LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg entekaviiria.

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg entekaviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,5 mg laktoosimonohydraattia.

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”M” ja toisella puolella ”EA”. Halkaisija: noin 6,8 mm.

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”M” ja toisella puolella ”EB”. Halkaisija: noin 8,8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Entecavir Viatris 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 tutkimustietoihin potilaista, 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.

Entecavir Viatris on tarkoitettu myös kroonisen HBV-infektion hoitoon 2–< 18-vuotiaille pediatrisille 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 pediatrisille 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.

Entecavir Viatris on saatavana vain 0,5 mg:n ja 1 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina. Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja tai jos potilaan annoksen pienentäminen on suositeltavaa, saatavana voi olla muita lääkemuodoltaan sopivampia entekaviiria sisältäviä valmisteita.

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 aikuisille on 1 mg kerran vuorokaudessa. Lääke tulee ottaa tyhjään mahaan (yli 2 tuntia ennen ateriaa ja yli 2 tuntia aterian jälkeen) (ks. kohta 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, joilla on dekompensoitu maksasairaus, 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 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 on saatavilla Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit, ja alle 0,5 mg:n annoksia varten voi olla saatavilla oraaliliuos.

Pediatrisen potilaan hoitopäätöksen on perustuttava kunkin potilaan tarpeiden huolelliseen arvioon, voimassa oleviin pediatristen potilaiden hoito-ohjeistoihin sekä lähtötilanteen histologisiin tietoihin. Hyötyjä, joita jatketussa 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 pediatrinen potilas painaa vähintään 32,6 kg, on annettava yksi 0,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Jos potilas painaa alle 32,6 kg, on käytettävä oraaliliuosta.

Pediatrisen potilaan hoidon kesto
Hoidon ihanteellista kestoa 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
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Annos on sovitettava potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. annossuositus munuaisten vajaatoiminnassa ja kohta 5.2).

Sukupuoli ja rotu
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen eikä rodun perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta
Entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä (ks. kohta 5.2). Annoksen muuttamista seuraavan taulukon mukaisesti suositellaan, jos kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, myös potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD). Päivittäisen annoksen pienentämistä suositellaan oraaliliuoksen avulla. Vaihtoehtoisesti, jos oraaliliuosta ei ole saatavilla, annosta voidaan muuttaa antoväliä harventamalla taulukon mukaisesti. Ehdotetut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon, ja annosmuutosten turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole kliinisesti tutkittu.
Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	**Entekaviiriannos***	
	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

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Entekaviiriannos*	
	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut tai dekompensoitu maksasairaus
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 entekaviiri-oraaliliuosta
** hemodialyysipäivinä entekaviiri annetaan hemodialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

Antotapa

Entecavir Viatris otetaan suun kautta.

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 annosmuutosten turvallisuutta ja tehokkuutta 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 dekompensaatiota. Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, maksan dekompensaation vaara saattaa suurentua hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Hepatiitin akuuttia pahenemista on ilmoitettu myös B-hepatiittihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoidonjälkeisiin pahenemisvaiheisiin liittyy yleensä HBV-DNA-pitoisuuden suureneminen, ja ne näyttävät useimmiten korjautuvan itsestään. Vaikeaakin 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 havaittu enemmän potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, erityisesti potilailla, joilla on Child–Pugh-asteikon (CP) 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 joka on liittynyt yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Koska entekaviiri on nukleosidianalogi, tätä vaaraa ei voida poissulkea. Hoito nukleosidianalogeilla on lopetettava, jos aminotransferaasipitoisuudet suurenevat 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 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 sekundaarisiin substituutioihin, kuten entekaviiriresistenssiin (ETVr) liittyviin substituutioihin. Prosentuaalisesti pienellä osalla niistä potilaista, joilla lamivudiinihoito epäonnistui, oli ETVr-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, joihin osallistuneiden potilaiden lamivudiinihoito oli epäonnistunut, 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 tiheään 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 suosittava 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 vaikeusasteesta; dekompensoidusta maksasairaudesta kärsivillä potilailla virologisen vasteen menettämiseen voi liittyä vakavia kliinisiä komplikaatioita maksasairauteen liittyen. Siksi potilailla, joilla on sekä dekompensoitu maksasairaus että lamivudiiniresistentti HBV, on harkittava 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 pediatrisilla potilailla, joilla HBV-DNA oli lähtötilanteessa ≥ 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 loppuiän, 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 immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio / 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-hoitoa. 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 aikuisella, joilla oli samanaikainen HIV/HBV-infektio ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-hoitoa (ks. kohta 5.1). Entekaviirin tehosta ei ole saatavana tietoja HBeAg-negatiivisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio. Rajoitettua tietoa on potilaista, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja alhainen CD4-solujen määrä (< 200 solua/mm^3).

