärky (9 %), väsymys (6 %), huimaus (4 %) ja pahoinvointi (3 %). Hepatiitin pahenemista entekaviirihoiton aikana ja hoidon päättymisen jälkeen on myös raportoitu (ks. kohta 4.4 ja

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

### b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu markkinoille tuonnin jälkeiseen seurantaan ja neljään kliiniseen tutkimukseen, joissa 1 720:lle kroonista B-hepatiittia ja kompensoitua maksasairautta sairastavalle potilaalle annettiin kaksoissokkoperiaatetta noudattaen entekaviiria (n = 862) tai lamivudiinia (n = 858) enintään 107 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili, mukaan lukien laboratorioarvoissa havaitut poikkeavuudet, olivat vertailukelpoiset entekaviirille 0,5 mg/vrk (679 HBeAg-positiivista tai -negatiivista potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja ja hoidon keston mediaani oli 53 viikkoa), entekaviirille 1 mg/vrk (183 potilasta, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja hoidon keston mediaani oli 69 viikkoa) ja lamivudiinille.

Haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	harvinainen: anafylaktoidinen reaktio
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	yleinen: unettomuus
<i>Hermosto:</i>	yleinen: päänsärky, huimaus, uneliaisuus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleinen: oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleinen: transaminaasin lisääntyminen
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	melko harvinainen: ihottuma, alopesia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleinen: väsymys

Maitohappoosidoositapauksia on raportoitu, ja ne liittyivät usein maksan dekompensoitioon, muuhun vakavaan lääketieteelliseen tilaan tai lääkealtistumiselle (ks. kohta 4.4).

Yli 48 viikkoa jatkunut hoito: uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tullut esiin, kun entekaviirihoitoa jatkettiin 96 viikon (mediaani) ajan.

### c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

**Laboratorioarvojen muutokset:** Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 5 prosentilla potilaista ALAT-arvo nousi  $> 3$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, ja  $< 1$  prosentilla ALAT-arvo nousi  $> 2$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna sekä kokonaisbilirubiini  $> 2$ -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna että  $> 2$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Albumiiniarvo  $< 25$  g/l esiintyi  $< 1$  prosentilla potilaista, amylaasiarvo nousi  $> 3$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla potilaista, lipaasiarvo nousi  $> 3$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 11 prosentilla potilaista ja trombosyytit olivat  $< 50\ 000/\text{mm}^3$   $< 1$  prosentilla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut, 4 prosentilla ALAT nousi  $> 3$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja alle 1 prosentilla ALAT nousi  $> 2$ -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja kokonaisbilirubiini  $> 2$ -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja  $> 2$ -kertaiseksi



lähtöarvoon verrattuna. Amylaasiarvo oli > 3-kertainen lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla, lipaasiarvo oli > 3-kertainen lähtöarvoon verrattuna 18 prosentilla ja trombosyyttiarvo < 50 000/mm<sup>3</sup> alle 1 prosentilla potilaista.

Pahenemisvaiheet hoidon aikana: tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista ja 4 prosentilla lamivudiinia saaneista. Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista ja 11 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista. Entekaviiria saaneiden potilaiden hoidon aikana ALAT-arvon nousu ilmaantui 4–5 viikon (mediaani) kuluessa, korjautui yleensä itsestään hoitoa jatkettaessa ja suurimmassa osassa tapauksista siihen liittyi virusmäärän pieneneminen  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  joko ennen ALAT-nousua tai sen aikana. Maksan toimintaa tulisi seurata säännöllisesti hoidon aikana.

Pahenemisvaiheet hoidon päättymisen jälkeen: hepatiitin akuutteja pahenemisvaihteita on raportoitu hepatiitti B -viruslääkityksen, myös entekaviirihoitoon (ks. kohta 4.4), lopettamisen jälkeen. Tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 6 prosentilla entekaviiria saaneista ja 10 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa kohonneita ALAT-arvoja (> 10 x normaaliarvon yläraja ja > 2 x vertailuarvo [alhaisin lähtöarvo tai viimeinen mittaus hoidon päättyessä]). Entekaviiria saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvon nousu ilmaantui 23–24 viikon (mediaani) kuluttua, ja 86 % (24/28) ALAT-nousuista todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla. Tutkimuksissa, joihin osallistuneiden potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joissa vain pieni osa potilaista oli mukana seurannassa, kohonneita ALAT-arvoja todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa 11 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään lamivudiinia saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa entekaviirihoito lopetettiin, jos potilaat saavuttivat etukäteen määritellyn hoitovasteen. Hoidon jälkeiset ALAT-nousut saattavat lisääntyä, jos hoito lopetetaan hoitovasteesta riippumatta.

#### *d. Pediatriset potilaat*

Entekaviirin turvallisuus 2 – < 18-vuotiaille pediatrisille potilaille perustuu kahteen kroonista HBV-infektiota koskevaan kliiniseen tutkimukseen: toinen on vaiheen 2 farmakokineettinen tutkimus (tutkimus 028) ja toinen vaiheen 3 tutkimus (tutkimus 189). Tutkimuksista saadaan kokemusta mediaanikestoltaan 99 viikon entekaviirihoitosta 195 HBeAg-positiiviselle potilaalle, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja. Entekaviirilla hoidetuilla pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat olleet yhdenmukaisia kliinisissä entekaviiritutkimuksissa aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa (katso a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista ja kohta 5.1) lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta pediatrisilla potilailla:

- hyvin yleiset haittavaikutukset: neutropenia.

#### *e. Muut erityisryhmät*

Kokemus valmisteen käytöstä dekompensoidun maksasairauden hoidossa: Entekaviirin turvallisuutta dekompensoidun maksasairauden hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, avoimessa vertailututkimuksessa (tutkimus 048), jossa 102 potilasta sai entekaviiria 1 mg/vrk ja 89 potilasta sai adefoviiridipivoksiilia 10 mg/vrk. Alakohdan b *Haittavaikutustaulukossa* lueteltujen haittavaikutusten lisäksi ilmeni yksi uusi haittavaikutus: entekaviirilla hoidetuilla potilailla veren bikarbonaattipitoisuus pieneni 2 % viikon 48 loppuun mennessä. Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli 23 % (23/102). Kuolinsyyt liittyivät yleensä maksaan, mikä on tässä potilasryhmässä odotettavaa. Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli 12 % (12/102). Vakavat haittatapahtumat liittyivät yleensä maksaan, ja niiden kumulatiivinen esiintymistiheys tutkimuksen aikana oli 69 %. Suuri Child–Pugh-pistemäärä lähtötilanteessa suurensi vakavien haittatapahtumien kehittymisvaaraa (ks. kohta 4.4).

Poikkeavat laboratorioarvot: Viikolla 48 yhdelläkään entekaviirilla hoidetulla potilaalla, jolla oli dekompensoitu maksasairaus, ei ollut ALAT-arvo suurentunut sekä  $> 10$  x normaaliarvon yläraja että  $> 2$  x lähtöarvo. Yhdellä prosentilla potilaista ALAT-arvo oli suurentunut  $> 2$  x lähtöarvo ja kokonaisbilirubiiniarvo  $> 2$  x normaaliarvon yläraja ja  $> 2$  x lähtöarvo. Albumiiniarvo oli 30 prosentilla potilaista  $< 2,5$  g/dl; lipaasipitoisuus oli 10 prosentilla potilaista  $> 3$  x lähtöarvo ja trombosyyttiarvo oli 20 prosentilla potilaista  $< 50\,000$  /mm<sup>3</sup>.

Samanaikainen HIV-infektio: kokemukset rajallisesta määrästä potilaita, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-kolmoishoitoa (highly active antiretroviral therapy), osoittivat, että entekaviirin turvallisuusprofiili oli tässä ryhmässä samanlainen kuin potilailla, joilla oli pelkkä HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli/ikä: entekaviirin turvallisuusprofiilissa ei havaittu selvää eroa sukupuolten (kliinissä tutkimuksissa  $\approx 25$  % naisia) eikä eri ikäryhmien ( $\approx 5$  % potilaista  $> 65$ -vuotiaita) välillä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Potilailla raportoiduista entekaviirin yliannostustapauksista on vähän tietoja. Odottamattomia haittavaikutuksia ei esiintynyt terveillä tutkimushenkilöillä, joille annettiin entekaviiria enintään 20 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan ja kerta-annoksina enintään 40 mg. Yliannostustapauksissa on seurattava mahdollisia toksisuuteen viittaavia merkkejä ja aloitettava tavanomaiset tukihoidotoimenpiteet tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF10

**Vaikutusmekanismi:** entekaviiri, guanosiininukleosidianalogi, jonka vaikutus kohdistuu HBV-polymeraasiin, fosforyloituu tehokkaasti aktiiviseksi trifosfaatiksi (TP), jonka puoliintumisaika solun sisällä on 15 tuntia. Kilpailemalla luonnollisen substraatin, deoksiguanosiinitrifosfaatin, kanssa entekaviiritrifosfaatti estää toiminnallisesti viruspolymeraasin kolmea toimintoa: 1) HBV-polymeraasin aktivoitumisen, 2) negatiivisen DNA-säikeen käänteiskopioinnin pregenomisesta lähetti-RNA:sta ja 3) positiivisen HBV-DNA-säikeen synteessin. Entekaviiritrifosfaatin  $K_i$  HBV:n DNA-polymeraasille on  $0,0012$   $\mu$ M. Entekaviiritrifosfaatti on solun DNA-polymeraasien  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\delta$  heikko estäjä, ja  $K_i$ -arvot sijoittuvat alueelle  $18$ – $40$   $\mu$ M. Suurilla entekaviiripitoisuuksilla ei ollut myöskään merkittäviä haitallisia vaikutuksia  $\gamma$ -polymeraasiin eikä mitokondrioiden DNA-synteisiin HepG2-soluissa ( $K_i > 160$   $\mu$ M).

**Antiviraalinen teho:** entekaviiri esti HBV:n DNA-synteesiä (50 %:n väheneminen,  $EC_{50}$ )  $0,004$   $\mu$ M:n pitoisuuksina villin tyypin HBV:lla transfektoiduissa ihmisen HepG2-soluissa. Entekaviirin  $EC_{50}$ -arvon mediaani LVD<sub>r</sub>-HBV:ta vastaan (rtL180M ja rtM204V) oli  $0,026$   $\mu$ M ( $0,010$ – $0,059$   $\mu$ M). Rekombinantit virukset, jotka koodaavat adefoviirille resistenttejä substituutioita kohdassa rtN236T tai rtA181V, pysyivät täysin herkkinä entekaviirille.

Tutkittaessa useita laboratorio- ja kliinisiä HIV-isolaatteja eri soluissa ja erilaisissa tutkimusolosuhteissa saatiin entekaviirin inhibitorisen tehon  $EC_{50}$ -arvoksi pitoisuus välillä  $0,026$ – $> 10$   $\mu$ M; alempia  $EC_{50}$ -arvoja havaittiin, kun tutkimuksessa käytettiin pienempää virusmäärää.

Soluviljelmissä entekaviiri selekoi M184I-substituution mikromolaarisina pitoisuuksina vahvistaen näin inhibitorisen paineen korkeilla entekaviiripitoisuuksilla. HIV-variantit, joissa esiintyi M184V-substituutio, menettivät herkkyyttään entekaviirille (ks. kohta 4.4).

HB-viruksella tehdyssä yhdistelmäkokeessa soluviljelmissä abakaviiri, didanosini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja tsidovudiini eivät estäneet entekaviirin HB-virukseen kohdistuvia vaikutuksia erisuuruisia pitoisuuksia tutkittaessa. HI-viruksella tehdyissä antiviraalisissa tutkimuksissa entekaviiri mikromolaarisina pitoisuuksina ei estänyt näiden kuuden NRTI-valmisteen eikä emtrisitabiinin HI-virukseen kohdistuvia vaikutuksia.

**Resistenssi soluviljelmässä:** niiden LVDr-virusten, joiden käänteiskopioijaentsyymissä on rtM204V- ja rtL180M-substituutioita, herkkyyys entekaviirille on 8 kertaa heikompi kuin villin tyypin HB-virusten. Jos näiden lisäksi esiintyy ETVr-aminohappomuutoksia kohdissa rtT184, rtS202 ja/tai rtM250, entekaviiriherkkyyys heikkenee soluviljelmässä. Kliinisissä isolaateissa havaitut substituutiot (rtT184A, C, F, G, I, L, M tai S; rtS202 C, G tai I; ja/tai rtM250I, L tai V) aiheuttavat lisäksi 16–741 kertaa heikomman entekaviiriherkkyyden villin tyypin viruksen herkkyyteen verrattuna. Niissä lamivudiiniresistenteissä kannoissa, joissa oli rtL180M- ja rtM204V-substituutioita yhdessä rtA181C-aminohapposubstituution kanssa, fenotyypin herkkyyys entekaviirille oli 16–122-kertaisesti heikentynyt. Pelkästään kohdissa rtT184, rtS202 ja rtM250 todetuilla ETVr-substituutioilla on vain heikko vaikutus entekaviiriherkkyyteen eikä niitä ole havaittu LVDr-substituutioiden puuttuessa yli 1 000 sekvensoidussa potilasnäytteessä. Resistenssin välittymisen aiheuttaa estäjien heikentynyt sitoutuminen HBV:n käänteiskopioijaentsyymiin ja resistentti HBV osoittaa alentunutta replikaatiokykyä soluviljelmässä.

**Kliiniset kokemukset:** hyöty on osoitettu histologisen, virologisen, biokemiallisen ja serologisen vasteen perusteella 48 hoitoviikon jälkeen kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty aktiivista vertailuvalmistetta. Tutkimuksissa oli mukana 1 633 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio, merkkejä viruksen replikaatiosta ja kompensoitu maksasairaus. Entekaviirin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu myös kliinisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria verrattiin toiseen vaikuttavaan aineeseen 191 potilaalla, joilla oli dekompensoidun maksasairauden lisäksi hepatiitti B -infektio. Entekaviiria on tutkittu myös toisessa kliinisessä tutkimuksessa 68 potilaalla, joilla oli sekä HIV että HBV.

Kompensoitua maksasairautta koskeneissa tutkimuksissa histologisen vasteen kriteerinä oli Knodellin nekroinflammatorisen indeksin pieneneminen  $\geq 2$  pisteellä lähtöarvosta ilman Knodellin fibroosi-indeksin heikkenemistä. Potilailla, joilla Knodellin fibroosi-indeksin lähtöarvo oli 4 (kirroosi), vaste oli vertailukelpoinen kaikkiin vastemittareihin perustuvan kokonaisvasteen osalta (kaikilla potilailla oli kompensoitu maksasairaus). Hoidon alussa määritettyihin Knodellin nekroinflammatorisen indeksin korkeisiin arvoihin ( $> 10$ ) liittyi selvempi histologinen paraneminen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja. HBeAg-positiiviset potilaat, jotka eivät olleet saaneet nukleosidihoitoa aikaisemmin ja joilla ALAT-arvo oli vähintään kaksinkertainen normaaliarvon ylärajasta ja HBV-DNA:n määrä oli  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopiota/ml hoidon alussa, saivat virologisen vasteen useammin (HBV-DNA  $< 400$  kopiota/ml, hoitoviikko 48). Enemmistöllä potilaista havaittiin histologisia ja virologisia vasteita hoidolle lähtötilanteesta huolimatta.

*Kompensoitu maksasairaus potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja:*

Taulukossa on esitetty 48 viikon tulokset satunnaistetuista kaksoissokkotutkimuksista, joissa entekaviiria (ETV) verrattiin lamivudiiniin (LVD) HBeAg-positiivisten (022) ja HBeAg-negatiivisten (027) potilaiden hoidossa.

	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa			
	HBeAg-positiiviset (tutkimus 022)		HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027)	
	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologinen paraneminen <sup>b</sup>	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	8 %	10 %	12 %	15 %
N	354	355	325	313
Virusmäärän pieneneminen (log <sub>10</sub> kopiota/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) <sup>c</sup>	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg-serokonversio	21 %	18 %		

\*p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

<sup>a</sup> potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

<sup>b</sup> primaarinen tulosmuuttuja

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

**Kompensoitua maksasairautta sairastavat, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut:**

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana HBeAg-positiivisia potilaita, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut (026), ja 85 prosentilla potilaista oli lähtötilanteessa LVDr-mutaatioita. Potilaat, jotka saivat lamivudiinihoitoa tutkimukseen otettaessa, joko siirtyivät entekaviiriin (1 mg kerran vuorokaudessa) ilman lääkkeetöntä (washout) tai päällekkäisen lääkityksen jaksoa (n = 141) tai jatkoivat lamivudiinihoitoa annostuksella 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Taulukossa ovat tulokset viikolla 48.

	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut	
	HBeAg-positiivisia (tutkimus 026)	
	ETV 1,0 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologinen paraneminen <sup>b</sup>	55 % *	28 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	34 % *	16 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	11 %	26 %
N	141	145
Virusmäärän pieneneminen (log <sub>10</sub> kopiota/ml) <sup>c</sup>	-5,11 *	-0,48
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) <sup>c</sup>	19 % *	1 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	61 % *	15 %
HBeAg-serokonversio	8 %	3 %

\*p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

<sup>a</sup>potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

<sup>b</sup>primaarinen tulosmuuttaja

<sup>c</sup>Roche Cobas AmpliCor PCR assay (herkkyysraja (LLOQ) = 300 kopiota/ml)

#### Tulokset, kun hoito on jatkunut yli 48 viikkoa:

Hoito lopetettiin, kun etukäteen määritetyt vastekriteerit saavutettiin joko 48 viikon kuluttua tai toisen hoitovuoden aikana. Vastekriteerit olivat HBV:n virologinen väheneminen (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml bDNA-menetelmällä) ja HBeAg:n häviäminen (HBeAg-positiivisilta potilailta) tai ALAT < 1,25-kertainen normaalialueen ylärajaan verrattuna (HBeAg-negatiivisilla potilailla). Kun hoitovaste oli todettu, potilaita seurattiin vielä 24 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Potilaat, jotka täyttivät virologiset mutta eivät serologisia tai biokemiallisia vastekriteerejä, jatkoivat sokkoutettua hoitoa. Ellei virologista hoitovastetta todettu, potilaalle tarjottiin vaihtoehtoista hoitoa.

#### Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa:

HBeAg-positiiviset (tutkimus 022): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 354) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 80 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 87 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 31 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (5 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Lamivudiinin (n = 355) kumulatiivinen hoitovaste oli 39 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 79 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 26 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (3 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Hoidon päättyessä ryhmässä, joka jatkoi hoitoa yli 52 viikon ajan (mediaani 96 viikkoa), 81 prosentilla 243:sta entekaviiria saaneesta potilaasta ja 39 prosentilla 164:stä lamivudiinia saaneesta potilaasta PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja ALAT-arvo oli normalisoitunut (≤ 1 x ULN) 79 prosentilla entekaviiria saaneista ja 68 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista.

HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 325) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 94 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 89 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (n = 313) kumulatiivinen vaste oli 77 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 84 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Entekaviiria saaneista potilaista 26 ja lamivudiinia saaneista 28 jatkoi hoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), ja näistä entekaviiria saaneista 96 prosentilla ja lamivudiinia saaneista 64 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml hoidon päättyessä. ALAT-arvo

oli normalisoitunut ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) 27 prosentilla entekaviiria saaneista ja 21 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista hoidon päättyessä.

Niillä potilailla, joilla tutkimussuunnitelman mukaiset vastekriteerit täyttyivät, hoitovaste säilyi koko 24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan ajan entekaviiria saaneista 75 prosentilla (83/111) ja lamivudiinia saaneista 73 prosentilla (68/93) tutkimuksessa 022 ja entekaviiria saaneista 46 prosentilla (131/286) ja lamivudiinia saaneista 31 prosentilla (79/253) tutkimuksessa 027. Hoidon jälkeisen 48 viikon seurannan aikana vaste hävisi merkittäväällä osalla HBeAg-negatiivisista potilaista.

Maksabiopsian tulokset: 57 pivotaalitutkimuksien potilaista, joilla ei ollut aikaisempaa nukleosidihoitoa, tutkimuksesta 022 (HBeAg-positiiviset) ja tutkimuksesta 027 (HBeAg-negatiiviset), osallistui pitkääikäiseen jatkotutkimukseen ja heiltä arvioitiin pitkäaikaiset maksan histologiset tulokset. Entekaviirin annos oli 0,5 mg vuorokaudessa pivotaalitutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 85 viikkoa) ja 1 mg vuorokaudessa jatkotutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 177 viikkoa), jatkotutkimuksen potilaista 51 sai alussa myös lamivudiinia (mediaanikesto 29 viikkoa). Näistä potilaista 55/57 (96 %:lla) oli histologinen paraneminen, kuten aikaisemmin määritettiin (ks. edellä), 50/57 (88 %:lla) oli  $\geq 1$  pisteen huononeminen Ishakin fibroosi-indeksissä. Niillä potilailla, joilla Ishakin fibroosi-indeksin lähtötaso oli  $\geq 2$ , 25/43 (58 %:lla) oli  $\geq 2$  pisteen huonontuminen. Kaikilla (10/10) potilailla, joilla oli alkutilanteessa pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishakin fibroosi-indeksi 4, 5 tai 6) oli  $\geq 1$  pisteen huonontuminen (huonontumisen mediaani 1,5 pistettä lähtöarvosta). Pitkäikäisen biopsian hetkellä kaikilla potilailla HBV-DNA oli  $< 300$  kopiota/ml ja 49/57 (86 %:lla) seerumin ALAT-arvo oli  $\leq 1$  kertaa ULN. Kaikilla 57 potilaalla HBsAg pysyi positiivisena.

#### *Kun aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut:*

HBeAg-positiiviset (tutkimus 026): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla ( $n = 141$ ) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 30 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle  $< 300$  kopiota/ml, ja 85 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, ja 17 prosentilla potilaista todettiin HBeAg-serokonversio. Niistä 77 potilaasta, jotka jatkoivat entekaviirihoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), 40 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli  $< 300$  kopiota/ml ja 81 prosentilla ALAT-arvo oli normalisoitunut ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) hoidon päättyessä.

#### *Ikä/sukupuoli:*

Entekaviirin teho ei riipu sukupuolesta tai iästä ( $\approx 25$  % kliinisten tutkimusten potilaista naisia ja  $\approx 5$  % potilaista  $> 65$ -vuotiaita).

#### *Pitkäaikainen seurantatutkimus*

Tutkimus 080 oli satunnaistettu, havainnoiva, avoin vaiheen 4 tutkimus, jossa arvioitiin entekaviirihoidon (ETV,  $n = 6\ 216$ ) tai muun HBV:n hoitoon käytetyn nukleosidi(happo)-standardihoidon (muu kuin ETV) ( $n = 6\ 162$ ) pitkäaikaisriskejä enintään 10 vuoden ajan potilailla, joilla oli krooninen HBV (CHB) -infektio. Tutkimuksessa arvioidut pääasialliset kliiniset lopputulostapahtumat olivat pahanlaatuiset kasvaimet kokonaisuudessaan (yhdistetty tapahtuma maksasolukarsinooma ja muut kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuiset kasvaimet), maksaan liittyvän HBV-sairauden eteneminen, muun kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuiset kasvaimet, maksasolukarsinooma ja kuolemat, mukaan lukien maksaan liittyvät kuolemat. Tässä tutkimuksessa entekaviirihoitoon ei liittynyt pahanlaatuisten kasvainten suurentunutta riskiä verrattuna muun kuin entekaviirin käyttöön arvioituna joko yhdistettyjen pahanlaatuisten kasvainten yhdistetyllä päätetapahtumalla (ETV  $n = 331$ , muu kuin ETV  $n = 337$ ; riskisuhde = 0,93 [0,8–1,1]) tai muun kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuisten kasvainten yksittäisellä päätetapahtumalla (ETV  $n = 95$ , muu kuin ETV  $n = 81$ ; riskisuhde = 1,1 [0,82–1,5]). Maksaan liittyvän HBV-sairauden etenemisen sekä maksasolukarsinooman ilmoitetut tapaukset olivat vertailukelpoisia sekä entekaviiria saavien ryhmässä että muuta kuin entekaviiria saavien ryhmässä. Yleisimmin raportoitu pahanlaatuinen syöpä sekä entekaviiria saavien ryhmässä että muuta kuin entekaviiria saavien ryhmässä oli maksasolukarsinooma, ja maha-suolikanavan pahanlaatuiset syövät olivat toiseksi yleisimpiä.

### Erityisryhmät

*Potilaat, joilla oli dekompensoitu maksasairaus:* Tutkimukseen 048 osallistui 191 potilasta, joilla oli joko HBeAg-positiivinen tai -negatiivinen krooninen HBV-infektio ja näyttöä maksan dekompensoituksesta (määritelmä: Child–Pugh-pistemäärä vähintään 7). Potilaat saivat joko 1 mg entekaviiria kerran vuorokaudessa tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia kerran vuorokaudessa. Osa potilaista ei ollut saanut aikaisempaa HBV-hoitoa, osa oli sitä saanut (mukaan ei laskettu esihoidon entekaviirilla, adefoviiridipivoksiililla tai tenofoviirisoproksiilifumaraatilla). Lähtötilanteessa Child–Pugh-pistemäärä oli keskimäärin 8,59 ja 26 prosentilla sairauden vaikeusaste oli Child–Pugh-asteikolla C. Lähtötilanteessa MELD (Model for End Stage Liver Disease) -pistemäärä, jonka avulla arvioidaan loppuvaiheen maksasairautta, oli keskimäärin 16,23. Seerumin HBV-DNA-pitoisuus PCR-testillä määritettynä oli keskimäärin 7,83 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvo oli keskimäärin 100 U/l. Potilaista 54 prosenttia oli HBeAg-positiivisia ja 35 prosentilla oli lähtötilanteessa lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita. Entekaviiri oli tehokkaampi kuin adefoviiridipivoksiili ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin HBV-DNA-pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta PCR-testillä määritettynä viikolla 24) suhteen. Taulukossa on tulokset tutkimuksen valikoiduista päätetapahtumista viikoilla 24 ja 48.

	Viikko 24		Viikko 48	
	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk
Potilaita (n)	100	91	100	91
HBV-DNA <sup>a</sup>				
Osuus, joka ei ollut mitattavissa <sup>b</sup> (< 300 kopiota/ml) <sup>b</sup>	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (log <sub>10</sub> kopiota/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Child–Pugh-pistemäärä vakaa tai parempi <sup>b,d</sup>	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD-pistemäärä Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg:n pieneneminen <sup>b</sup>	1 %	0	5 %	0
Seuraavien arvojen normalisoituminen <sup>f</sup>				
ALAT (≤ 1 x ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumiini (≥ 1 x LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubiini (≤ 1 x ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombiiniaika (≤ 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 (herkkyysraja LLOQ = 300 kopiota/ml).

<sup>b</sup>Tutkimuksesta poispudonneet = hoito epäonnistunut. Hoito keskeytynyt ennen analyysiviikkoa mm. seuraavista syistä: kuolema, tehon puuttuminen, haittatapahtuma, ohjeiden noudattamatta jättäminen/ tavoittamattomuus yhteydenotoista huolimatta (loss-to-follow-up). Nämä kaikki katsottiin hoidon epäonnistumiseksi (esim. HBV-DNA ≥ 300 kopiota/ml)

<sup>c</sup>Tutkimuksesta poispudonneet = tutkittavaa ei tavoitettu yhteydenotoista huolimatta

<sup>d</sup>Määritelmä: Child–Pugh-pistemäärän pienentynyt tai muuttumaton vs. lähtötilanne

<sup>e</sup>Keskimääräinen MELD-pistemäärä oli entekaviiriryhmässä 17,1 ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 15,3.

<sup>f</sup>Nimittäjä: potilaat, joilla poikkeavia lähtöarvoja

\* p < 0,05

ULN = upper limit of normal, normaaliarvon yläraja. LLN = lower limit of normal, normaaliarvon alaraja.

Aika maksasolukarsinooman ilmenemiseen tai kuolemaan (kumpi tahansa tapahtui ensin) oli molemmissa hoitoryhmässä samaa luokkaa: Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 23 % (23/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 33 % (29/89). Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä

12 % (12/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 20 % (18/89). Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa LVDr-substituutioita, HBV-DNA-pitoisuus oli viikolla 24 < 300 kopiota/ml entekaviiriryhmässä 44 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 20 prosentilla sekä viikolla 48 entekaviiriryhmässä 50 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 17 prosentilla.

*Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saivat samanaikaisesti HAART-hoitoa:* tutkimuksessa 038 annettiin entekaviiria tai lumevalmistetta 67 HbeAg-positiiviselle ja 1 HbeAg-negatiiviselle potilaalle, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilailla oli vakaa, hallinnassa oleva HIV-infektio (HIV-RNA < 400 kopiota/ml), johon liittyi toistuva HBV-viremia lamivudiinia sisältävän HAART-hoidon aikana. HAART-hoito ei sisältänyt emtrisitabiinia eikä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. Lähtötilanteessa entekaviiriryhmän potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli kestänyt 4,8 vuotta (mediaani), CD4-pitoisuuden mediaani oli 494 solua/mm<sup>3</sup> (vain 5 potilaalla oli CD4-pitoisuus alle 200 solua/mm<sup>3</sup>). Potilaat jatkoivat lamivudiinia sisältävää yhdistelmähoitoa, johon lisättiin joko entekaviiri 1 mg kerran vuorokaudessa (n = 51) tai lume (n = 17). Tätä hoitoa jatkettiin 24 viikkoa, minkä jälkeen kaikki potilaat saivat entekaviiria vielä 24 viikon ajan. HB-virusten määrä oli 24 viikon kuluttua pienentynyt merkitsevästi enemmän entekaviiria saaneessa ryhmässä (-3,65 log<sub>10</sub> kopiota/ml; lumeryhmässä määrä suureni 0,11 log<sub>10</sub> kopiota/ml). Alun perin entekaviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla HBV-DNA-pitoisuus oli pienentynyt 48 viikon kuluttua -4,20 log<sub>10</sub> kopiota/ml, ja ALAT oli normalisoitunut 37 prosentilla niistä potilaista, joiden ALAT-lähtöarvo oli poikkeava. Yhdelläkään potilaalla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota.

*Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti HAART-hoitoa:* entekaviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa samanaikaisesti tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-RNA-pitoisuuden laskua on raportoitu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio ja saavat entekaviiria ainoana lääkkeenä ilman HAART-hoitoa. Joissakin tapauksissa on havaittu valikoituvan sellaisia HIV-variantteja, joissa esiintyy M184V-substituutio, mikä vaikuttaa potilaan käytettävissä olevaan HAART-hoitovalikoimaan tulevaisuudessa. Siksi entekaviiri ei tule käyttää tässä tilanteessa, koska HIV-resistenssin kehittyminen on mahdollista (ks. kohta 4.4).

*Maksansiirtopotilaat:* Kerran vuorokaudessa annetun 1 mg:n entekaviiriannoksen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu yhden hoitoryhmän tutkimuksessa 65 potilaalla, joille tehtiin maksansiirto kroonisen HBV-infektion komplikaatioiden vuoksi ja joiden HBV-DNA-pitoisuus oli elinsiirtohetkellä < 172 IU/ml (noin 1 000 kopiota/ml). Tutkimuspotilaista 82 % oli miehiä, 39 % valkoihoisia ja 37 % aasialaisia, ja keskimääräinen ikä oli 49 vuotta. Elinsiirtohetkellä sairaus oli HBeAg-negatiivinen 89 %:lla potilaista. Niistä 61 potilaasta, joilla hoidon tehoa voitiin arvioida (entekaviirihoidon kesto vähintään 1 kk), 60 sai myös hepatiitti B -immunoglobuliinia (HBIG) osana elinsiirron jälkeistä estohoitoa. Näistä 60 potilaasta 49 sai HBIG-hoitoa yli 6 kuukautta. Kun elinsiirrosta oli kulunut 72 viikkoa, yhdenkään 55 havainnoidun potilaan HBV-infektio ei ollut uusiutunut virologisesti (määritelmä: HBV-DNA ≥ 50 IU/ml [noin 300 kopiota/ml]) eikä HBV-infektion virologista uusiutumista ilmoitettu loppujen 6 potilaan sensurointihetkellä. Kaikilla 61 potilaalla todettiin elinsiirron jälkeistä HBsAg:n häviämistä, ja 2 potilasta tuli myöhemmin HBsAg-positiivisiksi, vaikka HBV-DNA-pitoisuus pysyi edelleen alle mittausrajan (< 6 IU/ml). Haittatahtumien esiintymistiheys ja luonne tässä tutkimuksessa olivat yhdenmukaisia maksansiirtopotilailla odotettavissa olevien haittatahtumien ja entekaviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

*Pediatriset potilaat:* Tutkimuksessa 189 arvioidaan entekaviirin tehoa ja turvallisuutta 180:llä iältään 2 – < 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, kompensoitu maksasairaus ja koholla oleva ALAT-arvo. Potilaat on satunnaistettu (2:1) saamaan sokkoutetusti joko entekaviiria 0,015 mg/kg, enintään 0,5 mg/vrk (n = 120), tai lumelääkettä (n = 60). Satunnaistetut on ositettu ikäryhmiin (2–6 vuotta, > 6–12 vuotta ja > 12 – < 18 vuotta). Lähtötilanteessa nämä kaksi hoitoryhmää ja ikäkohortit olivat vertailukelpoiset demografisten ja HBV-sairauden piirteiden suhteen. Tutkimukseen ottohetkellä keskimääräinen HBV-DNA oli 8,1 log<sub>10</sub> IU/ml ja keskimääräinen ALAT-arvo 103 U/l koko potilasjoukossa. Tehon ensisijaisten päätetapahtumien tulokset viikoilla 48 ja 96 on esitetty alla taulukossa.



	Entekaviiri		Lumelääke*
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV-DNA < 50 IU/ml ja HBeAg-serokonversio <sup>a</sup>	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV-DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg-serokonversio <sup>a</sup>	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT-arvon normalisoituminen <sup>a</sup>	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV-DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>			
HBV-DNA lähtötilanteessa < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
HBV-DNA lähtötilanteessa ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

<sup>a</sup>Tutkimuksesta poispudonneet = hoito epäonnistunut

\* Lumelääkettä saamaan satunnaistetut potilaat, joilla ei viikkoon 48 mennessä havaittu HBe-serokonversiota, jatkoivat avoimeen entekaviiritutkimukseen tutkimuksen toisen vuoden osalta; täten satunnaistettua vertailutietoa on saatavilla ainoastaan viikkoon 48 saakka.

Pediatristen potilaiden resistenssin arviointi perustuu tietoihin pediatriisista potilaista, jotka ovat mukana kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (028 ja 189), joilla on HBeAg-positiivinen krooninen HBV-infektio ja jotka eivät ole saaneet aiemmin nukleosidihoitoa. Näissä kahdessa tutkimuksessa resistenssiä on seurattu ensimmäisenä vuonna 183 hoidetulla potilaalla ja toisena vuonna 180 hoidetulla potilaalla. Genotyyppi on arvioitu kaikilta potilailta, joilta saatiin näytteet ja jotka menettivät virologisen vasteen viikkoon 96 mennessä tai joiden HBV-DNA oli ≥ 50 IU/ml viikolla 48 tai viikolla 96. Vuoden 2 aikana genotyypistä resistenssiä ETV:lle havaittiin kahdella potilaalla (1,1 %:n kumulatiivinen todennäköisyys resistenssille toisen vuoden aikana).

**Kliininen resistenssi aikuisilla:** resistenssiä seurattiin tutkimuspotilailla, joita hoidettiin aluksi 0,5 mg:n (potilaan ensimmäinen nukleosidihoito) tai 1,0 mg:n (potilaan aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut) entekaviiriannoksella ja joille tehtiin hoidon aikainen HBV-DNA:n PCR-määritys viikolla 24 tai sen jälkeen.

Viikolle 240 asti ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettiin ETVr-substituutioiden genotyypisiä muutoksia kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 3 potilaalla, jotka saivat entekaviirihoitoa, ja näistä kahdella havaittiin virologisen vasteen menettäminen (ks. taulukko). Näitä substituutioita havaittiin vain LVDr-substituutioiden (rtM204V ja rtL180M) läsnä ollessa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiri-resistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 <sup>a</sup>	Vuosi 4 <sup>a</sup>	Vuosi 5 <sup>a</sup>
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:</b>					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotyyppinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulatiivinen todennäköisyys:</b>					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr <sup>c</sup>	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotyyppinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

<sup>a</sup> Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa 1 mg:n entekaviiriannosta käytettiin 147 potilaalla 149:stä vuonna 3 sekä kaikilla potilailla vuosina 4 ja 5 ja entekaviiri-lamivuiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 20 viikon (mediaani) ajan 130 potilaalla 149:stä vuonna 3 ja 1 viikon ajan 1 potilaalla 121:stä vuonna 4.

