

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 0,5 mg entecavír (sem einhýdrat).

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 1 mg entecavír (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 120,5 mg af mjólkursykri.

Hver 1 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 241 mg af mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefnin í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít/beinhvít, þríhyrningslaga tafla með áletruninni „BMS“ á annarri hliðinni og „1611“ á hinn hliðinni.

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, þríhyrningslaga tafla með áletruninni „BMS“ á annarri hliðinni og „1612“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNISKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Baraclude er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B (HBV) (sjá kafla 5.1) hjá fullorðnum með:

- lifrarsjúkdóm en starfhæfa (compensated) lifur og vísbendingar um virka veirufjölgun, þráláta hækkun á alanín amínótransferasa (ALT) í sermi og vefjafræðilegar vísbendingar um virka bólgu og/eða bandvefsaukningu.
- vantempraðan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Bæði þegar um starfhæfa lifur er að ræða og vantempraðan lifrarsjúkdóm byggist ábendingin á niðurstöðum klínískra rannsókna hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið núkleósíð áður og eru með HBeAg jákvæða og HBeAg neikvæða lifrabólgu B. Varðandi sjúklinga með lifrabólgu B sem svara ekki lamivúdínmeðferð, sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1.

Baraclude er einnig ætlað til meðferðar á langvinnri HBV sýkingu hjá börnum á aldrinum 2 til < 18 ára sem hafa ekki fengið núkleósíð áður og eru með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur og vísbendingar um virka veirueftirmyndun og þráláta hækkun á ALT í sermi eða vefjafræðilegar vísbendingar um í meðallagi eða verulega bólgu og/eða bandvefsaukningu. Varðandi ákvörðun um að hefja meðferð hjá börnum, sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis lækni með reynslu í meðferð á langvinnri lifrabólgu B á að hefja meðferðina.

Skammtar

Liffrarsjúkdómur en starfhæf lifur

Sjúklingar sem hafa ekki fengið nukleósíð áður: ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er 0,5 mg einu sinni á dag, með mat eða án.

Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð (þ.e. vísbendingar um veirur í blóði meðan á lamivúdínmeðferð stóð eða lamivúdín ónæm stökkbreytt afbrigði) (sjá kafla 4.4 og 5.1): ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er 1 mg einu sinni á dag, sem verður að taka á fastandi maga (meira en 2 klst. fyrir og meira en 2 klst. eftir mat) (sjá kafla 5.2). Við LVDr stökkbreytingar þarf að hugleiða entecavír í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavír) frekar en einlyfjameðferð með entecavíri (sjá kafla 4.4.).

Vantempraður liffrarsjúkdómur

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum sjúklingum með vantempraðan liffrarsjúkdóm er 1 mg á dag sem þarf að taka fastandi (a.m.k. 2 klst. fyrir máltíð og a.m.k. 2 klst. eftir máltíð) (sjá kafla 5.2). Fyrir sjúklinga með lifrabólgu B sem svara ekki lamivúdínmeðferð, sjá kafla 4.4 og 5.1.

Meðferðarlengd

Ákjósanleg meðferðarlengd er ekki þekkt. Hugsanlega þarf að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- HBeAg jákvæða fullorðna sjúklinga á að meðhöndla a.m.k. í 12 mánuði eftir að HBe mótefni (seroconversion) koma fram (HBeAg tap og HBV DNA tap og anti-HBe til staðar í tveimur blóðprófum í röð með a.m.k. 3 - 6 mánaða millibili) eða þar til HBs mótefni koma fram eða ef meðferðin skilar ekki árangri (sjá kafla 4.4).
- HBeAg neikvæða fullorðna sjúklinga á að meðhöndla a.m.k. þar til HBs mótefni koma fram eða ef vísbendingar eru um að meðferðin skili ekki árangri. Við lengri meðferð en 2 ár er reglulegt endurmat ráðlagt til þess að tryggja að áframhaldandi meðferð henti sjúklingnum.

Ekki er mælt með að gera hlé á meðferð hjá sjúklingum með vantempraðan liffrarsjúkdóm eða skorpulifur.