Yleistä

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

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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 lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi suurentaa jommankumman lääkevalmisteen 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 entekaviirin ja lamivudiinin, adefoviirin tai tenofoviirin välillä.

Entekaviiri ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien substraatti, induktori eikä estäjä (ks. kohta 5.2). CYP450-välitteiset vaikuttavien aineiden 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 riittäviä tietoja entekaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suuria annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Entecavir Viatris -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Entekaviirin vaikutuksesta HBV:n tarttumiseen äidistä vastasyntyneeseen ei ole tietoa. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on siis ryhdyttävä vastasyntyneen suojelemiseksi HBV-tartunnalta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö entekaviiri ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eläimistä ovat osoittaneet entekaviirin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Entecavir Viatris -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. Heitehuimaus, väsymys ja uneliaisuus ovat yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

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 %), heitehuimaus (4 %) ja pahoinvointi (3 %). Hepatiitin pahenemista entekaviirihoidon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen on myös raportoitu (ks. kohta 4.4 ja *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).*

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 turvallisuusprofiilit, mukaan lukien laboratorioarvoissa havaitut poikkeavuudet, olivat toisiinsa verrattavat entekaviirin 0,5 mg/vrk -annoksen (679 HBeAg-positiivista tai -negatiivista potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla hoidon keston mediaani oli 53 viikkoa), entekaviirin 1 mg/vrk -annoksen (183 potilasta, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joilla hoidon keston mediaani oli 69 viikkoa) ja lamivudiinin välillä.

Haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, on lueteltu elinjärjestelmittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Immuunijärjestelmä:	harvinainen: anafylaktoidinen reaktio
Psyykkiset häiriöt:	yleinen: unettomuus
Hermosto:	yleinen: päänsärky, heitehuimaus, uneliaisuus
Ruoansulatuselimistö:	yleinen: oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö
Maksa ja sappi:	yleinen: transaminaasiarvon suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos:	melko harvinainen: ihottuma, alopesia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	yleinen: väsymys

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Laboratorioarvojen poikkeavuudet
Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 5 %:lla potilaista ALAT-arvo nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja < 1 %:lla ALAT-arvo nousi > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna sekä kokonaisbilirubiini > 2-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna että > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Albumiiniarvo < 2,5 g/dl esiintyi < 1 %:lla potilaista, amylaasiarvo nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 %:lla potilaista, lipaasiarvo nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 11 %:lla potilaista, ja trombosyytit olivat < 50 000/mm^3 < 1 %:lla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut, 4 %:lla ALAT nousi > 3-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja < 1 %:lla 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 %:lla, lipaasiarvo oli > 3-kertainen lähtöarvoon verrattuna 18 %:lla ja trombosyyttiarvo < 50 000/mm^3 alle 1 %:lla 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 %:lla entekaviiria saaneista potilaista ja 4 %:lla lamivudiinia saaneista potilaista. Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10-kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2-kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 %:lla entekaviiria saaneista potilaista ja 11 %:lla 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 ≥ 2 $\log_{10}$/ml joko ennen ALAT-nousua tai samaan aikaan sen kanssa. Maksan toiminnan säännöllistä seurantaa hoidon aikana suositellaan.

Pahenemisvaiheet hoidon päättymisen jälkeen
Hepatiitin akuutteja pahenemisvaiheita on raportoitu hepatiitti B -viruslääkityksen, myös entekaviirihoidon (ks. kohta 4.4), lopettamisen jälkeen. Tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 6 %:lla entekaviiria saaneista ja 10 %:lla 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 %:lla entekaviiria saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään lamivudiinia saaneista potilaista.

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

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 entekaviirihoidosta 195 HBeAg-positiiviselle tutkittavalle, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja. Entekaviirilla hoidetuilla pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia kliinisissä entekaviiritutkimuksissa aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa (katso Yhteenveto turvallisuusprofiilista ja kohta 5.1) lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta pediatrisilla potilailla:

- hyvin yleiset haittavaikutukset: neutropenia.

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. *Haittavaikutustaulukko*-alakohdassa lueteltujen haittavaikutusten lisäksi entekaviirilla hoidetuilla potilailla ilmeni yksi lisähaittavaikutus: 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: Viikon 48 loppuun mennessä 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 %:lla potilaista < 2,5 g/dl; lipaasipitoisuus oli 10 %:lla potilaista > 3 x lähtöarvo, ja trombosyyttiarvo oli 20 %:lla potilaista < 50 000/mm^3.