<sup>b</sup> Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidonaikainen HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4), tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

<sup>c</sup> Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

<sup>d</sup> HBV-DNA-pitoisuuden (PCR)  $\geq 1 \log_{10}$ :n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

Lähtötilanteessa ETVr-substituutioita (LVDr-substituutioiden rtM204V/I  $\pm$  rtL180M lisäksi) havaittiin isolaateissa 5 prosentilla (10/187) entekaviiria saaneista potilaista, joilla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joiden resistenssiä seurattiin, mikä osoittaa, että aikaisempi lamivudiinihoito voi valikoida nämä resistenssisubstituutiot ja että niitä voi esiintyä joissakin harvoissa tapauksissa myös ennen entekaviirihoitoa. Viikon 240 loppuun mennessä kolmella potilaalla kymmenestä esiintyi virologisen vasteen menettämistä (=  $1 \log_{10}$  nousu alhaisimmasta arvosta). Kehittyvä entekaviiri-resistenssi tutkimuksissa, joissa aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut viikon 240 loppuun mennessä, on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiri-resistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset, joissa aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 <sup>a</sup>	Vuosi 4 <sup>a</sup>	Vuosi 5 <sup>a</sup>
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:</b>					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotyyppinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Kumulatiivinen todennäköisyys:</b>					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr <sup>c</sup>	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotyyppinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	1,1 % <sup>e</sup>	10,7 % <sup>e</sup>	27 % <sup>e</sup>	41,3 % <sup>e</sup>	43,6 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa entekaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 13 viikon (mediaani) ajan 48 potilaalla 80:sta vuonna 3, 38 viikon (mediaani) ajan 10 potilaalla 52 potilaasta vuonna 4 ja 16 viikon ajan yhdellä 33 potilaasta vuonna 5.

<sup>b</sup> Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidonaikainen HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4) tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

<sup>c</sup> Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

<sup>d</sup> HBV-DNA-pitoisuuden (PCR)  $\geq 1 \log_{10}$ :n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

<sup>e</sup> ETVr esiintyi minkä tahansa vuoden aikana; virologisen vasteen menettäminen kehittynyt tietyn vuoden aikana.

Niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja lähtötason HBV-DNA-pitoisuus oli  $< 107 \log_{10}$  kopiota/ml, 64 % (9/14) saavutettiin HBV-DNA-pitoisuus  $< 300$  kopiota/ml viikolla 48. Näillä 14 potilaalla genotyyppisen entekaviiri-resistenssin määrä oli alhaisempi (kumulatiivinen todennäköisyys 18,8 %, seuranta vuoden 5 loppuun asti) kuin koko tutkimuspopulaatiossa (ks. taulukko). Myös niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja jotka saavuttivat HBV-DNA-pitoisuuden  $< 10^4 \log_{10}$  kopiota/ml PCR-määrityksessä viikolla 24, havaittiin vähemmän resistenssiä kuin niillä jotka eivät saavuttaneet tätä arvoa (5 vuoden kumulatiivinen todennäköisyys 17,6 % [n = 50] verrattuna 60,5 % [n = 135], tässä järjestyksessä).

*Vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi:* Myyntiluvan saamisen jälkeisessä analyysissä, jossa yhdistettiin 17:stä vaiheen 2 ja 3 kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot entekaviiri-resistenssistä, havaittiin 5:llä 1461:stä tutkittavasta entekaviiri-resistenssiin liittyvä kehittyvä rtA181C-substituutio entekaviirihoiton aikana. Tämä substituutio havaittiin vain lamivudiini-resistenssiin liittyvien rtL180M- ja rtM204V-substituutioiden läsnä ollessa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

*Imeytyminen:* entekaviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 0,5–1,5 tunnin kuluttua. Absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty. Muuttumattomana virtsaan erittyvän lääkeainemäärän perusteella hyötyosuuden on arvioitu olevan vähintään 70 %.  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen toistuvien 0,1–1 mg:n annosten jälkeen. Vakaa tila saavutetaan 6–10 vuorokaudessa, kun lääke otetaan kerran päivässä ja kumuloituminen on  $\approx 2$ -kertainen. Kun annos on 0,5 mg, vakaan tilan  $C_{max}$  on 4,2 ng/ml ja  $C_{min}$  0,3 ng/ml, ja kun annos on 1 mg,  $C_{max}$  on 8,2 ng/ml ja  $C_{min}$  0,5 ng/ml. Tabletit ja oraali liuos olivat bioekvivalentteja terveillä tutkimushenkilöillä, joten näitä lääkemutuja voidaan käyttää toistensa vaihtoehtoina.

Kun 0,5 mg:n entekaviiriannos annettiin standardin rasvaisen aterian (945 kcal, 54,6 g rasvaa) tai kevyen aterian (379 kcal, 8,2 g rasvaa) yhteydessä, imeytyminen hidastui hiukan (1–1,5 tuntia aterian jälkeen ja 0,75 tuntia tyhjään mahaan otettaessa),  $C_{max}$  pieneni 44–46 % ja AUC pieneni 18–20 %. Aterian aiheuttamalla  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen pienenemisellä ei katsota oleva kliinistä merkitystä, ellei potilas ole saanut aikaisemmin nukleosideja, mutta se saattaa vaikuttaa hoidon tehoon, jos aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut (ks. kohta 4.2).

*Jakautuminen:* entekaviirin arvioitu jakautumistilavuus on suurempi kuin koko elimistön vesitila. Sitoutumisaste ihmisen seerumin proteiiniin *in vitro* on  $\approx 13$  %.

*Biotransformaatio:* entekaviiri ei ole CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä induktori.  $^{14}C$ -entekaviirin antamisen jälkeen ei havaittu lainkaan oksidatiivisia eikä asetyloituneita metaboliitteja ja vain vähäisiä määriä II vaiheen metaboliitteja, glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteja.

*Eliminaatio:* entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ja vakaan tilan aikana noin 75 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Munuaispuhdistuma on annoksesta riippumaton, ja se on 360–471 ml/min, mikä viittaa siihen, että entekaviiri sekä suodattuu glomeruluksissa että erittyy aktiivisesti tubuluksissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen entekaviirin pitoisuus plasmassa pienenee biekspontiaalisesti, ja loppuvaiheen eliminoitumisen puoliintumisaika on  $\approx 128$ –149 tuntia. Havaittu lääkeaineen kumuloitumisindeksi on  $\approx 2$ -kertainen, kun lääke annetaan kerran vuorokaudessa, mikä viittaa noin 24 tunnin kumuloitumisen puoliintumisaikaan.

*Maksan vajaatoiminta:* farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla maksan toiminta oli normaali.

*Munuaisten vajaatoiminta:* entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä. Neljän tunnin hemodialyysissä poistui  $\approx 13$  % annoksesta, ja CAPD:ssä 0,3 % annoksesta. Seuraavassa taulukossa on esitetty entekaviirin farmakokineettiset arvot 1 mg:n kerta-annoksen jälkeen potilailla (joilla ei ollut kroonista hepatiitti B -infektiota).

	Kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo (ml/min)					
	Ei heikentynyt > 80 (n = 6)	Lievä > 50; $\leq$ 80 (n = 6)	Kohtalainen 30–50 (n = 6)	Vaikea 20–< 30 (n = 6)	Vaikea Hemodialyysi -hoito (n = 6)	Vaikea CAPD- hoito (n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV %)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC <sub>(0-T)</sub> (ng·h/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

*Maksansiirron jälkeen:* maksansiirtopotilailla, joilla oli HBV-infektio ja jotka saivat siklosporiini A:ta tai takrolimuusia ylläpitoannoksina (n = 9), entekaviiripitoisuus oli  $\approx 2$  kertaa niin suuri kuin terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaistoiminnan muutokset vaikuttivat entekaviiripitoisuuden suurenemiseen näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

*Sukupuoli:* AUC oli 14 % suurempi naisilla kuin miehillä, mikä johtuu munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, altistuksessa ei havaittu eroa mies- ja naispuolisten tutkimushenkilöiden välillä.

*Iäkkäät potilaat:* iän vaikutusta entekaviirin farmakokinetiikkaan tutkittiin vertaamalla 65–83-vuotiaita iäkkäitä (naisten keski-ikä 69 ja miesten 74 vuotta) ja 20–40-vuotiaita nuorempia (naisten keski-ikä 29 ja miesten 25 vuotta) tutkimushenkilöitä. AUC oli 29 % suurempi iäkkäillä kuin nuoremmilla tutkimushenkilöillä, mikä johtui pääasiassa munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, AUC oli 12,5 % suurempi iäkkäillä kuin nuorilla tutkimushenkilöillä. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka kattoi 16–75-vuotiaat potilaat, iän ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan.

*Etninen tausta:* populaatiofarmakokineettisessä analyysissä etnisen taustan ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan. Johtopäätöksiä voidaan kuitenkin tehdä vain valkoihoisen ja aasialaistaustaisen ryhmän osalta, sillä muihin ryhmiin kuuluvia tutkimushenkilöitä oli liian vähän.

*Pediatriiset potilaat:* Entekaviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa on arvioitu (tutkimus 028) 2 – < 18-vuotiailla HBeAg-positiivisilla pediatriisilla potilailla, joilla oli kompensoitu maksasairaus. Potilaista 24 ei ollut aikaisemmin saanut nukleosideja. Entekaviirialtistus oli samaa luokkaa aikaisempaa nukleosidihoitoa saamattomilla potilailla, jotka saivat entekaviiria kerran vuorokaudessa 0,015 mg/kg, enintään 0,5 mg, ja aikuisilla, jotka saivat sitä 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Tutkittavien  $C_{max}$  oli 6,31 ng/ml,  $AUC_{(0-24)}$  18,33 ng·h/ml ja  $C_{min}$  0,28 ng/ml.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa havaittiin palautuvia perivaskulaarisia tulehduksia keskushermostossa, ja näiden osalta määritettiin annokset, joilla ei ollut tätä vaikutusta, jolloin altistus oli 19- ja 10-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä). Vastaavaa vaikutusta ei havaittu muilla lajeilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, ei myöskään apinoilla, joille annettiin entekaviiria päivittäin 1 vuoden ajan annoksina, joiden aiheuttama altistus oli  $\geq 100$ -kertainen ihmisten altistukseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa entekaviiria annettiin eläimille enintään 4 viikon ajan, ei havaittu fertiiliteetin heikkenemiseen viittaavia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla korkeillakaan altistusannoksilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa todettiin kivesmuutoksia (siementiehyiden degeneraatiota) jyrksijöillä ja koirilla kun altistus oli  $\geq 26$ -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Apinoilla ei havaittu kivesmuutoksia vuoden kestäneessä tutkimuksessa.

Tiineille rotille ja kaniineille annettuna entekaviirilla ei havaittu olevan alkioon eikä emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia, kun altistus oli  $\geq 21$ -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla todettiin suurilla altistustasoilla emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), sikiön painon laskua, hännän ja nikamien epämuodostumia, luutumishäiriöitä (nikamissa, sternebrassa ja falangeissa) sekä ylimääräisiä lannenikamia ja kylkiluita. Kaniineilla todettiin suurilla altistustasoilla alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), luutumishäiriöitä (kieliluussa) ja 13. kylkiluun lisääntyntä esiintymistä. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa ei havaittu jälkeläisiin kohdistuneita haittavaikutuksia. Erillisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria annettiin tiineille imettäville rotille 10 mg/kg, havaittiin sekä sikiöiden altistumista entekaviirille että entekaviirin erittymistä maitoon. Nuorilla rotilla, joille annettiin entekaviiria syntymän jälkeisinä päivinä 4–80, todettiin kohtalaisesti heikentynyt akustinen säpsähdysvaste toipumisaikana (päivät 110–114 syntymän jälkeen) mutta ei antokauden aikana, silloin kun AUC-arvo oli  $\geq 92$  kertaa suurempi kuin mitä saavutetaan 0,5 mg:n annoksella ihmisellä tai vastaavalla pediatriisella annoksella. Altistusmarginaalin vuoksi tällä löydöksellä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Genotoksisuuteen viittaavia muutoksia ei havaittu Amesin mikrobiologisessa mutageenisuuskokeessa, nisäkässolujen geenimutaatiokokeessa eikä syyrianhamsterin alkiosoluilla tehdyssä

transformaatiokokeessa. Mikrotumatestin ja DNA:n korjautumistutkimuksen tulokset olivat myös negatiiviset. Entekaviirilla oli klastogeeninen vaikutus ihmisen lymfosyyttiviljelmissä pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliiniset pitoisuudet.

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset: Uroshiirten keuhkokasvaimet lisääntyivät, kun altistus oli  $\geq 4$ - ja  $\geq 2$ -kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä. Kasvainten kehittymistä edelsi pneumosyyttien proliferaatio keuhkoissa, mitä ei havaittu rotilla, koirilla eikä apinoilla. Tämä viittaa siihen, että hiirten keuhkokasvainten kehittymiseen vaikuttanut ratkaiseva tekijä oli todennäköisesti lajispesifinen. Muiden kasvainten lisääntymistä havaittiin vain suuren elinikäisen altistuksen yhteydessä, ja niitä olivat aivojen glioomat uros- ja naarasrotilla, maksan karsinoomat uroshiirillä, hyvänlaatuiset verisuonikasvaimet naarashiirillä ja maksan adenoomat ja karsinoomat naarasrotilla. Tarkkoja haitattomia pitoisuuksia ei kuitenkaan pystytty määrittämään. Näiden löydösten ennustearvoa ihmisten hoidossa ei tunneta. Kliiniset tiedot, ks. kohta 5.1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin:

Krospovidoni

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Tabletin päällys:

Titaanidioksidi

Hypromelloosi

Makrogoli 400

polysorbaatti 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin:

Krospovidoni

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni

Tabletin päällys:

Titaanidioksidi

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Punainen rautaoksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## 6.4 Säilytys

*Läpipainolevyt:*

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

*Tablettipurkit:*

Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi pakkaus sisältää joko

- 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia 3 läpipainolevyssä, joissa jokaisessa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina alumiinisissa (Alu/Alu) läpipainolevyissä, joissa on repäisykohta tai
- 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia 9 läpipainolevyssä, joissa jokaisessa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina alumiinisissa (Alu/Alu) läpipainolevyissä, joissa on repäisykohta.

Polyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleeninen turvakorkki, sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Jokaisessa pakkauksessa on yksi tablettipurkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

*Läpipainopakkaukset:* EU/1/06/343/003  
EU/1/06/343/006

*Lääkepurkit:* EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

*Läpipainopakkaukset:* EU/1/06/343/004  
EU/1/06/343/007

*Lääkepurkit:* EU/1/06/343/002

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. kesäkuuta.2006

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 26. kesäkuuta.2011

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baraclude 0,05 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 0,05 mg entekaviiria (monohydraattina).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

380 mg maltitolia/ml

1,5 mg metyylihydroksibentsoaattia/ml

0,18 mg propyylihydroksibentsoaattia/ml

0,3 mg natriumia/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Baraclude on tarkoitettu hepatiitti B -viruksen (HBV) aiheuttaman kroonisen infektion hoitoon (ks. kohta 5.1) aikuispotilailla, joilla on

- kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aktiiviseen tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Sekä kompensoidussa että dekompensoidussa maksasairaudessa tämä käyttöaihe perustuu kliinisiin tutkimustuloksiin potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen HBV-infektio. Lisätietoa liittyen potilaisiin, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

Baraclude on tarkoitettu myös kroonisen HBV-infektion hoitoon 2 – < 18-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja keskivaikeaan tai vaikeaan tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia. Lisätietoa liittyen hoidon aloittamispäätökseen pediatrialle potilaille, katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Mittalusikka tulisi huuhdella vedellä jokaisen päiväannoksen ottamisen jälkeen.

### Annostus

*Kompensoitu maksasairaus*

*Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja:* suositeltu annos aikuisille on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

*Potilaat, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut* (lamivudiinihoidon aikana on havaittu viremiaan viittaavia merkkejä tai on todettu lamivudiiniresistenssille tunnusomaisia mutaatioita [LVDr-mutaatiot]) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1): suositeltu annos on 1 mg kerran vuorokaudessa. Lääke tulee ottaa tyhjään mahaan (yli 2 tuntia ennen ateriaa tai yli 2 tuntia aterian jälkeen) (ks. kohdat 5.2). Jos potilaalla on LVDr-mutaatioita, on harkittava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä (ks. kohta 4.4).

#### *Dekompensoitu maksasairaus*

Suositusannos aikuispotilaille on 1 mg kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan. Annos on otettava vähintään 2 tuntia ennen ateriaa ja aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Potilaat, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

#### *Hoidon kesto*

Hoidon optimaalista kestoja ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisten aikuispotilaiden hoitoa on jatkettava vähintään 12 kuukautta sen jälkeen, kun on saavutettu HBe-serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBV-DNA:n häviäminen sekä HBe-vasta-aineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää (ks. kohta 4.4).
- HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla hoitoa on jatkettava ainakin HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Jos hoitoa jatketaan pitempään kuin 2 vuotta, suositellaan hoidon säännöllistä uudelleenarviointia, jotta voidaan varmistua siitä, että valittu hoito on edelleen potilaalle sopiva.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi, ei suositella hoidon lopettamista.

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisen potilaan hoitopäätöksen on perustuttava kunkin potilaan tarpeiden huolelliseen arvioon, voimassa oleviin pediatrien potilaiden hoito-ohjeistoihin sekä lähtötilanteen histologisiin tietoihin. Hyötyjä, joita jatkettussa hoidossa saavutetaan pitkäkestoisella virologisella vähenemisellä, on punnittava vasten pitkäaikaishoidon riskejä, joita ovat muun muassa resistentin hepatiitti B -viruksen kehittyminen.

Ennen kuin hoito aloitetaan, seerumin alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) on oltava yhtämittaisesti koholla vähintään 6 kuukautta pediatrisella potilaalla, jolla on kompensoitu maksasairaus HBeAg-positiivisen kroonisen hepatiitti B:n vuoksi, ja vähintään 12 kuukautta potilaalla, jonka sairaus on HBeAg-negatiivinen.

Seuraavassa taulukossa on kerran vuorokaudessa otettavat suositusannokset vähintään 10-kiloiselle pediatriselle potilaalle. Annoksen voi antaa potilaalle joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Jos potilas painaa alle 32,6 kg, on käytettävä oraaliliuosta. Jos pediatrinen potilas painaa vähintään 32,6 kg, on annettava joko 10 ml (0,5 mg) oraaliliuosta tai yksi 0,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

<b>Annostus 2 – &lt; 18-vuotiaille pediatrisille potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja</b>	
<b>Paino<sup>a</sup></b>	<b>Oraaliliuoksen suositusannos kerran vuorokaudessa<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
Vähintään 32,6 kg	10,0 ml

a Paino pyöristetään lähimpään 0,1 kg:aan

b Jos lapsi painaa vähintään 32,6 kg, annos on 10,0 ml (0,5 mg) oraaliliuosta tai yksi 0,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

#### *Pediatrisen potilaan hoidon kesto*

Hoidon ihanteellista kestoja ei tiedetä. Voimassa olevien pediatristen potilaiden hoito-ohjeistojen mukaan hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- Hoitoa on annettava HBeAg-positiiviselle pediatriselle potilaalle vähintään 12 kuukautta sen jälkeen, kun HBV-DNA ei ole enää mitattavissa ja on saavutettu HBeAg-serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBe-vasta-aineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Seerumin ALAT- ja HBV-DNA-pitoisuuksia on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Hoitoa on annettava HBeAg-negatiiviselle pediatriselle potilaalle HBs-serokonversioon asti tai kunnes on näyttöä hoitotehon häviämisestä.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilaiden farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

*Iäkkäät potilaat:* annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Annos on sovitettava potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. annossuositus munuaisten vajaatoiminnassa ja kohta 5.2).