Börn

Fyrir hentuga skömmtun hjá börnum er Baraclude mixtúra og Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur fánlegar.

Ákvörðun um meðferð hjá börnum á að byggjast á vandlegri íhugun um þarfir hvers sjúklings og með vísun í gildandi viðmiðunarreglur um meðferð hjá börnum þ.á m. upphafsgildi vefjafræðilegra upplýsinga. Vega þarf og meta ávinning langtíma veirubælingar við áframhaldandi meðferð á móti áhættu af framlengdri meðferð þ.m.t. ónæmi lifrabólgu B veiru.

Viðvarandi hækkun þarf að vera á ALT í sermi í a.m.k. 6 mánuði fyrir meðferð hjá börnum með liffrarsjúkdóm en starfhæfa lifur vegna HBeAg jákvæðrar langvinnrar lifrabólgu B og í a.m.k.12 mánuði hjá sjúklingum með HBeAg neikvæðan sjúkdóm.

Börn sem eru a.m.k. 32,6 kg eiga að fá sólarhringsskammt sem er ein 0,5 mg tafla eða 10 ml (0,5 mg) af mixtúrunni, með eða án matar. Hjá sjúklinum sem vega minna en 32,6 kg á að nota mixtúruna.

Meðferðarlengd hjá börnum

Ákjósanleg meðferðarlengd er ekki þekkt. Í samræmi við nógildandi leiðbeiningar um meðferð hjá börnum þarf hugsanlega að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- HBeAg jákvæð börn á að meðhöndla í a.m.k. 12 mánuði eftir ógreinanlegt HBV DNA og þar til HBeAg mótefni koma fram (HBeAg tap og anti-HBe greinist í tveimur blóðprófum í röð með

a.m.k. 3 - 6 mánaða millibili) eða þar til HBs mótefni koma fram eða þar til meðferðin skilar ekki árangri. Fylgjast á reglulega með ALT í sermi og HBV DNA gildi eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

- HBeAg neikvæð börn á að meðhöndla þar til HBs mótefni koma fram eða ef vísbendingar eru um að meðferðin skili ekki árangri.

Lyfjahvörf hjá börnum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Aldraðir: ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Skömmtum þarf að haga í samræmi við nýrnastarfsemi sjúklings (sjá ráðlagða skammta við skerta nýrnastarfsemi og kafla 5.2).

Kyn og kynþáttur: skammtar eru óháðir kyni og kynþætti.

Skert nýrnastarfsemi: úthreinsun entecavírs minnkar með minnkandi kreatínín úthreinsun (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mínútu m.a. hjá sjúklingum í blóðskilun eða í samfelldri kviðskilun utan sjúkrahúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)). Ráðlagt er að minnka dagsskammtinn með því að nota Baraclude mixtúru, samkvæmt upplýsingum í töflunni. Ef mixtúran er ekki fáanleg, má breyta skammtinum með því að hafa lengra á milli lyfjagjafa, eins og sýnt er í töflunni. Áætlaðar skammtabreytingar byggjast á framreikningi á takmörkuðum upplýsingum og hefur öryggi og verkun þeirra ekki verið metið klínískt. Því skal fylgjast náið með veirusvörun.

Kreatínín úthreinsun (ml/mín)	Baraclude skammtar	
	Sjúklingar sem hafa ekki fengið nukleósíð áður	Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð eða eru með vantepraðan lifrarsjúkdóm
≥ 50	0,5 mg einu sinni á dag	1 mg einu sinni á dag
30 - 49	0,25 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 48 klst. fresti	0,5 mg einu sinni á dag
10 - 29	0,15 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 72 klst. fresti	0,3 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 48 klst. fresti
< 10 Blóðskilun eða CAPD**	0,05 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 5-7 daga fresti	0,1 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 72 klst. fresti

* fyrir skammta < 0,5 mg er mælt með Baraclude mixtúru.

** entecavír er gefið eftir blóðskilun, þá daga sem blóðskilun er.

Skert lifrarstarfsemi: ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf

Baraclude er ætlað til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi: ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Áætlaðar skammtabreytingar byggjast á framreikningi á takmörkuðum upplýsingum og hefur öryggi og verkun þeirra ekki verið metið klínískt. Því skal fylgjast náið með veirusvörun.