Kokemus potilaista, joilla on samanaikainen HIV-infektio
Entekaviirin turvallisuusprofiili oli samankaltainen pienessä joukossa potilaita, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-kolmoishoitoa (highly active antiretroviral therapy), kuin potilailla, joilla oli pelkkä HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli/ikä
Entekaviirin turvallisuusprofiilissa ei havaittu selvää eroa sukupuolten (kliinisissä tutkimuksissa ≈25 % naisia) eikä eri ikäryhmien (≈5 % potilaista > 65-vuotiaita) välillä.

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

4.9 Yliannostus

Potilailla raportoiduista entekaviirin yliannostustapauksista on vähän kokemusta. 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 tukihoitotoimenpiteet tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymin 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 synteesin. Entekaviiritrifosfaatin K_i HBV:n DNA-polymeraasille on 0,0012 µM. Entekaviiritrifosfaatti on solun DNA-polymeraasien α, β ja δ heikko estäjä, ja K_i-arvot sijoittuvat alueelle 18–40 µM. Suurilla entekaviirialtistuksilla ei ollut myöskään merkityksellisiä haitallisia vaikutuksia γ-polymeraasiin eikä mitokondrioiden DNA-synteesiin HepG2-soluissa (K_i > 160 µM).

Antiviraalinen teho

Entekaviiri esti HBV:n DNA-synteesiä (50 %:n väheneminen, EC_{50}) 0,004 µM:n pitoisuuksina villin tyypin HBV:lla transfektoiduissa ihmisen HepG2-soluissa. Entekaviirin EC_{50}-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 joko kohdassa rtN236T tai rtA181V, pysyivät täysin herkkinä entekaviirille.

Tutkittaessa useita laboratorio- ja kliinisiä HIV-1-isolaatteja eri soluissa ja erilaisissa tutkimusolosuhteissa saatiin entekaviirin inhibitorisen tehon EC50-arvoksi pitoisuus välillä 0,026–> 10 µM; alempia EC50-arvoja havaittiin, kun tutkimuksessa käytettiin pienempää virusmäärää. Soluviljelmässä 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, didanosiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja tsidovudiini eivät estäneet entekaviirin HB-virukseen kohdistuvia vaikutuksia useita 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 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 HBV että HIV.

Kompensoitua maksasairautta koskeneissa tutkimuksissa histologisen vasteen kriteerinä oli Knodellin nekroinflammatorisen indeksin pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtöarvosta ilman Knodellin fibroosi-indeksin heikkenemistä. Potilailla, joilla Knodellin fibroosi-indeksin lähtöarvo oli 4 (kirroosi), vaste oli vertailukelpoinen kaikkien tehomittareiden kokonaisvasteiden 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 ≥ 2-kertainen normaaliarvon ylärajasta ja HBV-DNA:n määrä oli ≤ 9,0 $\log_{10}$ kopiota/ml lähtötilanteessa, saivat muita useammin virologisen vasteen (HBV-DNA < 400 kopiota/ml, hoitoviikko 48). Enemmistöllä potilaista havaittiin histologisia ja virologisia vasteita hoitoon lähtötilanteen piirteistä riippumatta.

Kokemukset kompensoitua maksasairautta sairastavista potilaista, 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[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologinen paraneminen[b]	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_{10} kopiota/ml)[c]	−6,86*	−5,39	−5,04*	−4,53
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä)[c]	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

[a] potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

[b] primaarinen tulosmuuttuja

[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (herkkyysraja (LLOQ) = 300 kopiota/ml)

Kokemukset kompensoitua maksasairautta sairastavista potilaista, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana HBeAg-positiivisia potilaita, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut (026), ja 85 %:lla 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[a]	116[a]
Histologinen paraneminen[b]	55 %*	28 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	34 %*	16 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	11 %	26 %
n	141	145
Virusmäärän pieneneminen (log_{10} kopiota/ml)[c]	−5,11*	−0,48
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä)[c]	19 %*	1 %

	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut	
	HBeAg-positiivisia (tutkimus 026)	
	ETV 1,0 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	61 %*	15 %
HBeAg-serokonversio	8 %	3 %

*p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05
[a] potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)
[b] primaarinen tulosmuuttuja
[c] 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 kohdalla 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 vasteosuus 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). Lamivudiinihoidossa (n = 355) saavutettu kumulatiivinen vasteosuus 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 %:lla 243:sta entekaviiria saaneesta potilaasta ja 39 %:lla 164:stä lamivudiinia saaneesta potilaasta PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja ALAT-arvo oli normalisoitunut (≤ 1 x ULN) 79 %:lla entekaviiria saaneista ja 68 %:lla lamivudiinia saaneista potilaista.

HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027): Enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 325) saavutettu kumulatiivinen vasteosuus 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 vasteosuus 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 %:lla ja lamivudiinia saaneista 64 %:lla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml hoidon päättyessä. ALAT-arvo oli normalisoitunut (≤ 1 x ULN) 27 %:lla entekaviiria saaneista ja 21 %:lla lamivudiinia saaneista potilaista hoidon päättyessä.

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

Maksabiopsian tulokset: 57 potilasta pivotaalitutkimuksista, joihin osallistuneet eivät olleet saaneet aikaisempaa nukleosidihoitoa – tutkimukset 022 (HBeAg-positiiviset) ja 027 (HBeAg-negatiiviset) – osallistuivat pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, ja heiltä arvioitiin pitkäaikaiset maksan histologiset tulokset. Entekaviirin annos oli 0,5 mg vuorokaudessa pivotaalitutkimuksissa (keskimääräinen altistus 85 viikkoa) ja 1 mg vuorokaudessa jatkotutkimuksessa (keskimääräinen altistus 177 viikkoa), jatkotutkimuksen potilaista 51 sai alussa myös lamivudiinia (mediaanikesto 29 viikkoa). Näistä potilaista 55/57:llä (96 %:lla) saavutettiin histologinen vaste, kuten aikaisemmin määriteltiin (ks. edellä), 50/57:llä (88 %:lla) ilmeni ≥ 1 pisteen huononeminen Ishakin fibroosi-indeksissä. Niillä potilailla, joilla Ishakin fibroosi-indeksin lähtötaso oli ≥ 2, 25/43 (58 %:lla) ilmeni ≥ 2 pisteen huonontuminen. Kaikilla (10/10) potilailla, joilla oli alkutilanteessa pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishakin fibroosi-indeksi 4, 5 tai 6) ilmeni ≥ 1 pisteen huonontuminen (huonontumisen mediaani 1,5 pistettä lähtöarvosta). Pitkäaikaisen biopsian hetkellä kaikilla potilailla HBV-DNA oli < 300 kopiota/ml ja 49/57:llä (86 %:lla) seerumin ALAT-arvo oli ≤ 1 kertaa ULN. Kaikilla 57 potilaalla HBsAg pysyi positiivisena.

Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut
HBeAg-positiiviset (tutkimus 026): Enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 141) saavutettu kumulatiivinen vasteosuus 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 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio.

Niistä 77 potilaasta, jotka jatkoivat entekaviirihoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), 40 %:lla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja 81 %:lla ALAT-arvo oli normalisoitunut (≤ 1 x ULN) hoidon päättyessä.

Ikä/sukupuoli
Entekaviirin tehossa ei ollut ilmeistä sukupuoleen (≈25 % kliinisten tutkimusten potilaista naisia) tai ikään (≈5 % potilaista > 65-vuotiaita) perustuvaa eroa.

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.

<u>Erityisryhmät</u>

Potilaat, joilla oli dekompensoitu maksasairaus
Tutkimukseen 048 osallistui 191 potilasta, joilla oli joko HBeAg-positiivinen tai -negatiivinen krooninen HBV-infektio ja näyttöä maksan dekompensaatiosta (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 esihoitoa entekaviirilla, adefoviiridipivoksiililla tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatilla). Lähtötilanteessa Child–Pugh-pistemäärä oli keskimäärin 8,59 ja

26 %:lla 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 $\log_{10}$ kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvo oli keskimäärin 100 U/l. Potilaista 54 % oli HBeAg-positiivisia ja 35 %:lla 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[a]				
Osuus, joka ei ollut mitattavissa[b] (< 300 kopiota/ml)[b]	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ($\log_{10}$ kopiota/ml)[c]	−4,48*	−3,40	−4,66	−3,90
Child–Pugh-pistemäärä vakaa tai parempi[b,d]	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD-pistemäärä Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta[c,e]	−2,0	−0,9	−2,6	−1,7
HBsAg:n pieneneminen[b]	1 %	0	5 %	0
Seuraavien arvojen normalisoituminen[f]				
ALAT (≤ 1 x ULN) [b]	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumiini (≥ 1 x LLN)[b]	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubiini (≤ 1 x ULN)[b]	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombiiniaika (≤ 1 x ULN)[b]	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR assay (herkkyysraja LLOQ = 300 kopiota/ml).