*Sukupuoli ja etninen tausta:* annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen eikä etnisen taustan perusteella.

*Munuaisten vajaatoiminta:* entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämistä seuraavan taulukon mukaisesti suositellaan, jos kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, myös potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD). Päivittäisen annoksen pienentämistä suositellaan Baraclude-oraaliliuoksen avulla alla olevan taulukon mukaisesti. Vaihtoehtoisesti, jos oraaliliuosta ei ole saatavilla, annoksen pienentäminen voidaan toteuttaa annosväliä harventamalla alla olevan taulukon mukaisesti. Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Baraclude-annostus	
	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut tai dekompensoitu maksasairaus
≥ 50	0,5 mg kerran vuorokaudessa	1 mg kerran vuorokaudessa
30–49	0,25 mg kerran vuorokaudessa TAI 0,5 mg joka 48. tunti	0,5 mg kerran vuorokaudessa
10–29	0,15 mg kerran vuorokaudessa TAI 0,5 mg joka 72. tunti	0,3 mg kerran vuorokaudessa TAI 0,5 mg joka 48. tunti
< 10 Hemodialyysi tai CAPD**	0,05 mg kerran vuorokaudessa TAI 0,5 mg joka 5.–7. vuorokausi	0,1 mg kerran vuorokaudessa TAI 0,5 mg joka 72. tunti

\*\* hemodialyysipäivinä entekaviiri annetaan hemodialyysin jälkeen.

*Maksan vajaatoiminta:* annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

#### Antotapa

Baraclude otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*Munuaisten vajaatoiminta:* annoksen pienentämistä suositellaan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

*Hepatiitin pahenemisvaiheet:* kroonisen B-hepatiitin spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä, ja niille on tyypillistä ohimenevä seerumin ALAT-arvon nousu. Joillakin potilailla seerumin ALAT-arvo saattaa suurentua viruslääkityksen aloittamisen jälkeen, kun seerumin HBV-DNA-pitoisuus pienenee (ks. kohta 4.8). Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla hoidonaikaiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat 4–5 viikon (mediaani) kuluttua. Jos potilaalla on kompensoitu maksasairaus, tällaiseen seerumin ALAT-arvon nousuun ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuden suurenemista eikä maksan dekompensoitua. Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, maksan dekompensoitua vaara saattaa suurentua hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Hepatiitin akuuttia pahenemista on todettu myös B-hepatiittilääkityksen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoidonjälkeisiin pahenemisvaiheisiin liittyy yleensä HBV-DNA-pitoisuuden suureneminen, ja ne näyttävät useimmiten korjautuvan itsestään. Vaikeakin pahenemista ja myös kuolemantapauksia on kuitenkin raportoitu.

Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, hoidonjälkeiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat keskimäärin 23–24 viikon kuluttua (mediaani), ja suurin osa todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa on seurattava toistuvasti sekä kliinisten tutkimusten että laboratoriokokeiden avulla vähintään 6 kuukauden ajan B-hepatiitin lääkehoidon päättymisen jälkeen. B-hepatiittilääkitys voidaan mahdollisesti aloittaa uudelleen tarvittaessa.

*Dekompensoitu maksasairaus:* vakavia maksaan kohdistuneita haittatapahtumia (syy-yhteydestä riippumatta) on esiintynyt enemmän potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, erityisesti potilailla, joilla on Child–Pugh-asteikon luokan C sairaus, kuin potilailla, joilla on kompensoitu maksan toiminta. Lisäksi dekompensoitua maksasairautta sairastavilla voi olla suurentunut maitohappoasidoosin ja erityisten munuaisiin kohdistuvien haittatapahtumien, kuten hepatorenaalisen oireyhtymän, vaara. Siksi tällaisten potilaiden kliinisiä ja laboratorioparametrejä on seurattava tarkoin (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1).

*Maitohappoasidoosi ja vaikea hepatomegalia, johon liittyy rasvamaksa:* nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia (ilman hypoksemiaa), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, ja se on liittynyt yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Koska entekaviiri on nukleosidianalogi, tätä vaaraa ei voida sulkea pois. Hoito nukleosidianalogeilla on lopetettava, jos aminotransferaasiarvot nousevat nopeasti tai havaitaan etenevää hepatomegaliaa tai metabolista asidoosia/maitohappoasidoosia, jonka syytä ei tunneta. Hyvänlaatuiset ruoansulatuselimistön oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, voivat viitata maitohappoasidoosin kehittymiseen. Vaikeat tapaukset, joista osa johti kuolemaan, liittyivät haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan tai rasvamaksaan, munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin suuriin laktaattipitoisuuksiin. Varovaisuutta on syytä noudattaa aina, kun

nukleosidianalogeja määrätään potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita maksasairauden tunnettuja riskitekijöitä. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Jotta hoitovasteesta johtuva aminotransferaasiarvojen nousu voitaisiin erottaa mahdollisista maitohappoasidoosiin liittyvistä kohonneista arvoista, on varmistettava, että ALAT-arvon muutokseen liittyy samanaikaisesti kroonisen B-hepatiitin muiden laboratorioarvojen paraneminen.

*Resistenssi ja erityiset varotoimet potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut:* mutaatiot lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita koodaavassa HBV-polymeraasissa voivat johtaa sekundaarisiin substituutioihin, kuten entekaviiri-resistenssiin (ETVr) liittyviin substituutioihin. Osalla niistä potilaista, joilla lamivudiinihoito epäonnistui, oli ETVr-substituutioita kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 jo ennen entekaviirihoitoa alkamista. Potilailla, joilla on lamivudiini-resistentti HBV, on suurempi riski kehittää myöhemmin resistenssi entekaviirille kuin potilailla, joilla ei ole lamivudiini-resistenssiä. Tutkimuksissa, joissa lamivudiinihoito oli epäonnistunut potilailla, kumulatiivinen todennäköisyys genotyyppisen entekaviiri-resistenssin ilmaantumiseen oli 1 vuoden hoidon jälkeen 6 %, 2 vuoden hoidon jälkeen 15 %, 3 vuoden hoidon jälkeen 36 %, 4 vuoden hoidon jälkeen 47 % ja 5 vuoden hoidon jälkeen 51 %. Virologista vastetta tulee säännöllisesti seurata potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut ja soveltuva resistenssimääritys tulee tehdä. Niille potilaille, joiden virologinen vaste 24 viikon entekaviirihoitoa jälkeen ei ole paras mahdollinen, tulee harkita hoidon muuttamista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Kun hoito aloitetaan potilaalle, jolla on aiemmin tutkitusti ollut lamivudiini-resistentti HBV, on suositettava entekaviiriin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviiriin käyttöä.

Aiemmin todettuun lamivudiini-resistenttiin HBV:hen liittyy kohonnut entekaviiri-resistenssin riski riippumatta maksasairauden vaikeustasosta; dekompensoidusta maksasairaudesta kärsivillä potilailla virologiseen vasteeseen voi liittyä vakavia kliinisiä komplikaatioita maksasairauteen liittyen. Siksi potilailla, joilla on sekä dekompensoitu maksasairaus että lamivudiini-resistentti HBV, on suositettava entekaviiriin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviiriin käyttöä.

*Pediatriiset potilaat:* Virologinen vaste (HBV-DNA < 50 IU/ml) on ollut heikompi niillä pediatriisilla potilailla, joilla HBV-DNA oli lähtötilanteessa  $\geq 8,0 \log_{10}$  IU/ml (ks. kohta 5.1). Entekaviiriä tulee käyttää näille potilaille vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa lapselle koituvan mahdollisen riskin (esim. resistenssi). Koska jotkut pediatriiset potilaat saattavat tarvita kroonisen aktiivisen hepatiitti B:n vuoksi hoitoa pitkään tai jopa koko loppuään, on arvioitava entekaviiriin vaikutusta tuleviin hoitovaihtoehtoihin.

*Maksansiirtopotilaat:* siklosporiinia tai takrolimuusia saavien maksansiirtopotilaiden munuaisten toiminta on selvitettävä huolellisesti ennen entekaviirihoitoa aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

*Samanaikainen C- tai D-hepatiitti:* entekaviiriin tehosta ei ole kokemuksia niiden potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C tai D -virusinfektio.

*Samanaikainen ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV)/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saa samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa:* entekaviiriä ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät samanaikaisesti saa tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-resistenssin kehittymistä on havaittu, kun entekaviiriä käytettiin kroonisen B-hepatiitin hoitoon HIV-potilaille, jotka eivät saaneet HAART-hoitoa (highly active antiretroviral therapy) (ks. kohta 5.1). Siksi entekaviiriä ei tule käyttää potilaille, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa HAART-hoitoa. Entekaviiriä ei ole tutkittu HIV-infektion hoidossa eikä sitä suositella käytettävän siinä käyttöaiheessa.

*Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa:* entekaviiriä on tutkittu 68 potilaalla, joilla oli samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka saivat

lamivudiinia sisältävää HAART-hoitoa (ks. kohta 5.1). Entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia HbeAg-negatiivisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio. Rajoitettua käyttökokemusta on potilailla, joilla on HIV-infektio ja alhainen CD4-solujen määrä (< 200 solua/mm<sup>3</sup>) (ks. kohta 5.1).

*Yleistä:* potilaille on selitettävä, ettei entekaviirihoidon ole osoitettu vähentävän hepatiitti B -viruksen tartuntavaaraa, ja siksi asianmukaisia varotoimenpiteitä on edelleen noudatettava.

*Maltitoli:* Baraclude-oraaliliuos sisältää maltitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Baraclude-tabletit eivät sisällä maltitolia, joten potilaat, joilla on fruktoosi-intoleranssi, voivat käyttää niitä.

*Parahydroksibentsoaatit:* Baraclude-oraaliliuos sisältää säilytysaineina metyylihydroksibentsoaattia ja propyylihydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

*Natrium:* Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 0,015 mmol (eli 0,3 mg) natriumia.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Koska entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), munuaisten toimintaa heikentävien tai aktiivisesta tubulussekreetiosta kilpailevien muiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa jommankumman valmisteen pitoisuutta seerumissa. Entekaviirin ja muiden munuaisten kautta erittyvien tai munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden yhteiskäytön vaikutuksia ei ole tutkittu lamivudiinia, adefoviiridipivoksiilia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia lukuun ottamatta. Mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumista on seurattava tarkoin, jos entekaviiria annetaan samanaikaisesti tällaisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun entekaviiria annettiin yhtäaikaan lamivudiinin, adefoviirin tai tenofoviirin kanssa.

Entekaviiri ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien substraatti, induktori eikä estäjä (ks. kohta 5.2). CYP450-välitteiset yhteisvaikutukset ovat siis epätodennäköisiä entekaviiria käytettäessä.

##### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

*Hedelmällisessä iässä olevat naiset:* koska mahdollisia kehittyvään sikiöön kohdistuvia riskejä ei tunneta, hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

*Raskaus:* ei ole olemassa tarkkoja tietoja entekaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurina annoksina käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Baraclude-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Entekaviirin mahdollista vaikutusta HBV:n tarttumiseen äidistä vastasyntyneeseen ei ole tutkittu. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on siis ryhdyttävä vastasyntyneen suojelemiseksi HBV-tartunnalta.

*Imetys:* ei tiedetä, erittykö entekaviiri ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet entekaviirin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Baraclude-hoidon ajaksi.

*Hedelmällisyys:* toksikologiset eläinkokeet entekaviirilla eivät ole osoittaneet hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus, uupumus ja uneliaisuus ovat Baraclude-hoidon yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on kompensoitu maksasairaus, yleisimmät haittavaikutukset, joilla oli vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon kun kaikki vaikeusasteet otettiin huomioon, olivat päänsärky (9 %), väsymys (6 %), huimaus (4 %) ja pahoinvointi (3 %). Hepatiitin pahenemista entekaviirihoiton aikana ja hoidon päättymisen jälkeen on myös raportoitu (ks. kohta 4.4 ja

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

### b. Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi perustuu markkinoille tuonnin jälkeiseen seurantaan ja neljään kliiniseen tutkimukseen, joissa 1 720:lle kroonista B-hepatiittia ja kompensoitua maksasairautta sairastavalle potilaalle annettiin kaksoissokkoperiaatetta noudattaen entekaviiria (n = 862) tai lamivudiinia (n = 858) enintään 107 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili, mukaan lukien laboratorioarvoissa havaitut poikkeavuudet, olivat vertailukelpoiset entekaviirille 0,5 mg/vrk (679 HBeAg-positiivista tai -negatiivista potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja ja hoidon keston mediaani oli 53 viikkoa), entekaviirille 1 mg/vrk (183 potilasta, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja hoidon keston mediaani oli 69 viikkoa) ja lamivudiinille.

Haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	harvinainen: anafylaktoidinen reaktio
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	yleinen: unettomuus
<i>Hermosto:</i>	yleinen: päänsärky, huimaus, uneliaisuus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleinen: oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleinen: transaminaasin lisääntyminen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	melko harvinainen: ihottuma, alopesia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleinen: väsymys

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, ja ne liittyivät usein maksan dekompensoitumiseen, muuhun vakavaan lääketieteelliseen tilaan tai lääkealtistumiselle (ks. kohta 4.4).

Yli 48 viikkoa jatkunut hoito: uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tullut esiin, kun entekaviirihoitoa jatkettiin 96 viikon (mediaani) ajan.

### c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laboratorioarvojen muutokset: Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 5 prosentilla potilaista ALAT-arvo nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, ja < 1 prosentilla ALAT-arvo nousi > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna sekä kokonaisbilirubiini > 2-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna että > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Albumiiniarvo < 25 g/l esiintyi < 1 prosentilla potilaista, amylaasiarvo nousi > 3-kertaiseksi

lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla potilaista, lipaasiarvo nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 11 prosentilla potilaista ja trombosyytit olivat < 50,000/mm<sup>3</sup> < 1 prosentilla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut, 4 prosentilla ALAT nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja alle 1-prosentilla ALAT nousi > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja kokonaisbilirubiini > 2-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Amylaasiarvo oli > 3-kertainen lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla, lipaasiarvo oli > 3-kertainen lähtöarvoon verrattuna 18 prosentilla ja trombosyyttiä < 50 000/mm<sup>3</sup> alle 1 prosentilla potilaista.

Pahenemisvaiheet hoidon aikana: tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista ja 4 prosentilla lamivudiinia saaneista. Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista ja 11 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista. Entekaviiria saaneiden potilaiden hoidonaikainen ALAT-arvon nousu ilmaantui 4–5 viikon (mediaani) kuluessa, korjautui yleensä itsestään hoitoa jatkettaessa ja suurimmassa osassa tapauksista siihen liittyi virusmäärän pieneneminen  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  joko ennen ALAT-nousua tai sen aikana. Maksan toimintaa tulisi seurata säännöllisesti hoidon aikana.

Pahenemisvaiheet hoidon päättymisen jälkeen: hepatiitin akuutteja pahenemisvaihteita on raportoitu hepatiitti B -viruslääkityksen, myös entekaviirihoitoon (ks. kohta 4.4), lopettamisen jälkeen. Tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 6 prosentilla entekaviiria saaneista ja 10 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa kohonneita ALAT-arvoja (> 10 x normaalialueen yläraja ja > 2 x vertailuarvo [alhaisin lähtöarvo tai viimeinen mittaushoidon päättyessä]). Entekaviiria saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvon nousu ilmaantui 23–24 viikon (mediaani) kuluttua, ja 86 % (24/28) ALAT-nousuista todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla. Tutkimuksissa, joihin osallistuneiden potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joissa vain pieni osa potilaista oli mukana seurannassa, kohonneita ALAT-arvoja todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa 11 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään lamivudiinia saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa entekaviirihoito lopetettiin, jos potilaat saavuttivat etukäteen määritellyn hoitovasteen. Hoidonjälkeiset ALAT-nousut saattavat lisääntyä, jos hoito lopetetaan hoitovasteesta riippumatta.

#### *d. Pediatriiset potilaat*

Entekaviirin turvallisuus 2 – < 18-vuotiaille pediatriisille potilaille perustuu kahteen kroonista HBV-infektiota koskevaan kliiniseen tutkimukseen: toinen on vaiheen 2 farmakokineettinen tutkimus (tutkimus 028) ja toinen vaiheen 3 tutkimus (tutkimus 189). Tutkimuksista saadaan kokemusta mediaanikestoltaan 99 viikon entekaviirihoitosta 195 HBeAg-positiiviselle potilaalle, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja. Entekaviirilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat olleet yhdenmukaisia kliinisissä entekaviiritutkimuksissa aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa (katso a. Yhteenvedo turvallisuusprofiilista ja kohta 5.1) lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta pediatriisilla potilailla:

- hyvin yleiset haittavaikutukset: neutropenia.

#### *e. Muut erityisryhmät*

Kokemus valmisteen käytöstä dekompensoidun maksasairauden hoidossa: Entekaviirin turvallisuutta dekompensoidun maksasairauden hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, avoimessa vertailututkimuksessa (tutkimus 048), jossa 102 potilasta sai entekaviiria 1 mg/vrk ja 89 potilasta sai adefoviiridipivoksiilia 10 mg/vrk.

Alakohdan b *Haittavaikutustaulukossa* lueteltujen haittavaikutusten lisäksi ilmeni yksi uusi haittavaikutus: entekaviirilla hoidetuilla potilailla veren bikarbonaattipitoisuus pieneni 2 %



viikon 48 loppuun mennessä. Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli 23 % (23/102). Kuolinsyyt liittyivät yleensä maksaan, mikä on tässä potilasryhmässä odotettavaa. Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli 12 % (12/102). Vakavat haittatapahtumat liittyivät yleensä maksaan, ja niiden kumulatiivinen esiintymistiheys tutkimuksen aikana oli 69 %. Suuri Child–Pugh-pistemäärä lähtötilanteessa suurensi vakavien haittatapahtumien kehitymisvaaraa (ks. kohta 4.4).