Versnandi lifrabólga: talsvert algengt er að langvinn lifrabólga B versni skyndilega og einkennist það af tímabundinni aukningu á ALT í sermi. Við upphaf veiruhemjandi meðferðar getur ALT í sermi aukist hjá sumum sjúklingum um leið og HBV DNA lækkar (sjá kafla 4.8). Þegar sjúkdómurinn fór versnandi meðan á meðferð með entecavír stóð var tíminn þar til sjúkdómurinn fór að versna 4 - 5 vikur (miðgildi). Hjá sjúklingum með starfhæfa lifur var aukning á ALT í blóði yfirleitt hvorki í sambandi við aukningu á bilirúbíni í sermi né vegna lifrabilunar. Aukin hætta er á lifrabilun hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur eftir versnandi lifrabólgu og því á að fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur.

Einnig hefur verið greint frá bráðri versnun lifrabólgu hjá sjúklingum eftir að meðferð við lifrabólgu B hefur verið hætt (sjá kafla 4.2). Versnun eftir að meðferð hefur verið hætt tengist yfirleitt aukningu á HBV DNA og virðist oftast vera sjálfstakmarkandi. Þó hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum m.a. lífshættulegum.

Hjá þeim sjúklingum sem fengu entecavír og höfðu ekki fengið nukleósíð áður fór sjúkdómurinn að versna 23 - 24 vikum (miðgildi) eftir að meðferð var hætt og yfirleitt var um HBeAg neikvæða sjúklinga að ræða (sjá kafla 4.8). Fylgjast þarf vel með sjúklingnum með reglulegu millibili bæði klínískt og fylgja rannsóknaniðurstöðum eftir í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð við lifrabólgu B hefur verið hætt. Ef hentar getur verið rétt að taka aftur upp meðferð við lifrabólgu B.

Sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm: hærri tíðni alvarlegra aukaverkana á lifur (óháð orsökum) kom í ljós hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm, einkum hjá þeim sem eru með stig C á Child-Turcotte-Pugh (CTP) kvarða samanborið við hjá sjúklingum með starfhæfa lifur. Einnig geta sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm verið í aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu og ákveðnar aukaverkanir á nýru eins og lifrar- og nýrnaheilkenni. Því skal fylgjast náið með klínískum gildum og rannsóknaniðurstöðum hjá þessum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.8 og 5.1).

Mjólkursýrublóðsýring (lactic acidosis) og alvarleg lifrarstækkun með fituiferð (steatosis): greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu (þegar ekki er um vefildisskort að ræða), stundum lífshættulegri, venjulega samfara alvarlegri lifrarstækkun og fituiferð í tengslum við notkun á nukleósíð hliðstæðum. Þar sem entecavír er nukleósíð hliðstæða er ekki hægt að útiloka þessa hættu. Meðferð með nukleósíð hliðstæðum ber að stöðva ef ört hækkandi amínótransferasagildi koma fram, áframhaldandi lifrarstækkun eða efnaskiptablóðsýring/ mjólkursýrublóðsýring af óþekktum orsökum kemur í ljós. Góðkynja einkenni frá meltingarvegi eins og ógleði, uppköst og kviðverkir, geta bent til mjólkursýrublóðsýringar. Alvarleg tilvik stundum lífshættuleg tengjast brisbólgu, lifrabilun/fituhrönnun lifrar, nýrnabilun og aukinni þéttni mjólkursýru í sermi. Gæta þarf varúðar þegar sjúklingar (sérstaklega of feitar konur) með lifrarstækkun, lifrabólgu eða aðra þekkta áhættuþætti lifrarsjúkdóma fá nukleósíð hliðstæður. Fylgjast þarf vel með þessum sjúklingum.

Til þess að greina á milli hækkunar amínótransferasa sem svar við meðferð og aukningar sem hugsanlega tengist mjólkursýrublóðsýringu eiga læknar að ganga úr skugga um að breytingar á ALT tengist bata með því að leita svara með öðrum rannsóknaniðurstöðum vegna langvinnrar lifrabólgu B.