[b] 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)

[c] Tutkimuksesta poispudonneet = tutkittavaa ei tavoitettu yhteydenotoista huolimatta

[d] Määritelmä: Child–Pugh-pistemäärä pienentynyt tai muuttumaton vs. lähtötilanne

[e] Keskimääräinen MELD-pistemäärä lähtötilanteessa oli entekaviiriryhmässä 17,1 ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 15,3.

[f] 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 %:lla potilaista ja adefoviiriryhmässä

20 %:lla sekä viikolla 48 entekaviiriryhmässä 50 %:lla potilaista ja adefoviiriryhmässä 17 %:lla.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saivat samanaikaisesti HAART-hoitoa
Tutkimukseen 038 osallistui 67 HBeAg-positiivista potilasta ja 1 HBeAg-negatiivinen potilas, 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-ohjelmat eivät sisältäneet emtrisitabiinia eivätkä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. Lähtötilanteessa entekaviiriryhmän potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli kestänyt 4,8 vuotta (mediaani), CD4-pitoisuuden mediaani oli 494 solua/mm^3 (vain 5 potilaalla oli CD4-pitoisuus alle 200 solua/mm^3). 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 kohdalla pienentynyt merkitsevästi enemmän entekaviiria saaneessa ryhmässä (−3,65 $\log_{10}$ kopiota/ml; lumeryhmässä määrä suureni 0,11 $\log_{10}$ kopiota/ml). Alun perin entekaviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla HBV-DNA-pitoisuus oli pienentynyt 48 viikon kohdalla −4,20 $\log_{10}$ kopiota/ml, ja ALAT oli normalisoitunut 37 %:lla 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-hoitoa. HIV-RNA-pitoisuuden laskua on raportoitu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio ja jotka 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 entekaviiria 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). 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 $\log_{10}$ IU/ml ja keskimääräinen ALAT-arvo 103 U/l koko tutkimusjoukossa. Tehon ensisijaisten päätetapahtumien tulokset viikoilla 48 ja 96 on esitetty alla taulukossa.

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

[a] 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 pediatrisista potilaista, jotka ovat mukana kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (028 ja 189) ja joilla on HBeAg-positiivinen krooninen HBV-infektio ja jotka eivät ole saaneet aiemmin nukleosidihoitoa. Näistä kahdesta tutkimuksesta saadaan resistenssitietoja ensimmäisenä vuonna 183 hoidetusta ja seuratusta potilaasta ja toisena vuonna 180 hoidetusta ja seuratusta potilaasta. Genotyyppi on arvioitu kaikilta potilailta, joilta saatiin näytteet ja jotka menettivät virologisen vasteen viikon 96 loppuun mennessä tai joiden HBV-DNA oli ≥ 50 IU/ml viikolla 48 tai viikolla 96. Vuoden 2 aikana genotyyppistä resistenssiä ETV:lle havaittiin kahdella potilaalla (1,1 %:n kumulatiivinen todennäköisyys resistenssille toisen vuoden loppuun mennessä).

Kliininen resistenssi aikuisilla

Resistenssiä seurattiin potilailla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa aluksi 0,5 mg:n (potilaan ensimmäinen nukleosidihoito) tai 1,0 mg:n (potilaan aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut) entekaviiriannoksella ja joille tehtiin hoidonaikainen HBV-DNA:n PCR-määritys viikolla 24 tai sen jälkeen.

Viikon 240 loppuun mennessä ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettiin ETVr-substituutioiden genotyyppisiä muutoksia kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 3 potilaalla, jotka saivat entekaviirihoitoa; näistä kaksi menetti virologisen vasteen (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[a]	Vuosi 4[a]	Vuosi 5[a]
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin[b]	663	278	149	121	108
Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr[c]	1	1	1	0	0
- genotyyppinen ETVr[c] ja virologisen vasteen menettäminen[d]	1	0	1	0	0

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiriresistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3[a]	Vuosi 4[a]	Vuosi 5[a]
Kumulatiivinen todennäköisyys:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr[c]	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotyyppinen ETVr[c] ja virologisen vasteen menettäminen[d]	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

[a] Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa 1 mg:n entekaviiriannosta käytettiin 147 potilaalla 149:stä vuonna 3 sekä kaikilla potilailla vuosina 4 ja 5 ja entekaviiri-lamiduviiniyhdistelmähoitoa (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.