Poikkeavat laboratorioarvot: Viikolla 48 yhdelläkään entekaviirilla hoidetulla potilaalla, jolla oli dekompensoitu maksasairaus, ei ollut ALAT-arvo suurentunut sekä  $> 10$  x normaaliarvon yläraja että  $> 2$  x lähtöarvo. Yhdellä prosentilla potilaista ALAT-arvo oli suurentunut  $> 2$  x lähtöarvo ja kokonaisbilirubiiniarvo  $> 2$  x normaaliarvon yläraja ja  $> 2$  x lähtöarvo. Albumiiniarvo oli 30 prosentilla potilaista  $< 2,5$  g/dl; lipaasipitoisuus oli 10 prosentilla potilaista  $> 3$  x lähtöarvo, ja trombosyyttiarvo oli 20 prosentilla potilaista  $< 50\,000$  /mm<sup>3</sup>.

Samanaikainen HIV-infektio: kokemukset rajallisesta määrästä potilaita, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-kolmoishoitoa (highly active antiretroviral therapy), osoittivat, että entekaviirin turvallisuusprofiili oli tässä ryhmässä samanlainen kuin potilailla, joilla oli pelkkä HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli/ikä: entekaviirin turvallisuusprofiilissa ei havaittu selvää eroa sukupuolten (kliinisissä tutkimuksissa  $\approx 25$  % naisia) eikä eri ikäryhmien ( $\approx 5$  % potilaista  $> 65$ -vuotiaita) välillä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Potilailla raportoiduista entekaviirin yliannostustapauksista on vähän tietoja. Odottamattomia haittavaikutuksia ei esiintynyt terveillä tutkimushenkilöillä, joille annettiin entekaviiria enintään 20 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan ja kerta-annoksina enintään 40 mg. Yliannostustapauksissa on seurattava mahdollisia toksisuuteen viittaavia merkkejä ja aloitettava tavanomaiset tukihoidotoimenpiteet tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF10

**Vaikutusmekanismi:** entekaviiri, guanosiinikarboximidin analogi, jonka vaikutus kohdistuu HBV-polymeraasiin, fosforyloituu tehokkaasti aktiiviseksi trifosfaatiksi (TP), jonka puoliintumisaika solun sisällä on 15 tuntia. Kilpailemalla luonnollisen substraatin, deoksiguanosiinitrifosfaatin, kanssa entekaviiritrifosfaatti estää toiminnallisesti viruspolymeraasin kolmea toimintaa:

1) HBV-polymeraasin aktivoitumisen, 2) negatiivisen DNA-säikeen käänteiskopioinnin pregenomisesta lähetti-RNA:sta ja 3) positiivisen HBV-DNA-säikeen synteessin. Entekaviiritrifosfaatin  $K_i$  HBV:n DNA-polymeraasille on  $0,0012 \mu\text{M}$ . Entekaviiritrifosfaatti on solun DNA-polymeraasien  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\delta$  heikko estäjä, ja  $K_i$ -arvot sijoittuvat alueelle  $18\text{--}40 \mu\text{M}$ . Suurilla entekaviiripitoisuuksilla ei ollut myöskään merkittäviä haitallisia vaikutuksia  $\gamma$ -polymeraasiin eikä mitokondrioiden DNA-synteesiin HepG2-soluissa ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Antiviraalinen teho:** entekaviiri esti HBV:n DNA-synteesiä (50 %:n väheneminen,  $EC_{50}$ )  $0,004 \mu\text{M}$ :n pitoisuuksina villin tyypin HBV:lla transfektoiduissa ihmisen HepG2-soluissa. Entekaviirin

EC<sub>50</sub>-arvon mediaani LVDr-HBV:ta vastaan (rtL180M ja rtM204V) oli 0,026 µM (0,010–0,059 µM). Rekombinantit virukset, jotka koodaavat adefoviirille resistenttejä substituutioita kohdassa rtN236T tai rtA181V, pysyvät täysin herkkinä entekaviirille.

Tutkittaessa useita laboratorio- ja kliinisiä HIV-isolaatteja eri soluissa ja erilaisissa tutkimusolosuhteissa saatiin entekaviirin inhibitorisen tehon EC<sub>50</sub>-arvoksi pitoisuus välillä 0,026–> 10 µM; alempia EC<sub>50</sub>-arvoja havaittiin, kun tutkimuksessa käytettiin pienempää virusmäärää. Soluviljelmissä entekaviiri selekoi M184I-substituution mikromolaarisina pitoisuuksina vahvistaen näin inhibitorisen paineen korkeilla entekaviiripitoisuuksilla. HIV-variantit, joissa esiintyi M184V-substituutio, menettivät herkkyytään entekaviirille (ks. kohta 4.4).

HB-viruksella tehdyssä yhdistelmäkokeessa soluviljelmissä abakaviiri, didanosini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja tsidovudiini eivät estäneet entekaviirin HB-virukseen kohdistuvia vaikutuksia erisuuruisia pitoisuuksia tutkittaessa. HI-viruksella tehdyissä antiviraalisissa tutkimuksissa entekaviiri mikromolaarisina pitoisuuksina ei estänyt näiden kuuden NRTI-valmisteen eikä emtrisitabiinin HI-virukseen kohdistuvia vaikutuksia.

**Resistenssi soluviljelmässä:** niiden LVDr-virusten, joiden käänteiskopioijaentsyymissä on rtM204V- ja rtL180M-substituutioita, herkkyys entekaviirille on 8 kertaa heikompi kuin villin tyypin HB-virusten. Jos näiden lisäksi esiintyy ETVr-aminohappomuutoksia kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250, entekaviiriherkkyys heikkenee soluviljelmässä. Kliinisissä isolaateissa havaitut substituutiot (rtT184A, C, F, G, I, L, M tai S; rtS202 C, G tai I; ja/tai rtM250I, L tai V) aiheuttavat lisäksi 16–741 kertaa heikomman entekaviiriherkkyyden villin tyypin viruksen herkkyyteen verrattuna. Niissä lamivudiiniresistenteissä kannoissa, joissa oli rtL180M- ja rtM204V-substituutioita yhdessä rtA181C-aminohapposubstituution kanssa, fenotyypin herkkyys entekaviirille oli 16–122-kertaisesti heikentynyt. Pelkästään kohdissa rtT184, rtS202 ja rtM250 todetuilla ETVr-substituutioilla on vain heikko vaikutus entekaviiriherkkyyteen eikä niitä ole havaittu LVDr-substituutioiden puuttuessa yli 1 000 sekvensoidussa potilasnäytteessä. Resistenssin välittymisen aiheuttaa estäjien heikentynyt sitoutuminen HBV:n käänteiskopioijaentsyymiin ja resistentti HBV osoittaa alentunutta replikaatiokykyä soluviljelmässä.

**Kliiniset kokemukset:** hyöty on osoitettu histologisen, virologisen, biokemiallisen ja serologisen vasteen perusteella 48 hoitoviikon jälkeen kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty aktiivista vertailuvalmistetta. Tutkimuksissa oli mukana 1633 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio, merkkejä viruksen replikaatiosta ja kompensoitu maksasairaus. Entekaviirin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu myös kliinisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria verrattiin toiseen vaikuttavaan aineeseen 191 potilaalla, joilla oli dekompensoidun maksasairauden lisäksi hepatiitti B -infektio. Entekaviiria on tutkittu myös toisessa kliinisessä tutkimuksessa 68 potilaalla, joilla oli sekä HIV että HBV.

Kompensoitua maksasairautta koskeneissa tutkimuksissa histologisen vasteen kriteerinä oli Knodellin nekroinflammatorisen indeksin pieneneminen  $\geq 2$  pisteellä lähtöarvosta ilman Knodellin fibroosi-indeksin heikkenemistä. Potilailla, joilla Knodellin fibroosi-indeksin lähtöarvo oli 4 (kirroosi), vaste oli vertailukelpoinen kaikkiin vastemittareihin perustuvan kokonaisvasteen osalta (kaikilla potilailla oli kompensoitu maksasairaus). Hoidon alussa määritettyihin Knodellin nekroinflammatorisen indeksin korkeisiin arvoihin (> 10) liittyi selvempi histologinen paraneminen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja. HBeAg-positiiviset potilaat, jotka eivät olleet saaneet nukleosidihoitoa aikaisemmin ja joilla ALAT-arvo oli vähintään kaksinkertainen normaaliarvon ylärajasta ja HBV-DNA:n määrä oli  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopiota/ml hoidon alussa, saivat virologisen vasteen useammin (HBV-DNA < 400 kopiota/ml, hoitoviikko 48). Enemmistöllä potilaista havaittiin histologisia ja virologisia vasteita hoidolle lähtötilanteesta huolimatta.

*Kompensoitu maksasairaus potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja:*

Taulukossa on esitetty 48 viikon tulokset satunnaistetuista kaksoissokkotutkimuksista, joissa entekaviiria (ETV) verrattiin lamivudiiniin (LVD) HBeAg-positiivisten (022) ja HBeAg-negatiivisten (027) potilaiden hoidossa.

	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa			
	HBeAg-positiiviset (tutkimus 022)		HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027)	
	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologinen paraneminen <sup>b</sup>	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313
Virusmäärän pieneneminen (log <sub>10</sub> kopiota/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) <sup>c</sup>	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg-serokonversio	21 %	18 %		

\*p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

<sup>a</sup> potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflamatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

<sup>b</sup> primaarinen tulosmuuttuja

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

Kompensoitua maksasairautta sairastavat, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut:

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana HBeAg-positiivisia potilaita, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut (026), ja 85 prosentilla potilaista oli lähtötilanteessa LVDr-mutaatioita. Potilaat, jotka saivat lamivudiinihoitoa tutkimukseen otettaessa, joko siirtyivät entekaviiriin (1 mg kerran vuorokaudessa) ilman lääkkeetöntä (washout) tai päällekkäisen lääkityksen jaksoa (n = 141) tai jatkoivat lamivudiinihoitoa annostuksella 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Taulukossa ovat tulokset viikolla 48.

	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut	
	HBeAg-positiivisia (tutkimus 026)	
	ETV 1,0 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologinen paraneminen <sup>b</sup>	55 %*	28 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	34 %*	16 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	11 %	26 %
n	141	145
Virusmäärän pieneneminen (log <sub>10</sub> kopiota/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) <sup>c</sup>	19 %*	1 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	61 %*	15 %
HBeAg-serokonversio	8 %	3 %

\*p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

<sup>a</sup> potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflamatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

<sup>b</sup> primaarinen tulosmuuttuja

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

Tulokset, kun hoito on jatkunut yli 48 viikkoa:

Hoito lopetettiin, kun etukäteen määritetyt vastekriteerit saavutettiin joko 48 viikon kuluttua tai toisen hoitovuoden aikana. Vastekriteerit olivat HBV:n virologinen väheneminen (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml)

bDNA-menetelmällä) ja HBeAg:n häviäminen (HBeAg-positiivisilta potilailta) tai ALAT < 1,25-kertainen normaalialueen ylärajaan verrattuna (HBeAg-negatiivisilla potilailla). Kun hoitovaste oli todettu, potilaita seurattiin vielä 24 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Potilaat, jotka täyttivät virologiset mutta eivät serologisia tai biokemiallisia vastekriteerejä, jatkoivat sokkoutettua hoitoa. Ellei virologista hoitovastetta todettu, potilaalle tarjottiin vaihtoehtoista hoitoa.

*Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa:*

HBeAg-positiiviset (tutkimus 022): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 354) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 80 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 87 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 31 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (5 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Lamivudiinin (n = 355) kumulatiivinen hoitovaste oli 39 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 79 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 26 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (3 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Hoidon päättyessä ryhmässä, joka jatkoi hoitoa yli 52 viikon ajan (mediaani 96 viikkoa), 81 prosentilla 243:sta entekaviiria saaneesta potilaasta ja 39 prosentilla 164:stä lamivudiinia saaneesta potilaasta PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja ALAT-arvo oli normalisoitunut ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) 79 prosentilla entekaviiria saaneista ja 68 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista.

HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 325) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 94 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 89 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (n = 313) kumulatiivinen vaste oli 77 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 84 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Entekaviiria saaneista potilaista 26 ja lamivudiinia saaneista 28 jatkoi hoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), ja näistä entekaviiria saaneista 96 prosentilla ja lamivudiinia saaneista 64 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml hoidon päättyessä. ALAT-arvo oli normalisoitunut ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) 27 prosentilla entekaviiria saaneista ja 21 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista hoidon päättyessä.

Niillä potilailla, joilla tutkimussuunnitelman mukaiset vastekriteerit täyttyivät, hoitovaste säilyi koko 24 viikkoa kestäneen hoidonjälkeisen seurannan ajan entekaviiria saaneista 75 prosentilla (83/111) ja lamivudiinia saaneista 73 prosentilla (68/93) tutkimuksessa 022 ja entekaviiria saaneista 46 prosentilla (131/286) ja lamivudiinia saaneista 31 prosentilla (79/253) tutkimuksessa 027. Hoidon jälkeisen 48 viikon seurannan aikana vaste hävisi merkittäväällä osalla HBeAg-negatiivisista potilaista.

Maksabiopsian tulokset: 57 pivotaalitutkimuksien potilaista, joilla ei ollut aikaisempaa nukleosidihoitoa, tutkimuksesta 022 (HBeAg-positiiviset) ja tutkimuksesta 027 (HBeAg-negatiiviset), osallistui pitkääikäiseen jatkotutkimukseen ja heiltä arvioitiin pitkäaikaiset maksan histologiset tulokset. Entekaviirin annos oli 0,5 mg vuorokaudessa pivotaalitutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 85 viikkoa) ja 1 mg vuorokaudessa jatkotutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 177 viikkoa), jatkotutkimuksen potilaista 51 sai alussa myös lamivudiinia (mediaanikesto 29 viikkoa). Näistä potilaista 55/57 (96 %:lla) oli histologinen paraneminen, kuten aikaisemmin määritettiin (ks. edellä), 50/57 (88 %:lla) oli  $\geq 1$  pisteen huononeminen Ishakin fibroosi-indeksissä. Niillä potilailla, joilla Ishakin fibroosi-indeksin lähtötaso oli  $\geq 2$ , 25/43 (58 %:lla) oli  $\geq 2$  pisteen huonontuminen. Kaikilla (10/10) potilailla, joilla oli alkutilanteessa pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishakin fibroosi-indeksi 4, 5 tai 6) oli  $\geq 1$  pisteen huonontuminen (huonontumisen mediaani 1,5 pistettä lähtöarvosta). Pitkäikäisen biopsian hetkellä kaikilla potilailla HBV-DNA oli < 300 kopiota/ml ja 49/57 (86 %:lla) seerumin ALAT-arvo oli  $\leq 1$  kertaa ULN. Kaikilla 57 potilaalla HBsAg pysyi positiivisena.

#### *Kun aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut:*

HBeAg-positiiviset (tutkimus 026): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoitolla (n = 141) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 30 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 85 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, ja 17 prosentilla potilaista todettiin HBeAg-serokonversio. Niistä 77 potilaasta, jotka jatkoivat entekaviirihoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), 40 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja 81 prosentilla ALAT-arvo oli normalisoitunut ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ) hoidon päättyessä.

#### *Ikä/sukupuoli:*

Entekaviirin teho ei riipu sukupuolesta tai iästä ( $\approx 25$  % kliinisten tutkimusten potilaista naisia ja  $\approx 5$  % potilaista > 65-vuotiaita).

#### *Pitkäaikainen seurantatutkimus*

Tutkimus 080 oli satunnaistettu, havainnoiva, avoin vaiheen 4 tutkimus, jossa arvioitiin entekaviirihoiton (ETV, n = 6 216) tai muun HBV:n hoitoon käytetyn nukleosidi(happo)-standardihoidon (muu kuin ETV) (n = 6 162) pitkäaikaisriskejä enintään 10 vuoden ajan potilailla, joilla oli krooninen HBV (CHB) -infektio. Tutkimuksessa arvioitujen pääasialliset kliiniset lopputulostapahtumat olivat pahanlaatuiset kasvaimet kokonaisuudessaan (yhdistetty tapahtuma maksasolukarsinooma ja muut kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuiset kasvaimet), maksaan liittyvän HBV-sairauden eteneminen, muun kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuiset kasvaimet, maksasolukarsinooma ja kuolemat, mukaan lukien maksaan liittyvät kuolemat. Tässä tutkimuksessa entekaviirihoitoon ei liittynyt pahanlaatuisten kasvainten suurentunutta riskiä verrattuna muun kuin entekaviirin käyttöön arvioituna joko yhdistettyjen pahanlaatuisten kasvainten yhdistetyllä päätetapahtumalla (ETV n = 331, muu kuin ETV n = 337; riskisuhde = 0,93 [0,8–1,1]) tai muun kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuisten kasvainten yksittäisellä päätetapahtumalla (ETV n = 95, muu kuin ETV n = 81; riskisuhde = 1,1 [0,82–1,5]). Maksaan liittyvän HBV-sairauden etenemisen sekä maksasolukarsinooman ilmoitetut tapaukset olivat vertailukelpoisia sekä entekaviiria saavien ryhmässä että muuta kuin entekaviiria saavien ryhmässä. Yleisimmin raportoitu pahanlaatuinen syöpä sekä entekaviiria saavien ryhmässä että muuta kuin entekaviiria saavien ryhmässä oli maksasolukarsinooma, ja maha-suolikanavan pahanlaatuiset syövät olivat toiseksi yleisimpiä.

#### *Erityisryhmät*

*Potilaat, joilla oli dekompensoitu maksasairaus:* Tutkimukseen 048 osallistui 191 potilasta, joilla oli joko HBeAg-positiivinen tai -negatiivinen krooninen HBV-infektio ja näyttöä maksan dekompensoituksesta (määritelmä: Child–Pugh-pistemäärä vähintään 7). Potilaat saivat joko 1 mg entekaviiria kerran vuorokaudessa tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia kerran vuorokaudessa. Osa potilaista ei ollut saanut aikaisempaa HBV-hoitoa, osa oli sitä saanut (mukaan ei laskettu esihoidoa entekaviirilla, adefoviiridipivoksiililla tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla). Lähtötilanteessa Child–Pugh-pistemäärä oli keskimäärin 8,59 ja 26 prosentilla sairauden vaikeusaste oli Child–Pugh-asteikolla C. Lähtötilanteessa MELD (Model for End Stage Liver Disease) -pistemäärä, jonka avulla arvioidaan loppuvaiheen maksasairautta, oli keskimäärin 16,23. Seerumin HBV-DNA-pitoisuus PCR-testillä määritettynä oli keskimäärin 7,83 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvo oli keskimäärin 100 U/l. Potilaista 54 prosenttia oli HBeAg-positiivisia ja 35 prosentilla oli lähtötilanteessa lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita. Entekaviiri oli tehokkaampi kuin adefoviiridipivoksiili ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin HBV-DNA-pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta PCR-testillä määritettynä viikolla 24) suhteen. Taulukossa on tulokset tutkimuksen valikoiduista päätetapahtumista viikoilla 24 ja 48.