Ónæmi og sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð: Stökkbreytingar í HBV pólýmerasa sem kóða lamivúdín ónæmar punktbreytingar geta valdið öðrum punktbreytingum (secondary substitutions), m.a. þeim sem tengjast entecavír tengdu ónæmi (ETVr). Lítið brot sjúklinga sem svara ekki lamivúdínmeðferð sýndi ETVr punktbreytingar við leif rtT184, rtS202 eða rtM250 við upphaf meðferðar. Sjúklingar með lifrabólgu B veiru sem er ónæm fyrir lamivúdíni eru í meiri hættu á að þróa með sér entecavír ónæmi í framhaldi heldur en sjúklingar

sem ekki eru með lamivúdín ónæmi. Uppsafnaðar líkur á entecavír arfgerðarónæmi eftir 1, 2, 3, 4 og 5 ára meðferð í rannsóknum á sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð var 6%, 15%, 36%, 47% og 51%. Fylgjast skal reglulega og oft með veirusvörun hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð og gera viðeigandi próf fyrir ónæmismyndun. Hjá sjúklingum með ófullnægjandi veirusvörun eftir 24. vikna meðferð með entecavír skal hugleiða breytta meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með lamivúdín ónæma HBV sýkingu þarf að hugleiða entecavír í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavír) frekar en einlyfjameðferð með entecavíri.

Lifrabólgu B veira sem er ónæm fyrir lamivúdín tengist aukinni hættu á entecavír ónæmi síðar, óháð umfangi lifrarsjúkdóms, hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm. Veirugegnumbrot (virological breakthrough) getur tengst alvarlegum fylgikvillum undirliggjandi lifrarsjúkdóms. Hjá sjúklingum sem eru bæði með vantempraðan lifrarsjúkdóm og veiruónæmi fyrir lamivúdín, þarf því að hugleiða entecavír í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavír) frekar en einlyfjameðferð með entecavíri.

Börn: Lægri tíðni veirusvörunar (HBV DNA < 50 a.e./ml) kom fram hjá börnum með upphafsgildi HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ a.e./ml (sjá kafla 5.1). Entecavír á aðeins að nota ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið (t.d. ónæmi). Þar sem langtíma- eða jafnvel lífstíðarmeðferð við langvinnri virkri lifrabólgu B getur verið nauðsynleg þarf að hafa í huga áhrif entecavírs á meðferðarkosti síðar.

Lifrabegar: meðan á meðferð með entecavír stendur og áður en hún hefst þarf að meta nýrnastarfsemi vandlega hjá lifrabegum sem fá ciclosporín eða tacrolímus. (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru einnig með lifrabólgu C eða D: engar upplýsingar eru fyrir hendi um áhrif entecavírs hjá sjúklingum sem eru einnig með lifrabólgu C eða D.

Sjúklingar sem eru með HIV (human immunodeficiency virus) og HBV sýkingu og fá ekki andretróveirumeðferð: verkun entecavírs hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem eru samtímis með HIV og HBV smit og eru ekki á virkri HIV meðferð. HIV ónæmi hefur komið fram þegar entecavír var notað við langvinnri lifrabólgu B hjá sjúklingum með HIV sýkingu, sem voru ekki á mjög virkri andretróveirumeðferð (Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)) (sjá kafla 5.1). Því er meðferð með entecavíri ekki ætluð þeim sem eru með HIV og HBV sýkingu og fá ekki andretróveirumeðferð (HAART). Entecavír hefur ekki verið rannsakað með tilliti til notkunar við HIV sýkingu og er sú notkun ekki ráðlögð.

Sjúklingar sem eru með HIV og HBV sýkingu og fá andretróveirumeðferð: entecavír hefur verið rannsakað hjá 68 fullorðnum með HIV/HBV sýkingu sem fengu andretróveirumeðferð (HAART) sem innihélt lamivúdín (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar eru fyrir hendi um áhrif entecavírs hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum sem einnig eru með HIV. Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem einnig eru með HIV og eru með fáar CD4 frumur (< 200 frumur/mm³).