[b] 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).

[c] Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

[d] 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 ± rtL180M lisäksi) havaittiin isolaateissa 5 %:lla (10/187) entekaviiria saaneista potilaista, joilla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joiden resistenssiä seurattiin. Tämä osoittaa, että aikaisempi lamivudiinihoito voi valikoida nämä resistenssisubstituutiot ja että niitä voi esiintyä joissakin harvoissa tapauksissa myös ennen entekaviirihoitoa. Viikon 240 loppuun mennessä 3 potilaalla 10:stä esiintyi virologisen vasteen menettämistä ($\geq 1 \log_{10}$ nousu alhaisimmasta arvosta). Kehittyvä entekaviiriresistenssi tutkimuksissa, joissa aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut viikon 240 loppuun mennessä, on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa.

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

[a] Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa entekaviiri-lamiduviiniyhdistelmähoitoa (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 1:llä potilaalla 33 potilaasta vuonna 5.

[b] 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).

[c] Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

[d] HBV-DNA-pitoisuuden (PCR) ≥ 1 $\log_{10}$:n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.
[e] ETVr minkä tahansa vuoden aikana; virologisen vasteen menettäminen tietyn vuoden aikana.

Niistä potilaista, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja lähtötason HBV-DNA-pitoisuus oli < 10^7 $\log_{10}$ kopiota/ml, 64 %:lla (9/14) saavutettiin HBV-DNA-pitoisuus < 300 kopiota/ml viikolla 48. Näillä 14 potilaalla genotyyppistä entekaviiriresistenssiä ilmeni vähemmän (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] vs. 60,5 % [n = 135], tässä järjestyksessä).

Vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi: Myyntiluvan saamisen jälkeisessä analyysissa, jossa yhdistettiin 17:stä vaiheen 2 ja 3 kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot entekaviiriresistenssistä, havaittiin 5:llä 1461:stä tutkittavasta entekaviiriresistenssiin liittyvä kehittyvä rtA181C-substituutio entekaviirihoidon aikana. Tämä substituutio havaittiin vain lamivudiiniresistenssiin 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 biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Muuttumattomana virtsaan erittyvän lääkevalmistemäärän perusteella biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan vähintään 70 %. C_{max}- ja AUC-arvot suurenevat suhteessa annokseen toistuvien 0,1–1 mg:n annosten jälkeen. Vakaa tila saavutetaan 6–10 vuorokaudessa, kun lääke otetaan kerran päivässä, ja kumuloituminen on ≈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 runsasrasvaisen 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 ≈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 vaikuttavana aineena. 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 bieksponentiaalisesti, ja loppuvaiheen eliminoitumisen puoliintumisaika on ≈128–149 tuntia. Havaittu vaikuttavan aineen kumuloitumisindeksi on ≈2-kertainen, kun lääke annetaan kerran vuorokaudessa, mikä viittaa noin 24 tunnin efektiiviseen kumuloitumisen puoliintumisaikaan.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia 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 ≈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; ≤ 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)
$AUC_{(0-T)}$ (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 vakaana annoksena (n = 9), entekaviirialtistus oli ≈2 kertaa niin suuri kuin terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaistoiminnan muutokset vaikuttivat entekaviirialtistuksen 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 vuotta ja miesten 74 vuotta) ja 20–40-vuotiaita nuorempia (naisten keski-ikä 29 vuotta 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.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä rodun ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan. Johtopäätöksiä voidaan kuitenkin tehdä vain valkoihoisen ja aasialaistaustaisen ryhmän osalta, sillä muihin ryhmiin kuuluvia tutkimushenkilöitä oli liian vähän.

Pediatriset potilaat

Entekaviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa on arvioitu (tutkimus 028) 2–< 18-vuotiailla HBeAg-positiivisilla pediatrisilla 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 korjautuvia 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 löydöstä ei havaittu muilla lajeilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, ei myöskään apinoilla, joille annettiin entekaviiria päivittäin 1 vuoden ajan annoksina, joiden aiheuttama altistus oli ≥ 100-kertainen ihmisten altistukseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa entekaviiria annettiin eläimille enintään 4 viikon ajan, ei havaittu fertiliteetin heikkenemiseen viittaavia merkkejä uros- eikä naarasrotilla korkeillakaan altistuksilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa todettiin kivesmuutoksia (siementiehyeiden degeneraatiota) jyrsijöillä ja koirilla, kun altistus oli ≥ 26-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Apinoilla ei havaittu kivesmuutoksia 1 vuoden kestäneessä tutkimuksessa.