	Viikko 24		Viikko 48	
	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk
Potilaita (n)	100	91	100	91
HBV-DNA <sup>a</sup>				
Osuus, joka ei ollut mitattavissa <sup>b</sup> ( $< 300$ kopiota/ml) <sup>b</sup>	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (log <sub>10</sub> kopiota/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Child-Pugh-pistemäärä vakaa tai parempi <sup>b,d</sup>	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD-pistemäärä Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg:n pieneneminen <sup>b</sup>	1 %	0	5 %	0
Seuraavien arvojen normalisoituminen <sup>f</sup>				
ALAT ( $\leq 1 \times$ ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumiini ( $\geq 1 \times$ LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubiini ( $\leq 1 \times$ ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombiiniaika ( $\leq 1 \times$ ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

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

<sup>b</sup>Tutkimuksesta poispuodonneet = hoito epäonnistunut. Hoito keskeytynyt ennen analyysiviikkoa mm. seuraavista syistä: kuolema, tehon puuttuminen, haittatapahtuma, ohjeiden noudattamatta jättäminen/ tavoittamattomuus yhteydenotoista huolimatta (loss-to-follow-up). Nämä kaikki katsottiin hoidon epäonnistumiseksi (esim. HBV-DNA  $\geq 300$  kopiota/ml)

<sup>c</sup>Tutkimuksesta poispuodonneet = tutkittavaa ei tavoitettu yhteydenotoista huolimatta

<sup>d</sup>Määritelmä: Child-Pugh-pistemäärän pienentynyt tai muuttumaton vs lähtötilanne

<sup>e</sup>Keskimääräinen MELD-pistemäärä oli entekaviiriryhmässä 17,1 ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 15,3.

<sup>f</sup>Nimittäjä: potilaat, joilla poikkeavia lähtöarvoja

\*  $p < 0,05$

ULN = upper limit of normal, normaaliarvon yläraja. LLN = lower limit of normal, normaaliarvon alaraja.

Aika maksasolukarsinooman ilmenemiseen tai kuolemaan (kumpi tahansa tapahtui ensin) oli molemmissa hoitoryhmässä samaa luokkaa: Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 23 % (23/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 33 % (29/89).

Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 12 % (12/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 20 % (18/89). Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa LVDr-substituutioita, HBV-DNA-pitoisuus oli viikolla 24  $< 300$  kopiota/ml entekaviiriryhmässä 44 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 20 prosentilla sekä viikolla 48 entekaviiriryhmässä 50 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 17 prosentilla.

*Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saivat samanaikaisesti HAART-hoitoa:*

tutkimuksessa 038 annettiin entekaviiria tai lumevalmistetta 67 HbeAg-positiiviselle ja 1 HbeAg-negatiiviselle potilaalle, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilailla oli vakaa, hallinnassa oleva HIV-infektio (HIV-RNA  $< 400$  kopiota/ml), johon liittyi toistuva HBV-viremia lamivudiinia sisältävän HAART-hoidon aikana. HAART-hoito ei sisältänyt emtrisitabiinia eikä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. Lähtötilanteessa entekaviiriryhmän potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli kestänyt 4,8 vuotta (mediaani), CD4-pitoisuuden mediaani oli 494 solua/mm<sup>3</sup> (vain 5 potilaalla oli CD4-pitoisuus alle 200 solua/mm<sup>3</sup>). Potilaat jatkoivat lamivudiinia sisältävää yhdistelmähoitoa, johon lisättiin joko entekaviiri 1 mg kerran vuorokaudessa (n = 51) tai lume (n = 17). Tätä hoitoa jatkettiin 24 viikkoa, minkä jälkeen kaikki potilaat saivat entekaviiria vielä 24 viikon ajan. HB-virusten määrä oli 24 viikon kuluttua pienentynyt merkitsevästi enemmän entekaviiria saaneessa ryhmässä (-3,65 log<sub>10</sub> kopiota/ml; lumeryhmässä määrä suureni 0,11 log<sub>10</sub> kopiota/ml). Alun perin entekaviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla HBV-DNA-pitoisuus oli pienentynyt 48 viikon kuluttua -4,20 log<sub>10</sub> kopiota/ml, ja ALAT oli normalisoitunut 37 prosentilla niistä potilaista, joiden ALAT-lähtöarvo oli poikkeava. Yhdelläkään potilaalla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota.

*Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti HAART-hoitoa:* Entekaviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa samanaikaisesti tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-RNA-pitoisuuden laskua on raportoitu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio ja saavat entekaviiria ainoana lääkkeenä ilman HAART-hoitoa. Joissakin tapauksissa on havaittu valikoituvan sellaisia HIV-variantteja, joissa esiintyy M184V-substituutio, mikä vaikuttaa potilaan käytettävissä olevaan HAART-hoitovalikoimaan tulevaisuudessa. Siksi entekaviiri ei tule käyttää tässä tilanteessa, koska HIV-resistenssin kehittyminen on mahdollista (ks. kohta 4.4).

*Maksansiirtopotilaat:* Kerran vuorokaudessa annetun 1 mg:n entekaviiriannoksen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu yhden hoitoryhmän tutkimuksessa 65 potilaalla, joille tehtiin maksansiirto kroonisen HBV-infektion komplikaatioiden vuoksi ja joiden HBV-DNA-pitoisuus oli elinsiirtohetkellä < 172 IU/ml (noin 1 000 kopiota/ml). Tutkimuspotilaista 82 % oli miehiä, 39 % valkoihoisia ja 37 % aasialaisia, ja keskimääräinen ikä oli 49 vuotta. Elinsiirtohetkellä sairaus oli HBeAg-negatiivinen 89 %:lla potilaista. Niistä 61 potilaasta, joilla hoidon tehoa voitiin arvioida (entekaviirihoidon kesto vähintään 1 kk), 60 sai myös hepatiitti B -immunoglobuliinia (HBIg) osana elinsiirron jälkeistä estohoitoa. Näistä 60 potilaasta 49 sai HBIg-hoitoa yli 6 kuukautta. Kun elinsiirrosta oli kulunut 72 viikkoa, yhdenkään 55 havainnoidun potilaan HBV-infektio ei ollut uusiutunut virologisesti (määritelmä: HBV-DNA  $\geq$  50 IU/ml [noin 300 kopiota/ml]) eikä HBV-infektion virologista uusiutumista ilmoitettu loppujen 6 potilaan sensurointihetkellä. Kaikilla 61 potilaalla todettiin elinsiirron jälkeistä HBsAg:n häviämistä, ja 2 potilasta tuli myöhemmin HBsAg-positiivisiksi, vaikka HBV-DNA-pitoisuus pysyi edelleen alle mittausrajan (< 6 IU/ml). Haittatapahtumien esiintymistiheys ja luonne tässä tutkimuksessa olivat yhdenmukaisia maksansiirtopotilailla odotettavissa olevien haittatapahtumien ja entekaviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

*Pediatriset potilaat:* Tutkimuksessa 189 arvioidaan entekaviirin tehoa ja turvallisuutta 180:llä iältään 2 – < 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, kompensoitu maksasairaus ja koholla oleva ALAT-arvo. Potilaat on satunnaistettu (2:1) saamaan sokkoutetusti joko entekaviiria 0,015 mg/kg, enintään 0,5 mg/vrk (n = 120), tai lumelääkettä (n = 60). Satunnaistetut on ositettu ikäryhmiin (2–6 vuotta, > 6–12 vuotta ja > 12 – < 18 vuotta). Lähtötilanteessa nämä kaksi hoitoryhmää ja ikäkohortit olivat vertailukelpoiset demografisten ja HBV-sairauden piirteiden suhteen. Tutkimukseen ottohetkellä keskimääräinen HBV-DNA oli 8,1 log<sub>10</sub> IU/ml ja keskimääräinen ALAT-arvo 103 U/l koko potilasjoukossa. Tehon ensisijaisten päätetapahtumien tulokset viikoilla 48 ja 96 on esitetty alla taulukossa.

	Entekaviiri		Lumelääke*
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV-DNA < 50 IU/ml ja HBeAg-serokonversio <sup>a</sup>	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV-DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg-serokonversio <sup>a</sup>	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT-arvon normalisoituminen <sup>a</sup>	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV-DNA < 50 IU/ml <sup>a</sup>			
HBV-DNA lähtötilanteessa < 8 log <sub>10</sub> IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
HBV-DNA lähtötilanteessa $\geq$ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

<sup>a</sup>Tutkimuksesta poispudonneet = hoito epäonnistunut

\* Lumelääkettä saamaan satunnaistetut potilaat, joilla ei viikkoon 48 mennessä havaittu HBe-serokonversiota, jatkoivat avoimeen entekaviiritutkimukseen tutkimuksen toisen vuoden osalta; täten satunnaistettua vertailutietoa on saatavilla ainoastaan viikkoon 48 saakka.

Pediatrien potilaiden resistenssin arviointi perustuu tietoihin pediatriasta potilaista, jotka ovat mukana kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (028 ja 189), joilla on HBeAg-positiivinen krooninen HBV-infektio ja jotka eivät ole saaneet aiemmin nukleosidihoitoa. Näissä kahdessa tutkimuksessa resistenssiä on seurattu ensimmäisenä vuonna 183 hoidetulla potilaalla ja toisena vuonna 180 hoidetulla potilaalla. Genotyyppi on arvioitu kaikilta potilailta, joilta saatiin näytteet ja jotka menettivät virologisen vasteen viikkoon 96 mennessä tai joiden HBV-DNA oli  $\geq 50$  IU/ml viikolla 48 tai viikolla 96. Vuoden 2 aikana genotyypistä resistenssiä ETV:lle havaittiin kahdella potilaalla (1,1 %:n kumulatiivinen todennäköisyys resistenssille toisen vuoden aikana).

**Kliininen resistenssi aikuisilla:** resistenssiä seurattiin tutkimuspotilailla, joita hoidettiin aluksi 0,5 mg:n (potilaan ensimmäinen nukleosidihoito) tai 1,0 mg:n (potilaan aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut) entekaviiriannoksella ja joille tehtiin hoidon aikainen HBV-DNA:n PCR -määritys viikolla 24 tai sen jälkeen.

Viikolle 240 asti ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettiin ETVr-substituutioiden genotyypistä muutoksia kohdissa rtT184, rtS202, tai rtM250 3 potilaalla, jotka saivat entekaviirihoitoa, ja näistä kahdella havaittiin virologisen vasteen menettäminen (ks. taulukko). Näitä substituutioita havaittiin vain LVDr-substituutioiden (rtM204V ja rtL180M) läsnä ollessa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiriresistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 <sup>a</sup>	Vuosi 4 <sup>a</sup>	Vuosi 5 <sup>a</sup>
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:</b>					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotyyppinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulatiivinen todennäköisyys:</b>					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr <sup>c</sup>	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotyyppinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

<sup>a</sup>Tulokset koskevat jatkokäytöstä, jossa 1 mg:n entekaviiriannosta käytettiin 147 potilaalla 149:stä vuonna 3 sekä kaikilla potilailla vuosina 4 ja 5 ja entekaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 20 viikon (mediaani) ajan 130 potilaalla 149:stä vuonna 3 ja 1 viikon ajan 1 potilaalla 121:stä vuonna 4.

<sup>b</sup>Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidon aikainen HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4), tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

<sup>c</sup>Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

<sup>d</sup>HBV-DNA-pitoisuuden (PCR)  $\geq 1 \log_{10}$ :n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

Lähtötilanteessa ETVr-substituutioita (LVDr-substituutioiden rtM204V/I  $\pm$  rtL180M lisäksi) havaittiin isolaateissa 5 prosentilla (10/187) entekaviiriä saaneista potilaista, joilla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joiden resistenssiä seurattiin, mikä osoittaa, että aikaisempi lamivudiinihoito voi valikoida nämä resistenssisubstituutiot ja että niitä voi esiintyä joissakin harvoissa tapauksissa myös ennen entekaviirihoitoa. Viikon 240 loppuun mennessä kolmella potilaalla kymmenestä esiintyi virologisen vasteen menettämistä (=  $1 \log_{10}$  nousu alhaisimmasta arvosta). Kehittyvä entekaviiriresistenssi tutkimuksissa, joissa aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut viikon 240 loppuun mennessä, on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa.



Kehittyvä genotyypinen entekaviiriresistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset, joissa aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 <sup>a</sup>	Vuosi 4 <sup>a</sup>	Vuosi 5 <sup>a</sup>
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:</b>					
- kehittyvä genotyypinen ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotyypinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Kumulatiivinen todennäköisyys:</b>					
- kehittyvä genotyypinen ETVr <sup>c</sup>	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotyypinen ETVr <sup>c</sup> ja virologisen vasteen menettäminen <sup>d</sup>	1,1 % <sup>e</sup>	10,7 % <sup>e</sup>	27 % <sup>e</sup>	41,3 % <sup>e</sup>	43,6 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Tulokset koskevat jatkokäytöstä, jossa entekaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 13 viikon (mediaani) ajan 48 potilaalla 80:sta vuonna 3, 38 viikon (mediaani) ajan 10 potilaalla 52 potilaasta vuonna 4 ja 16 viikon ajan yhdellä 33:sta potilaasta vuonna 5.

<sup>b</sup> Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidon aikana HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3) viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4) tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

<sup>c</sup> Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

<sup>d</sup> HBV-DNA-pitoisuuden (PCR)  $\geq 1 \log_{10}$ :n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatur aikapisteen päätyttyä.

<sup>e</sup> ETVr esiintyi minkä tahansa vuoden aikana; virologisen vasteen menettäminen kehittyneet tietyn vuoden aikana.

Niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja lähtötason HBV-DNA-pitoisuus oli  $< 10^7 \log_{10}$  kopiota/ml, 64 % (9/14) saavutettiin HBV-DNA-pitoisuus  $< 300$  kopiota/ml viikolla 48. Näillä 14 potilaalla genotyypisen entekaviiriresistenssin määrä oli alhaisempi (kumulatiivinen todennäköisyys 18,8 %, seuranta vuoden 5 loppuun asti) kuin koko tutkimuspopulaatiossa (ks. taulukko). Myös niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja jotka saavuttivat HBV-DNA-pitoisuuden  $< 10^4 \log_{10}$  kopiota/ml PCR-määrityksessä viikolla 24, havaittiin vähemmän resistenssiä kuin niillä jotka eivät saavuttaneet tätä arvoa (5 vuoden kumulatiivinen todennäköisyys 17,6 % [n = 50] verrattuna 60,5 % [n = 135], tässä järjestyksessä).

*Vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi:* Myyntiluvan saamisen jälkeisessä analyysissä, jossa yhdistettiin 17:stä vaiheen 2 ja 3 kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot entekaviiriresistenssistä, havaittiin 5:llä 1461:stä tutkittavasta entekaviiriresistenssiin liittyvä kehittyvä rtA181C-substituutio entekaviirihoitoon aikana. Tämä substituutio havaittiin vain lamivudiiniresistenssiin liittyvien substituutioiden rtL180M ja rtM204V läsnä ollessa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

*Imeytyminen:* entekaviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 0,5–1,5 tunnin kuluttua. Absoluuttista hyötöosuutta ei ole määritetty. Muuttumattomana virtsaan erittyvän lääkeainemäärän perusteella hyötöosuuden on arvioitu olevan vähintään 70 %.  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen toistuvien 0,1–1 mg:n annosten jälkeen. Vakaa tila saavutetaan 6–10 vuorokaudessa, kun lääke otetaan kerran päivässä ja kumuloituminen on  $\approx 2$ -kertainen. Kun annos on 0,5 mg, vakaan tilan  $C_{max}$  on 4,2 ng/ml ja  $C_{min}$  0,3 ng/ml, ja kun annos on 1 mg,  $C_{max}$  on 8,2 ng/ml ja  $C_{min}$  0,5 ng/ml. Tabletit ja oraaliliuos olivat bioekvivalentteja terveillä tutkimushenkilöillä, joten näitä lääkemuotoja voidaan käyttää toistensa vaihtoehtoina.

Kun 0,5 mg:n entekaviiriannos annettiin standardin rasvaisen aterian (945 kcal, 54,6 g rasvaa) tai kevyen aterian (379 kcal, 8,2 g rasvaa) yhteydessä, imeytyminen hidastui hiukan (1–1,5 tuntia aterian

jälkeen ja 0,75 tuntia tyhjiin mahaan otettaessa),  $C_{max}$  pieneni 44–46 % ja AUC pieneni 18–20 %. Aterian aiheuttamalla  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen pienenemisellä ei katsota oleva kliinistä merkitystä, ellei potilas ole saanut aikaisemmin nukleosideja, mutta se saattaa vaikuttaa hoidon tehoon, jos aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut (ks. kohta 4.2).

*Jakautuminen:* entekaviirin arvioitu jakautumistilavuus on suurempi kuin koko elimistön vesitila. Sitoutumisaste ihmisen seerumin proteiiniin *in vitro* on  $\approx 13$  %.

*Biotransformaatio:* entekaviiri ei ole CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä induktori.  $^{14}C$ -entekaviirin antamisen jälkeen ei havaittu lainkaan oksidatiivisia eikä asetyloituneita metaboliitteja ja vain vähäisiä määriä II vaiheen metaboliitteja, glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteja.

*Eliminaatio:* entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ja vakaan tilan aikana noin 75 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Munuaispuhdistuma on annoksesta riippumaton, ja se on 360–471 ml/min, mikä viittaa siihen, että entekaviiri sekä suodattuu glomeruluksissa että erittyy aktiivisesti tubuluksissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen entekaviirin pitoisuus plasmassa pienenee bieksponeentiaalisesti, ja loppuvaiheen eliminoitumisen puoliintumisaika on  $\approx 128$ –149 tuntia. Havaittu lääkeaineen kumuloitumisindeksi on  $\approx 2$ -kertainen, kun lääke annetaan kerran vuorokaudessa, mikä viittaa noin 24 tunnin kumuloitumisen puoliintumisaikaan.

*Maksan vajaatoiminta:* farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla maksan toiminta oli normaali.

*Munuaisten vajaatoiminta:* entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä. Neljän tunnin hemodialyysissä poistui  $\approx 13$  % annoksesta, ja CAPD:ssä 0,3 % annoksesta. Seuraavassa taulukossa on esitetty entekaviirin farmakokineettiset arvot 1 mg:n kerta-annoksen jälkeen potilailla (joilla ei ollut kroonista hepatiitti B -infektiota).

	Kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo (ml/min)				Vaikea Hemodialyysihoito (n = 6)	Vaikea CAPD-hoito (n = 4)
	Ei heikentynyt > 80 (n = 6)	Lievä > 50; $\leq$ 80 (n = 6)	Kohtalainen 30–50 (n = 6)	Vaikea 20–30 (n = 6)		
$C_{max}$ (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)

*Maksansiirron jälkeen:* maksansiirtopotilailla, joilla oli HBV-infektio ja jotka saivat siklosporiini A:ta tai takrolimuusia ylläpitoannoksina (n = 9), entekaviiripitoisuus oli  $\approx 2$  kertaa niin suuri kuin terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaistoiminnan muutokset vaikuttivat entekaviiripitoisuuden suurenemiseen näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

*Sukupuoli:* AUC oli 14 % suurempi naisilla kuin miehillä, mikä johtuu munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, altistuksessa ei havaittu eroa mies- ja naispuolisten tutkimushenkilöiden välillä.

*Iäkkäät potilaat:* iän vaikutusta entekaviirin farmakokinetiikkaan tutkittiin vertaamalla 65–83-vuotiaita iäkkäitä (naisten keski-ikä 69 ja miesten 74 vuotta) ja 20–40-vuotiaita nuorempia (naisten

keski-ikä 29 ja miesten 25 vuotta) tutkimushenkilöitä. AUC oli 29 % suurempi iäkkäillä kuin nuoremmilla tutkimushenkilöillä, mikä johtui pääasiassa munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, AUC oli 12,5 % suurempi iäkkäillä kuin nuorilla tutkimushenkilöillä. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka kattoi 16–75-vuotiaat potilaat, iän ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan.

*Etninen tausta:* populaatiofarmakokineettisessä analyysissä etnisen taustan ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan. Johtopäätöksiä voidaan kuitenkin tehdä vain valkoihoisen ja aasialaistaustaisen ryhmän osalta, sillä muihin ryhmiin kuuluvia tutkimushenkilöitä oli liian vähän.

*Pediatriiset potilaat:* Entekaviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa on arvioitu (tutkimus 028) 2 – < 18-vuotiailla HBeAg-positiivisilla pediatriisilla potilailla, joilla oli kompensoitu maksasairaus. Potilaista 24 ei ollut aikaisemmin saanut nukleosideja. Entekaviirialtistus oli samaa luokkaa aikaisempaa nukleosidihoitoa saamattomilla potilailla, jotka saivat entekaviiria kerran vuorokaudessa 0,015 mg/kg, enintään 0,5 mg, ja aikuisilla, jotka saivat sitä 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Tutkittavien  $C_{max}$  oli 6,31 ng/ml,  $AUC_{(0-24)}$  18,33 ng·h/ml ja  $C_{min}$  0,28 ng/ml.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa havaittiin palautuvia perivaskulaarisia tulehduksia keskushermostossa, ja näiden osalta määritettiin annokset, joilla ei ollut tätä vaikutusta, jolloin altistus oli 19- ja 10-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä). Vastaavaa vaikutusta ei havaittu muilla lajeilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, ei myöskään apinoilla, joille annettiin entekaviiria päivittäin 1 vuoden ajan annoksina, joiden aiheuttama altistus oli  $\geq 100$ -kertainen ihmisten altistukseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa entekaviiria annettiin eläimille enintään 4 viikon ajan, ei havaittu fertiliteetin heikkenemiseen viittaavia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla korkeillakaan altistusannoksilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa todettiin kivesmuutoksia (siementiehyiden degeneraatiota) jyrksijöillä ja koirilla kun altistus oli  $\geq 26$ -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Apinoilla ei havaittu kivesmuutoksia vuoden kestäneessä tutkimuksessa.

Tiineille rotille ja kaniineille annettulla entekaviirilla ei havaittu olevan alkioon eikä emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia, kun altistus oli  $\geq 21$ -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla todettiin suurilla altistustasoilla emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), sikiön painon laskua, hännän ja nikamien epämuodostumia, luutumishäiriöitä (nikamissa, sternebrassa ja falangeissa) sekä ylimääräisiä lannenikamia ja kylkiluita. Kaniineilla todettiin suurilla altistustasoilla alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), luutumishäiriöitä (kieliluussa) ja 13. kylkiluun lisääntynyttä esiintymistä. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa ei havaittu jälkeläisiin kohdistuneita haittavaikutuksia. Erillisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria annettiin tiineille imettäville rotille 10 mg/kg, havaittiin sekä sikiöiden altistumista entekaviirille että entekaviirin erittymistä maitoon. Nuorilla rotilla, joille annettiin entekaviiria syntymän jälkeisinä päivinä 4–80, todettiin kohtalaisesti heikentynyt akustinen säpsähdysvaste toipumisaikana (päivät 110–114 syntymän jälkeen) mutta ei antokauden aikana, silloin kun AUC-arvo oli  $\geq 92$  kertaa suurempi kuin mitä saavutetaan 0,5 mg:n annoksella ihmisellä tai vastaavalla pediatriisella annoksella. Altistusmarginaalin vuoksi tällä löydöksellä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Genotoksisuuteen viittaavia muutoksia ei havaittu Amesin mikrobiologisessa mutageenisuuskokeessa, nisäkässolujen geenimutaatiokokeessa eikä syyrianhamsterin alkiosoluilla tehdyssä transformaatiokokeessa. Mikrotumatestin ja DNA:n korjautumistutkimuksen tulokset olivat myös negatiiviset. Entekaviirilla oli klastogeeninen vaikutus ihmisen lymfosyyttiviljelmissä pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliiniset pitoisuudet.

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset: Uroshiirten keuhkokasvaimet lisääntyivät, kun altistus oli  $\geq 4$ - ja  $\geq 2$ -kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä.

Kasvainten kehittymistä edelsi pneumosyyttien proliferaatio keuhkoissa, mitä ei havaittu rotilla, koirilla eikä apinoilla. Tämä viittaa siihen, että hiirten keuhkokasvainten kehittymiseen vaikuttanut ratkaiseva tekijä oli todennäköisesti lajispesifinen. Muiden kasvainten lisääntymistä havaittiin vain suuren elinikäisen altistuksen yhteydessä, ja niitä olivat aivojen glioomat uros- ja naarasrotilla, maksan karsinoomat uroshiirillä, hyvänlaatuiset verisuonikasvaimet naarashiirillä ja maksan adenoomat ja karsinoomat naarasrotilla. Tarkkoja haitattomia pitoisuuksia ei kuitenkaan pystytty määrittämään. Näiden löydösten ennustearvoa ihmisten hoidossa ei tunneta. Kliiniset tiedot, ks. kohta 5.1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maltitoli (E965)  
Natriumsitraatti  
Vedetön sitruunahappo  
Metyylihydroksibentsoaatti (E218)  
Propyylihydroksibentsoaatti (E216)  
Appelsiiniaromi (akaasia ja luontaiset aromiaineet)  
Natriumhydroksidi pH:n säätämiseksi noin arvoon 6  
Suolahappo pH:n säätämiseksi noin arvoon 6  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa veden, muiden liuottimien eikä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Pullon avaamisen jälkeen liuosta voidaan käyttää pullossa mainittuun viimeiseen käyttöpäivämäärään asti.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot sekä erityiset välineet lääkkeen antoa varten**

210 ml oraaliliuosta polyetyleenistä (HDPE) valmistetuissa pulloissa, joissa on turvakorkki (polypropyleeniä). Jokaisessa pakkauksessa on mittalusikka (polypropyleeniä), johon on merkitty mitta-asteikko 0,5 millilitrasta 10 millilitraan.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/343/005

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. kesäkuuta.2006

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 26. kesäkuuta.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN  
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

- Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
- Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

- Baraclude 0,05 mg/ml oraaliliuos

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

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### • **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### • **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS (PULLO JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
entekaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg entekaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaus: 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Pullo: 30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

**Pullo:**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Läpipainopakkaus: EU/1/06/343/003 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/06/343/006 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
Pullo: EU/1/06/343/001 30 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ulkopakkaus: Baraclude 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen..

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
<NN>

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Baraclude 0,5 mg tabletti  
entekaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS (PULLO JA LÄPIPAINOPAKKAUS) JA PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
entekaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg entekaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosimonohydraattia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Läpipainopakkaus: 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

Pullo: 30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

**Pullo:**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Läpipainopakkaus: EU/1/06/343/004 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/06/343/007 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
**Pullo:** EU/1/06/343/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**Ulkopakkaus:** Baraclude 1 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen..

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
<NN>

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Baraclude 1 mg tabletti  
entekaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Baraclude 0,05 mg/ml oraaliliuos  
entekaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Valmiste sisältää 0,05 mg entekaviiria millilitrassa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös maltitolia, säilytysaineita E216, E218.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos 210 ml ja mittalusikka.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Pidä pullo ulkopakkauksessa, herkkä valolle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/343/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ulkopakkaus: Baraclude 0,05 mg/ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen..

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
<NN>

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Baraclude 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen entekaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Baraclude on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Baraclude-valmistetta
3. Miten Baraclude-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Baraclude-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä BARACLUDGE on ja mihin sitä käytetään

**Baraclude-tabletit kuuluvat viruslääkkeisiin, joita käytetään aikuisten kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti B -viruksen aiheuttaman infektion (HBV) hoitoon.** Baraclude-valmistetta voi käyttää henkilölle, jolla on maksavaurio, riippumatta siitä, toimiiko maksa edelleen hyvin (kompensoitu maksasairaus) vai ei (dekompensoitu maksasairaus).

**Baraclude-tabletteja käytetään myös kroonisen (pitkäaikaisen) HBV-infektion hoitoon 2-vuotiaista alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.** Baraclude-valmistetta voi käyttää lapselle, jolla on maksavaurio mutta jonka maksa toimii edelleen hyvin (kompensoitu maksasairaus).

Hepatiitti B -virusinfektio voi aiheuttaa maksavaurioita. Baraclude vähentää virusten määrää elimistössäsi, ja se parantaa maksan tilaa.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BARACLUDGE-valmistetta

**Älä ota Baraclude-valmistetta**

- **jos olet allerginen** entekaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Baraclude-valmistetta.

- Kerro lääkärillesi, **jos sinulla on ollut munuaisvaivoja.** Tämä on tärkeää, sillä Baraclude poistuu elimistöstäsi munuaisten kautta, ja annoksen tai annostelutiheyden muuttaminen voi tällöin olla tarpeen.
- **Älä lopeta Baraclude-valmisteen käyttöä neuvottelematta lääkärisi kanssa,** sillä hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin eli maksatulehduksen pahenemiseen. Lääkärintarkastuksia ja laboratoriotarkastuksia jatketaan vielä useiden kuukausien ajan Baraclude-hoidon päättymisen jälkeen.

- **Kysy lääkäriltäsi, toimiiko maksasi hyvin**, ja jos ei toimi, kuinka tämä mahdollisesti vaikuttaa Baraclude-hoitoosi.
- Muista kertoa lääkärille, **jos olet saanut HIV-tartunnan** (immuunikatoviruksen). Sinun ei tule käyttää Baraclude-valmistetta B-hepatiitin hoitoon, ellet käytä samanaikaisesti HIV-lääkkeitä, muuten HIV-lääkehoidon teho tulevaisuudessa saattaa heikentyä. Baraclude ei hoida HIV-infektiosi.
- **Baraclude-hoito ei estä hepatiitti B -viruksen (HBV) tarttumista muihin ihmisiin** sukupuolisessa kanssakäymisessä tai elimistön nesteiden (esimerkiksi veren) välityksellä. Siksi on tärkeää noudattaa asianmukaisia varotoimenpiteitä, jotta estettäisiin HBV-tartunnan leviäminen muihin ihmisiin. Niille, jotka ovat vaarassa saada HBV-tartunnan, voidaan antaa suojarokotus.
- **Baraclude kuuluu lääkeaineryhmään, joka voi aiheuttaa maitohappoasidoosia** (maitohapon liian runsasta määrää elimistössä) ja maksan laajenemista. Pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu voivat olla maitohappoasidoosiin viittaavia oireita. Tämä harvinainen mutta vakava hättävähaittavaikutus on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Maitohappoasidoosi on yleisempi naisilla, varsinkin runsaasti ylipainoisilla naisilla. Lääkärisi seuraa terveydentilaasi säännöllisesti Baraclude-hoidon aikana.
- **Jos olet aiemmin saanut hoitoa krooniseen hepatiitti B:hen**, mainitse tästä lääkärillesi.

### Lapset ja nuoret

Baraclude-valmisteen ei saa käyttää alle 2-vuotiaille tai alle 10-kiloisille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Baraclude

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### Baraclude-valmiste ruuan ja juoman kanssa

Baraclude-valmiste voidaan useimmiten ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman aterialla. Jos olet aikaisemmin saanut lääkkeenä lamivudiinia sisältävää valmistetta, huomioi seuraava: jos lääkkeesi vaihdettiin Baraclude-valmisteseen siitä syystä, että lamivudiinihoito ei tehonnut, tulee Baraclude-valmiste ottaa tyhjiin mahaan kerran vuorokaudessa. Jos maksasairaus on pitkälle edennyt, lääkäri kehottaa ottamaan Baraclude-annoksen tyhjiin mahaan. Tyhjiin mahaan ottaminen tarkoittaa, että lääke on otettava vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa aterialla. Lapset ja nuoret (2 vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) voivat ottaa Baracluden joko ruuan kanssa tai tyhjiin mahaan.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Baraclude-valmisteen käyttöä ei ole osoitettu turvallisiksi raskauden aikana. Baraclude-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, paitsi jos lääkäri erityisesti niin määrää. Baraclude-hoitoa saavien hedelmällisessä iässä olevien naisten on tärkeää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää, jotta he eivät tulisi raskaaksi.

Baraclude-hoidon aikana ei pitäisi imettää. Kerro lääkärillesi, jos imetat. Ei tiedetä, erittykö Baraclude-valmisteen vaikuttava aine, entekaviiri, äidinmaitoon.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimaus, väsymys (uupumus) ja uneliaisuus ovat Baraclude-valmisteen yleisiä hättävähaittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi puoleen.

### Baraclude sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### 3. Miten BARACLUDGE-valmistetta otetaan

#### **Kaikki potilaat eivät tarvitse samaa Baraclude-annosta.**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos **aikuisille** on joko 0,5 mg tai 1 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

#### **Annoksesi riippuu siitä**

- oletko saanut aikaisemmin hoitoa HBV-infektioon ja mitä lääkettä olet saanut.
- onko sinulla munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkäri saattaa tällöin määrätä sinulle pienemmän annoksen tai muuttaa annostelua harvemmaksi kuin kerran päivässä.
- mikä on maksan kunto.

**Lapset ja nuoret** (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin), lapsesi lääkäri päättää oikean annoksen lapsen painon perusteella. Jos potilas painaa 10–32,56 kg, suositellaan Baraclude-oraaliliuoksen käyttöä. Vähintään 32,6-kiloinen lapsi voi ottaa oraaliliuosta tai 0,5 mg:n tabletin. Annos otetaan aina kerran vuorokaudessa suun kautta. Baracludea koskevia suosituksia ei ole annettu alle 2-vuotiaille eikä alle 10-kiloisille lapsille.

Lääkäri kertoo, mikä annos on sinulle sopiva. Ota aina lääkärin määräämä annos. Näin varmistat, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja vähennät resistenssin syntymistä lääkkeelle. Käytä Baraclude-valmistetta niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri ilmoittaa, milloin lääkkeen oton voi lopettaa.

Joidenkin potilaiden on otettava Baraclude-valmiste tyhjiin mahaan (ks. **Baraclude-valmiste ruuan ja juoman kanssa, kohta 2**). Jos lääkäri on pyytänyt sinua ottamaan Baraclude-valmisteen tyhjiin mahaan, ota annos vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa ateriaa.

#### **Jos otat enemmän Baraclude-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriisi.

#### **Jos unohdat ottaa Baraclude-valmistetta**

On tärkeää, että et jätä yhtään annosta ottamatta. Jos unohdat yhden Baraclude-annoksen, ota se heti kun muistat, ja ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Älä lopeta Baraclude-hoitoa neuvottelematta lääkärisi kanssa.**

Joillekin potilaille ilmaantuu hyvin vakavia maksatulehduksen oireita, kun he lopettavat Baraclude-valmisteen käytön. Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset joitakin muutoksia oireissasi, kun olet lopettanut hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilaille, jotka ovat saaneet Baraclude-hoitoa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

### Aikuiset

Yleiset (vähintään yhdellä potilaalla sadasta): päänsärky, unettomuus, uupumus, huimaus, uneliaisuus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ja lisääntynyt maksaentsyymien määrä veressä. Melko harvinaiset (vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta): ihottuma, hiustenlähtö. Harvinaiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta): vakavia allergisia reaktioita.

### Lapset ja nuoret

Lapsilla ja nuorilla esiintyvät haittavaikutukset ovat yllä kerrotun mukaisesti samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta:

Hyvin yleiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä): neutrofiilien pieni määrä (neutrofiilit ovat tiettyntyyppisiä veren valkosoluja, jotka ovat tärkeitä infektioiden torjunnassa).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. BARACLUDGE-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa, läpipainolevyssä tai pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Lääkepurkit: Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Baraclude sisältää**

- Vaikuttava aine on entekaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg entekaviiria.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin: krospovidoni, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa ja povidoni.  
Tabletin päällyys: hypromelloosi, makrogoli 400, titaanidioksidi (E171) ja polysorbaatti 80 (E433).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat väriltään valkoisesta luonnonvalkoiseen ja kolmikulmaisia. Niissä on toisella puolella merkintä "BMS" ja toisella puolella "1611". Baraclude 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pakkauksissa, joissa on 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia (yksittäispakattuina läpipainolevyissä) ja tablettipurkeissa, joissa on 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

Valmistaja:

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

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Baraclude 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen entekaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Baraclude on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Baraclude-valmistetta
3. Miten Baraclude-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Baraclude-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä BARACLUDGE on ja mihin sitä käytetään**

**Baraclude-tabletit kuuluvat viruslääkkeisiin, joita käytetään aikuisten kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti B -viruksen aiheuttaman infektion (HBV) hoitoon.** Baraclude-valmistetta voi käyttää henkilölle, jolla on maksavaurio, riippumatta siitä, toimiiko maksa edelleen hyvin (kompensoitu maksasairaus) vai ei (dekompensoitu maksasairaus).

**Baraclude-tabletteja käytetään myös kroonisen (pitkäaikaisen) HBV-infektion hoitoon 2-vuotiaista alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.** Baraclude-valmistetta voi käyttää lapselle, jolla on maksavaurio mutta jonka maksa toimii edelleen hyvin (kompensoitu maksasairaus).

Hepatiitti B -virusinfektio voi aiheuttaa maksavaurioita. Baraclude vähentää virusten määrää elimistössäsi, ja se parantaa maksan tilaa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BARACLUDGE-valmistetta**

**Älä ota Baraclude-valmistetta**

- **jos olet allerginen** entekaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Baraclude-valmistetta.