Almennt: gera þarf sjúklingum grein fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að meðferð með entecavír dragi úr hættu á að lifrabólgu B smit berist á milli og því á að gera viðeigandi varúðarráðstafanir.

Mjólkursykur: lyfið inniheldur 120,5 mg af mjólkursykri í hverjum 0,5 mg skammti á dag eða 241 mg af mjólkursykri í hverjum 1 mg skammti á dag. Sjúklingar með sjaldgæfa erfðakvilla þ.e. galaktósaóþol, laktasaskort (Lapp lactase deficiency) eða glúkósa-galaktósa vanfrásog eiga ekki að taka lyfið. Baraclude mixtúra sem er án laktósu er fánleg fyrir þá.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem entecavír skilst aðallega út um nýru (sjá kafla 5.2), geta lyf sem draga úr nýrnastarfsemi eða keppa um virka píplaseytingu og eru gefin samtímis aukið þéttni annars hvors lyfsins. Samtímis gjöf entecavírs og lyfja sem skiljast út um nýru eða hafa áhrif á nýrnastarfsemi hefur ekki verið metin nema

fyrir lamivúdín, adefóvír dípíovoxíl og tenófóvír dísoproxíl fúmarat. Fylgjast þarf náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana þegar entecavír er gefið samtímis þannig lyfjum.

Engar lyfjahvarfamilliverkanir milli entecavírs og lamivúdíns, adefóvírs og tenófóvírs sáust.

Entecavír er hvorki hvarfefni, hvati né hemill fyrir cýtókróm P450 (CYP450) ensím (sjá kafla 5.2). Því er ólíklegt að milliverkanir eigi sér stað milli entecavírs og lyfja sem CYP450 hefur áhrif á.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri: þar sem hugsanleg hættu fyrir fósttrið er óþekkt ættu konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga: ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun entecavírs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi í stórum skömmtum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Baraclude ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Engar upplýsingar eru fyrir hendi um hvort entecavír hafi áhrif á hvort HBV smit berist frá móður til nýbura. Því þarf á viðeigandi hátt að koma í veg fyrir að nýburinn smitist af HBV.

Brjóstgjöf: ekki er vitað hvort entecavír berst í brjóstamjólk hjá konum. Fyrirliggjandi niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum hafa sýnt fram á að entecavír berst í móðurmjólk (sjá nánar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Baraclude stendur.

Frjósemi: rannsóknir á eiturverkunum hjá dýrum sem fengu entecavír hafa ekki sýnt fram á skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl, þreyta og svefndrungi eru algengar aukaverkanir og geta dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

a. Yfirlit yfir öryggi

Algengustu aukaverkanirnar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur, óháð alvarleika með a.m.k. hugsanleg tengsl við entecavír voru höfuðverkur (9%), þreyta (6%), sundl (4%) og ógleði (3%). Einnig hefur verið greint frá versnun lifrabólgu meðan á meðferð með entecavír stóð og eftir að henni lauk (sjá kafla 4.4 og c. Lýsing á völdum aukaverkunum).

b. Tafla með aukaverkunum

Mat á aukaverkunum byggist á lyfjagát eftir markaðssetningu og fjórum tvíblindum, klínískum rannsóknum með 1.720 sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur sem fengu entecavír (n = 862) eða lamivúdín (n = 858) í allt að 107 vikur (sjá kafla 5.1). Í rannsóknunum var öryggi þ.m.t. óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sambærilegt hjá þeim sem fengu entecavír 0,5 mg/sólarhring (679 HbeAg jákvæðir eða neikvæðir sjúklingar sem höfðu ekki fengið nukleósíð áður, meðferðarlengd 53 vikur (miðgildi)), entecavír 1 mg/sólarhring (183 sjúklingar sem svára ekki lamivúdínmeðferð, meðferðarlengd 69 vikur (miðgildi)) og lamivúdín.