Tiineille rotille ja kaniineille annetulla entekaviirilla ei havaittu olevan alkioon eikä emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia, kun altistus oli ≥ 21-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla todettiin suurilla altistustasoilla emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), sikiöpainon pienentymistä, 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 ilmaantuvuuden lisääntymistä. 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 ≥ 92 kertaa suurempi kuin mitä saavutetaan 0,5 mg:n annoksella ihmisellä tai vastaavalla pediatrisella 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 keuhkokasvainten ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän, kun altistus oli ≥ 4- ja ≥ 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 ilmaantuvuuden lisääntymistä havaittiin vain suuren elinikäisen altistuksen yhteydessä; tällaisia muita kasvaimia 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

Tabletin ydin:
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:
Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/alumiini/PVC-alumiinifoliosta valmistettu läpipainopakkaus, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia.

OPA/alumiini/PVC-alumiinifoliosta valmistettu repäisylinjoin varustettu yksittäispakattu läpipainopakkaus, joka sisältää 30 x 1 tai 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja joka sisältää 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 syyskuu 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21 kesäkuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

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 VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Unkari

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan 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 lääkevalmisteen 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 sovittujen 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).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg entekaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg entekaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg entekaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg entekaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg entekaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
entekaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg entekaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 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

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
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 Entecavir Viatris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Entecavir Viatris -valmistetta
3. Miten Entecavir Viatris -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entecavir Viatris -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entecavir Viatris on ja mihin sitä käytetään

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

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

Hepatiitti B -virusinfektio voi aiheuttaa maksavaurioita. Entecavir Viatris vähentää virusten määrää elimistössäsi ja parantaa maksan tilaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Entecavir Viatris -valmistetta

Älä ota Entecavir Viatris -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 Entecavir Viatris -valmistetta.
- Kerro lääkärillesi, **jos sinulla on ollut munuaisvaivoja.** Tämä on tärkeää, sillä Entecavir Viatris poistuu elimistöstäsi munuaisten kautta, ja annoksen tai antotiheyden muuttaminen voi tällöin olla tarpeen.

- **Älä lopeta Entecavir Viatris -valmisteen ottamista neuvottelematta lääkärisi kanssa**, sillä hoidon lopettaminen voi johtaa hepatiitin eli maksatulehduksen pahenemiseen. Lääkärintarkastuksia ja verikokeita jatketaan vielä useiden kuukausien ajan Entecavir Viatris -hoidon päättymisen jälkeen.

- **Kysy lääkäriltäsi, toimiiko maksasi hyvin**, ja jos ei toimi, kuinka tämä mahdollisesti vaikuttaa Entecavir Viatris -hoitoosi.

- Muista kertoa lääkärille, **jos olet saanut HIV** (ihmisen immuunikatovirus) **-tartunnan**. Sinun ei tule käyttää Entecavir Viatris -valmistetta B-hepatiitin hoitoon, ellet käytä samanaikaisesti HIV-lääkkeitä, muuten HIV-lääkehoidon tehokkuus tulevaisuudessa saattaa heikentyä. Entecavir Viatris ei hoida HIV-infektiotasi.

- **Entecavir Viatris -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.

- **Entecavir Viatris kuuluu lääkeaineryhmään, joka voi aiheuttaa maitohappoasidoosia** (maitohapon liian runsasta määrää veressä) ja maksan suurenemista. Pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu voivat olla maitohappoasidoosin kehittymiseen viittaavia oireita. Tämä harvinainen mutta vakava haittavaikutus on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Maitohappoasidoosi on yleisempi naisilla, varsinkin runsaasti ylipainoisilla naisilla. Lääkärisi seuraa terveydentilaasi säännöllisesti Entecavir Viatris -hoidon aikana.

- **Jos olet aiemmin saanut hoitoa krooniseen hepatiitti B:hen**, mainitse tästä lääkärillesi.

Lapset ja nuoret
Entecavir Viatris -valmistetta ei saa käyttää alle 2-vuotiaille tai alle 10-kiloisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Entecavir Viatris
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Entecavir Viatris ruuan ja juoman kanssa
Entecavir Viatris -valmiste voidaan useimmiten ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa. Jos olet kuitenkin aikaisemmin saanut lääkettä, joka sisältää lamivudiini-nimistä vaikuttavaa ainetta, huomioi seuraava: Jos lääkkeesi vaihdettiin Entecavir Viatris -valmisteeseen siitä syystä, että lamivudiinihoito ei tehonnut, tulee Entecavir Viatris -valmiste ottaa tyhjään mahaan kerran vuorokaudessa. Myös silloin jos maksasairaus on pitkälle edennyt, lääkäri kehottaa ottamaan Entecavir Viatris -annoksen tyhjään mahaan. Tyhjään mahaan ottaminen tarkoittaa, että lääke on otettava vähintään 2 tuntia aterian jälkeen ja vähintään 2 tuntia ennen seuraavaa ateriaa.