- Kerro lääkärillesi, **jos sinulla on ollut munuaisvaivoja.** Tämä on tärkeää, sillä Baraclude poistuu elimistöstäsi munuaisten kautta, ja annoksen tai annostelutiheyden muuttaminen voi tällöin olla tarpeen.
- **Älä lopeta Baraclude-valmisteen käyttöä neuvottelematta lääkärisi kanssa,** sillä hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin eli maksatulehduksen pahenemiseen. Lääkärintarkastuksia ja laboratoriotarkastuksia jatketaan vielä useiden kuukausien ajan Baraclude-hoidon päättymisen jälkeen.



- **Kysy lääkäriltäsi, toimiiko maksasi hyvin**, ja jos ei toimi, kuinka tämä mahdollisesti vaikuttaa Baraclude-hoitoosi.
- Muista kertoa lääkärille, **jos olet saanut HIV-tartunnan** (immuunikatoviruksen). Sinun ei tule käyttää Baraclude-valmistetta B-hepatiitin hoitoon, ellet käytä samanaikaisesti HIV-lääkkeitä, muuten HIV-lääkehoidon teho tulevaisuudessa saattaa heikentyä. Baraclude ei hoida HIV-infektiotasi.
- **Baraclude-hoito ei estä hepatiitti B -viruksen (HBV) tarttumista muihin ihmisiin** sukupuolisessa kanssakäymisessä tai elimistön nesteiden (esimerkiksi veren) välityksellä. Siksi on tärkeää noudattaa asianmukaisia varotoimenpiteitä, jotta estettäisiin HBV-tartunnan leviäminen muihin ihmisiin. Niille, jotka ovat vaarassa saada HBV-tartunnan, voidaan antaa suojarokotus.
- **Baraclude kuuluu lääkeaineryhmään, joka voi aiheuttaa maitohappoasidoosia** (maitohapon liian runsasta määrää elimistössä) ja maksan laajenemista. Pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu voivat olla maitohappoasidoosiin viittaavia oireita. Tämä harvinainen mutta vakava hättäväikutus on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Maitohappoasidoosi on yleisempi naisilla, varsinkin runsaasti ylipainoisilla naisilla. Lääkärisi seuraa terveydentilaasi säännöllisesti Baraclude-hoidon aikana.
- **Jos olet aiemmin saanut hoitoa krooniseen hepatiitti B:hen**, mainitse tästä lääkärillesi.

### Lapset ja nuoret

Baraclude-valmisteen ei saa käyttää alle 2-vuotiaille tai alle 10-kiloisille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Baraclude

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### Baraclude-valmiste ruuan ja juoman kanssa

Baraclude-valmiste voidaan useimmiten ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman aterialla. Jos olet aikaisemmin saanut lääkkeenä lamivudiinia sisältävää valmistetta, huomioi seuraava: jos lääkkeesi vaihdettiin Baraclude-valmisteseen siitä syystä, että lamivudiinihoito ei tehonnut, tulee Baraclude-valmiste ottaa tyhjiin mahaan kerran vuorokaudessa. Jos maksasairaus on pitkälle edennyt, lääkäri kehottaa ottamaan Baraclude-annoksen tyhjiin mahaan. Tyhjiin mahaan ottaminen tarkoittaa, että lääke on otettava vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa aterialla.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Baraclude-valmisteen käyttöä ei ole osoitettu turvalliseksi raskauden aikana. Baraclude-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, paitsi jos lääkäri erityisesti niin määrää. Baraclude-hoitoa saavien hedelmällisessä iässä olevien naisten on tärkeää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää, jotta he eivät tulisi raskaaksi.

Baraclude-hoidon aikana ei pitäisi imettää. Kerro lääkärillesi, jos imetat. Ei tiedetä, erittykö Baraclude-valmisteen vaikuttava aine, entekaviiri, äidinmaitoon.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimaus, väsymys (uupumus) ja uneliaisuus ovat Baraclude-valmisteen yleisiä hättäväikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi puoleen.

### Baraclude sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### 3. Miten BARACLUDGE-valmistetta otetaan

#### **Kaikki potilaat eivät tarvitse samaa Baraclude-annosta.**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos **aikuisille** on joko 0,5 mg tai 1 mg kerran vuorokaudessa suun kautta.

#### **Annoksesi riippuu siitä**

- oletko saanut aikaisemmin hoitoa HBV-infektioon ja mitä lääkettä olet saanut.
- onko sinulla munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkäri saattaa tällöin määrätä sinulle pienemmän annoksen tai muuttaa annostelua harvemmaksi kuin kerran päivässä.
- mikä on maksan kunto.

**Lapset ja nuoret** (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin), saatavilla on Baraclude-oraaliliuos ja Baraclude 0,5 mg tabletit.

Lääkäri kertoo, mikä annos on sinulle sopiva. Ota aina lääkärin määräämä annos. Näin varmistat, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja vähennät resistenssin syntymistä lääkkeelle. Käytä Baraclude-valmistetta niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri ilmoittaa, milloin lääkkeen oton voi lopettaa.

Joidenkin potilaiden on otettava Baraclude-valmiste tyhjään mahaan (ks. **Baraclude-valmiste ruuan ja juoman kanssa, kohta 2**). Jos lääkäri on pyytänyt sinua ottamaan Baraclude-valmisteen tyhjään mahaan, ota annos vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa ateriaa.

#### **Jos otat enemmän Baraclude-valmistettä kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriisi.

#### **Jos unohtat ottaa Baraclude-valmistettä**

On tärkeää, että et jätä yhtään annosta ottamatta. Jos unohtat yhden Baraclude-annoksen, ota se heti kun muistat, ja ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Älä lopeta Baraclude-hoitoa neuvottelematta lääkärisi kanssa.**

Joillekin potilaille ilmaantuu hyvin vakavia maksatulehduksen oireita, kun he lopettavat Baraclude-valmisteen käytön. Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset joitakin muutoksia oireissasi, kun olet lopettanut hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla, jotka ovat saaneet Baraclude-hoitoa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

#### **Aikuiset**

Yleiset (vähintään yhdellä potilaalla sadasta): päänsärky, unettomuus, uupumus, huimaus, uneliaisuus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ja lisääntynyt maksaentsyymien määrä veressä.

Melko harvinaiset (vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta): ihottuma, hiustenlähtö.

Harvinaiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta): vakavia allergisia reaktioita.

## **Lapset ja nuoret**

Lapsilla ja nuorilla esiintyvät haittavaikutukset ovat yllä kerrotun mukaisesti samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta:

Hyvin yleiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä): neutrofiilien pieni määrä (neutrofiilit ovat tiettytyypisiä veren valkosoluja, jotka ovat tärkeitä infektioiden torjunnassa).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. BARACLUDGE-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa, läpipainolevyssä tai pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Lääkepurkit: Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Baraclude sisältää**

- Vaikuttava aine on entekaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg entekaviiria.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin: krospovidoni, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa ja povidoni.  
Tabletin päällyys: hypromelloosi, makrogoli 400, titaanidioksidi (E171) ja punainen rautaoksidi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia ja kolmikulmaisia. Niissä on toisella puolella merkintä "BMS" ja toisella puolella "1612". Baraclude 1 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan pakkauksissa, joissa on 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia (yksittäispakattuina läpipainolevyissä) ja tablettipurkeissa, joissa on 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Baraclude 0,05 mg/ml oraaliliuos entekaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Baraclude on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Baraclude-valmistetta
3. Miten Baraclude-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Baraclude-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä BARACLUDGE on ja mihin sitä käytetään**

**Baraclude-oraaliliuos kuuluu viruslääkkeisiin, joita käytetään aikuisten kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti B -viruksen aiheuttaman infektion (HBV) hoitoon.**

Baraclude-valmistetta voi käyttää henkilölle, jolla on maksavaurio, riippumatta siitä, toimiiko maksa edelleen hyvin (kompensoitu maksasairaus) vai ei (dekompensoitu maksasairaus).

**Baraclude-oraaliliuosta käytetään myös kroonisen (pitkäaikaisen) HBV-infektion hoitoon 2-vuotiaista alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.** Baraclude-valmistetta voi käyttää lapselle, jolla on maksavaurio mutta jonka maksa toimii edelleen hyvin (kompensoitu maksasairaus).

Hepatiitti B -infektio voi aiheuttaa maksavaurioita. Baraclude vähentää virusten määrää elimistössäsi, ja se parantaa maksan tilaa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BARACLUDGE-valmistetta**

##### **Älä ota Baraclude-valmistetta**

- **jos olet allerginen** entekaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Baraclude-valmistetta.

- Kerro lääkärillesi, **jos sinulla on ollut munuaisvaivoja.** Tämä on tärkeää, sillä Baraclude poistuu elimistöstäsi munuaisten kautta, ja annoksen tai annostelutiheyden muuttaminen voi tällöin olla tarpeen.
- **Älä lopeta Baraclude-valmisteen käyttöä neuvottelematta lääkärisi kanssa,** sillä hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin eli maksatulehduksen pahenemiseen. Lääkärintarkastuksia ja laboratoriotarkastuksia jatketaan vielä useiden kuukausien ajan Baraclude-hoidon päättymisen jälkeen.

- **Kysy lääkäriltäsi, toimiiko maksasi hyvin**, ja jos ei toimi, kuinka tämä mahdollisesti vaikuttaa Baraclude-hoitoosi.
- Muista kertoa lääkärille, **jos olet saanut HIV-tartunnan** (immuunikatoviruksen). Sinun ei tule käyttää Baraclude-valmistetta B-hepatiitin hoitoon, ellei käytä samanaikaisesti HIV-lääkkeitä, muuten HIV-lääkehoidon teho tulevaisuudessa saattaa heikentyä. Baraclude ei hoida HIV-infektiotasi.
- **Baraclude-hoito ei estä hepatiitti B -viruksen (HBV) tarttumista muihin ihmisiin** sukupuolisessa kanssakäymisessä tai elimistön nesteiden (esimerkiksi veren) välityksellä. Siksi on tärkeää noudattaa asianmukaisia varotoimenpiteitä, jotta estettäisiin HBV-tartunnan leviäminen muihin ihmisiin. Niille, jotka ovat vaarassa saada HBV-tartunnan, voidaan antaa suojarokotus.
- **Baraclude kuuluu lääkeaineryhmään, joka voi aiheuttaa maitohappoasidoosia** (maitohapon liian runsasta määrää elimistössä) ja maksan laajenemista. Pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu voivat olla maitohappoasidoosiin viittaavia oireita. Tämä harvinainen mutta vakava häiritsevä vaikutus on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Maitohappoasidoosi on yleisempi naisilla, varsinkin runsaasti ylipainoisilla naisilla. Lääkärisi seuraa terveydentilaasi säännöllisesti Baraclude-hoidon aikana.
- **Jos olet aiemmin saanut hoitoa krooniseen hepatiitti B:hen**, mainitse tästä lääkärillesi.

### Lapset ja nuoret

Baraclude-valmistetta ei saa käyttää alle 2-vuotiaille tai alle 10-kiloisille lapsille.

### Muut lääkevalmisteet ja Baraclude

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### Baraclude-valmiste ruuan ja juoman kanssa

Baraclude-valmiste voidaan useimmiten ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman aterialla. Jos olet aikaisemmin saanut lääkkeenä lamivudiinia sisältävää valmistetta, huomioi seuraava: jos lääkkeesi vaihdettiin Baraclude-valmisteseen siitä syystä, että lamivudiinihoito ei tehonnut, tulee Baraclude-valmiste ottaa tyhjiin mahaan kerran vuorokaudessa. Jos maksasairautesi on pitkälle edennyt, lääkäri kehottaa ottamaan Baraclude-annoksen tyhjiin mahaan. Tyhjiin mahaan ottaminen tarkoittaa, että lääke on otettava vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa aterialla.

Lapset ja nuoret (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) voivat ottaa Baraclude-valmisteen joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

### Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Baraclude-valmisteen käyttöä ei ole osoitettu turvallisiksi raskauden aikana. Baraclude-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, paitsi jos lääkäri erityisesti niin määrää. Baraclude-hoitoa saavien hedelmällisessä iässä olevien naisten on tärkeää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää, jotta he eivät tulisi raskaaksi.

Baraclude-hoidon aikana ei pitäisi imettää. Kerro lääkärillesi, jos imetat. Ei tiedetä, erittykö Baraclude-valmisteen vaikuttava aine, entekaviiri, äidinmaitoon.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimaus, väsymys (uupumus) ja uneliaisuus ovat Baraclude-valmisteen yleisiä häiritseviä vaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin puoleen.

## **Baraclude-oraaliliuos sisältää maltitolia, metyylihydroksibentsoattia (E218), propyyli parahydroksibentsoattia (E216) ja natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää maltitolia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä valmiste sisältää metyylihydroksibentsoattia (E218) ja propyylihydroksibentsoattia (E216), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten BARACLUDGE-valmistetta otetaan**

#### **Kaikki potilaat eivät tarvitse samaa Baraclude-annosta.**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriiltä tai apteekista, jos olet epävarma. Suositeltu annos on joko 0,5 mg (10 ml) tai 1 mg (20 ml) kerran vuorokaudessa suun kautta.

Suosittelun annos **aikuisille** on joko 0,5 mg (10 ml) tai 1 mg (20 ml) kerran vuorokaudessa suun kautta.

#### **Annoksesi riippuu siitä**

- oletko saanut aikaisemmin hoitoa HBV-infektioon ja mitä lääkettä olet saanut.
- onko sinulla munuaisten toimintahäiriöitä. Lääkäri saattaa tällöin määrätä sinulle pienemmän annoksen tai muuttaa annostelua harvemmaksi kuin kerran päivässä.
- mikä on maksan kunto.

**Jos potilas on lapsi tai nuori** (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin), lapsen lääkäri päättää oikean annoksen lapsen painon perusteella. Lapsille ja nuorille oikea annos Baraclude-oraaliliuosta lasketaan ruumiinpainon perusteella, ja annos otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta, katso seuraava taulukko:

<b>Paino</b>	<b>Oraaliliuoksen suositusannos kerran vuorokaudessa</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
Vähintään 32,6 kg	10,0 ml

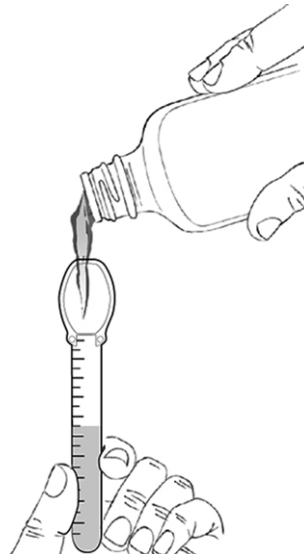
Baraclude-valmisteen annosta alle 2-vuotiaille tai alle 10-kiloisille lapsille ei ole suosituksia.

Lääkäri kertoo, mikä annos on sinulle sopiva. Ota aina lääkärin määräämä annos. Näin varmistat, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja vähennät resistenssin syntymistä lääkkeelle. Käytä Baraclude-valmistettä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri ilmoittaa, milloin lääkkeen oton voi lopettaa.

Baraclude-oraaliliuos on käyttövalmis lääke. Älä laimenna tätä liuosta vedellä äläkä millään muulla aineella.

Baraclude-oraaliliuoksen mukana toimitetaan mittalusikka, jossa on mitta-asteikko 0,5 millilitrasta 10 millilitraan. Käytä mittalusikkaa seuraavasti:

1. Pidä lusikka pystyasennossa ja täytä se siihen mitta-asteikon merkkiin asti, joka vastaa sinulle määrättyä annosta. Pidä lusikkaa niin, että mitta-asteikko on itseesi päin, ja tarkista, että se on täytetty oikeaan merkkiin asti.
2. Kaada lääke suoraan mittalusikasta suuhusi ja niele se.
3. Huuhtele lusikka vedellä aina käytön jälkeen, ja anna sen kuivua.



Joidenkin potilaiden on otettava Baraclude-valmiste tyhjään mahaan (ks. **Baraclude-valmiste ruuan ja juoman kanssa, kohta 2**). Jos lääkäri on pyytänyt sinua ottamaan Baraclude-valmisteen tyhjään mahaan, ota annos vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa ateriaa.

#### **Jos otat enemmän Baraclude-valmistettä kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriisi.

#### **Jos unohtat ottaa Baraclude-valmistettä**

On tärkeää, että et jätä yhtään annosta ottamatta. Jos unohtat yhden Baraclude-annoksen, ota se heti kun muistat, ja ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan. Jos seuraavan annoksen aika on jo lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta. Odota ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Älä lopeta Baraclude-hoitoa neuvottelematta lääkärisi kanssa.**

Joillekin potilaille ilmaantuu hyvin vakavia maksatulehduksen oireita, kun he lopettavat Baraclude-valmisteen käytön. Kerro heti lääkärillesi, jos havaitset joitakin muutoksia oireissasi, kun olet lopettanut hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla, jotka saivat Baraclude-hoitoa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

##### **Aikuiset**

Yleiset (vähintään yhdellä potilaalla sadasta): päänsärky, unettomuus, uupumus, huimaus, uneliaisuus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ja lisääntynyt maksaentsyymien määrä veressä.

Melko harvinaiset (vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta): ihottuma, hiustenlähtö.

Harvinaiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta): vakavia allergisia reaktioita.

##### **Lapset ja nuoret**



Lapsilla ja nuorilla esiintyvät haittavaikutukset ovat yllä kerrotun mukaisesti samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta:

Hyvin yleiset (vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä): neutrofiilien pieni määrä (neutrofiilit ovat tiettytyypisiä veren valkosoluja, jotka ovat tärkeitä infektioiden torjunnassa).

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. BARACLUDGE-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa tai pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Baraclude sisältää**

- Vaikuttava aine on entekaviiri. 1 ml oraaliliuosta sisältää 0,05 mg entekaviiria.
- Muut aineet ovat: vedetön sitruunahappo, maltitoli (E965), metyylihydroksibentsoaatti (E218), propyylihydroksibentsoaatti (E216), appelsiiniaromi (akaasia ja luontaiset aromiaineet), natriumsitraatti, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja puhdistettu vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Oraaliliuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Baraclude 0,05 mg/ml oraaliliuos toimitetaan pullossa, jossa on 210 ml oraaliliuosta. Jokaisessa pakkauksessa on mittalusikka (polypropyleeniä), jossa on mitta-asteikko 0,5 millilitrasta 10 millilitraan.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

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

Mittalusikan valmistaja on: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Comar Plastics -yhtiön valtuutettu edustaja Euroopan talousalueella on: MDSS GmbH,  
Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Saksa.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.