Aukaverkanir sem a.m.k eru taldar hafa hugsanleg tengsl við entecavír eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$);

algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ónæmiskerfi:	Mjög sjaldgæfar: Bráðafnæmislík svörun
Geðræn vandamál:	Algengar: svefnleysi
Taugakerfi:	Algengar: höfuðverkur, sundl, svefnhöfði
Meltingarfæri:	Algengar: uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir
Lifur og gall	Algengar: aukning transamínasa
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar: útbrot, skalli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:	Algengar: þreyta

Greint hefur verið frá tilfellum um mjólkursýrublóðsýringu, oft í tengslum við lifrabílu, aðra alvarlega sjúkdóma eða notkun annarra lyfja (sjá kafla 4.4).

Meðferð sem stóð lengur en í 48 vikur: áframhaldandi meðferð með entecavír í 96 vikur (miðgildi) gaf ekki til kynna neinar nýjar spurningar um öryggi.

c. Lýsing á völdum aukaverkunarum

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður voru 5% með hækkað ALT > 3-falt upphafsgildi og < 1% var með ALT hækkað > 2-falt upphafsgildi ásamt heildarbilirúbíni > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Hjá < 1% sjúklinga voru albúmingildi < 2,5 g/dl, hjá 2% voru amýlasagildi > 3-falt upphafsgildi, hjá 11% voru lípasagildi > 3-falt upphafsgildi og hjá < 1% voru blóðflögur < 50.000/mm³.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð voru 4% með hækkað ALT > 3-falt upphafsgildi og < 1% var með ALT hækkað > 2-falt upphafsgildi með heildarbilirúbíni > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Amýlasagildi > 3-falt upphafsgildi hjá 2% sjúklinga, lípasagildi > 3-falt upphafsgildi hjá 18% og hjá < 1% voru blóðflögur < 50.000/mm³.

Versnun meðan á meðferð stendur: Í rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður kom hækkun á ALT fram meðan á meðferð stóð sem var > 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi, hjá 2% sjúklinga sem fengu entecavír á móti 4% sjúklinga sem fengu lamivúdín. Í rannsókn á sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð kom hækkun á ALT fram meðan á meðferð stóð sem var > 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi hjá 2% sjúklinga sem fengu entecavír á móti 11% sjúklinga sem fengu lamivúdín. Hjá þeim sjúklingum sem fengu entecavír kom hækkun á ALT fram meðan á meðferð stóð, á 4 - 5 vikum (miðgildi). Hækkunin gekk yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð og tengdist yfirleitt $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ fækkun á veirum í plasma sem fór á undan eða kom á sama tíma og ALT hækkunin. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur.

Versnun eftir að meðferð hefur verið hætt: greint hefur verið frá bráðri versnun lifrabólgu hjá sjúklingum þegar meðferð gegn lifrabólgu B var hætt, m.a. meðferð með entecavír (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður varð hækkun á ALT hjá 6% sjúklinga sem fengu entecavír og 10% sjúklinga sem fengu lamivúdín (> 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-föld viðmiðun [minnsta upphafsgildi eða gildi eftir seinasta skammt]) við eftirfylgni eftir meðferðarlok. Á meðal sjúklinga sem fengu entecavír og höfðu ekki fengið núkleósíð áður, liðu 23 - 24 vikur (miðgildi) þar til ALT tók að hækka og 86% (24/28) ALT hækkana átti sér stað hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum. Í rannsókn hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð og aðeins takmörkuðum fjölda sjúklinga var fylgt eftir, var ALT hækkun hjá 11% sjúklinga sem fengu entecavír

en enginn sjúklingur sem fékk lamivúdín sýndi ALT hækkun við rannsókn á eftirfylgni eftir meðferðarlok.