Lapset ja nuoret (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) voivat ottaa Entecavir Viatris -valmisteen joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

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

Entecavir Viatris -hoidon aikana ei pitäisi imettää. Kerro lääkärillesi, jos imetät. Ei tiedetä, erittyykö Entecavir Viatris -valmisteen vaikuttava aine, entekaviiri, ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Heitehuimaus, väsymys (uupumus) ja uneliaisuus ovat Entecavir Viatris -valmisteen yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi puoleen.

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

3. Miten Entecavir Viatris -valmistetta otetaan

Kaikki potilaat eivät tarvitse samaa Entecavir Viatris -annosta.

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

Suositeltu annos **aikuisille** on joko 0,5 mg tai 1 mg kerran vuorokaudessa suun kautta (oraalisesti).

Annoksesi riippuu siitä
- oletko saanut aikaisemmin hoitoa HBV-infektioon ja mitä lääkettä olet saanut.
- onko sinulla munuaisvaivoja. 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. Vähintään 32,6-kiloinen lapsi voi ottaa 0,5 mg:n tabletin tai entekaviiria sisältävää oraaliliuosta, jos sellaista on saatavilla. Jos potilas painaa 10–32,5 kg, suositellaan käyttämään entekaviiria sisältävää oraaliliuosta. Annos otetaan aina kerran vuorokaudessa suun kautta (oraalisesti). Entekaviirin käytöstä alle 2-vuotiaille tai alle 10-kiloisille lapsille ei ole annettu suosituksia.

Lapsille ja nuorille (2-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) on saatavilla Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ja mahdollisesti myös oraaliliuos. Lapsesi lääkäri päättää oikean annoksen lapsen painon perusteella.

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. Ota Entecavir Viatris -valmistetta niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri ilmoittaa, jos lääkkeen käytön voi lopettaa ja milloin se tapahtuu.

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

Jos otat enemmän Entecavir Viatris -valmistetta kuin sinun pitäisi
Ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Entecavir Viatris -valmistetta
On tärkeää, että et jätä yhtään annosta ottamatta. Jos unohdat yhden Entecavir Viatris -annoksen, ota se mahdollisimman pian, ja ota sitten seuraava hoito-ohjelman mukainen 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 Entecavir Viatris -hoitoa neuvottelematta lääkärisi kanssa
Joillekin potilaille ilmaantuu hyvin vakavia maksatulehduksen oireita, kun he lopettavat entekaviirin 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.

Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

Aikuiset
- Yleiset (vähintään 1 potilaalla 100:sta): päänsärky, unettomuus, uupumus (hyvin voimakas väsymys), heitehuimaus, uneliaisuus, oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt (dyspepsia) ja lisääntynyt maksaentsyymien määrä veressä.
- Melko harvinaiset (vähintään 1 potilaalla 1 000:sta): ihottuma, hiustenlähtö.
- Harvinaiset (vähintään 1 potilaalla 10 000:sta): vaikea allerginen reaktio.

Lapset ja nuoret
Lapsilla ja nuorilla esiintyvät haittavaikutukset ovat yllä kerrotun mukaisesti samankaltaisia kuin aikuisilla, lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta:
Hyvin yleiset (vähintään 1 potilaalla 10:stä): neutrofiilien pieni määrä (neutrofiilit ovat tietyntyyppisiä veren valkosoluja, jotka ovat tärkeitä infektioiden torjunnassa).

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. Entecavir Viatris -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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 Entecavir Viatris sisältää

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaikuttava aine on entekaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg entekaviiria.

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vaikuttava aine on entekaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää entekaviirimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg entekaviiria.

Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, ”Entecavir Viatris sisältää laktoosia”), magnesiumstearaatti.
Tabletin päällyste: titaanidioksidi (E171), hypromelloosi, makrogoli 400, polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Entecavir Viatris 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”EA”.

Entecavir Viatris 1 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”M” ja toiselle puolelle ”EB”.

Entecavir Viatris kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 30 tablettia; repäisylinjoin varustetuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia; ja purkeissa, joissa on 30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja
McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irlanti

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Unkari

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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