Í klínískum rannsóknum var meðferð með entecavíri hætt við fyrirfram ákveðna svörun. Ef meðferð er hætt án tillits við svörunar, getur ALT hækkun eftir meðferð orðið meiri.

d. Börn

Öryggi entecavírs hjá börnum 2 til < 18 ára byggist á tveimur klínískum rannsóknum með sjúklingum með langvinna HBV sýkingu, einni 2. stigs rannsókn á lyfjahvörfum (rannsókn 028) og einni 3. stigs rannsókn (rannsókn 189). Rannsóknirnar byggjast á reynslu hjá 195 HBeAg jákvæðum sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með núkleósíðum áður og fengu entecavír í 99 vikur (miðgildi). Aukaverkanirnar sem komu fram hjá börnum sem fengu entecavír voru í samræmi við það sem kom fram í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (sjá a. Samantekt á öryggi og kafla 5.1) að undanskilinni eftirfarandi aukaverkun hjá börnum:

- mjög algengar aukaverkanir: daufkyrningafæð.

e. Aðrir sjúklingahópar

Sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm: Öryggi entecavírs hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm var metið í slembaðri, opinni samanburðarrannsókn með sjúklingum sem fengu meðferð með entecavír 1 mg/sólarhring (n = 102) eða adefóvír dípívoxíl 10 mg/sólarhring (n = 89) (rannsókn 048). Varðandi aukaverkanir sem koma fram í lið b í töflu um aukaverkanir kom ein aukaverkun til viðbótar [lækkun bíkarbónats í blóði(2%)] í ljós eftir viku 48 hjá sjúklingum sem fengu entecavír. Dánartíðni meðan á rannsókninni stóð var 23% (23/102) og dánarorsök tengdist yfirleitt lifur eins og búast mátti við hjá þessum sjúklingahópi. Tíðni lifrarfrumukrabbameins meðan á rannsókninni stóð var 12% (12/102). Alvarlegar aukaverkanir tengdust yfirleitt lifur, tíðni 69% á rannsóknatímanum. Sjúklingar með hátt CTP-skor í upphafi rannsóknarinnar voru í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: eftir viku 48 var enginn af þeim sjúklingum sem voru með vantempraðan lifrarsjúkdóm og fengu entecavír með hækkað ALT þ.e. bæði > 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi og 1% sjúklinganna var með ALT hækkun > 2-falt upphafsgildi ásamt heildarbilirúbín > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Albúmíngildi < 2,5 g/dl kom fram hjá 30% sjúklinganna, lípasagildi > 3-falt upphafsgildi hjá 10% og blóðflögur < 50.000/mm³ hjá 20%.

Sjúklingar sem einnig eru með HIV sýkingu: Öryggi entecavírs hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með HIV/HBV sýkingu, sem fá mjög virka andretrovírylfjameðferð HAART (highly active antiretroviral therapy) sem innihélt lamivúdín var svipað og hjá sjúklingum sem voru eingöngu með HBV sýkingu (sjá kafla 4.4).

Kyn/aldur: enginn sýnilegur munur var á öryggi entecavírs með tilliti til kyns (í klínísku rannsóknunum voru u.þ.b. 25% konur) eða aldurs (u.þ.b. 5% sjúklinganna voru eldri en 65 ára).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Hjá sjúklingum er takmörkuð reynsla af ofskömmtn entecavírs. Engar óvæntar aukaverkanir komu í ljós hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 20 mg/dag í allt að 14 daga og staka skammta allt að 40 mg. Við ofskömmtn þarf að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eituráhrifa og veita stuðningsmeðferð ef þess gerist þörf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar verkunar, nukleósíða og nukleótíða bakritahemlar.
ATC flokkur: J05AF10

Verkunarháttur: entecavír sem er nukleósíð hliðstæða guanosíns og virkar gegn HBV pólýmerasa, er fosfórýlerað í virkt þrífosfat (TP), sem er með helmingunartímann 15 klst. inni í frumunni. Með því að keppa við náttúrulega hvarfefnið deoxýguanosín þrífosfat, hamlar entecavír-þrífosfat á virkan hátt þrípætttri virkni pólýmerasa veirunnar: (1) Gangsetning HBV pólýmerasa, (2) bakritun neikvæðra DNA þátta frá mRNA (pregenomic) og (3) samtenging jákvæðra þátta HBV DNA. Entecavír-þrífosfat K_i fyrir HBV DNA pólýmerasa er 0,0012 μM . Entecavír-þrífosfat er veikur hemill DNA pólýmerasanna α , β og δ í frumunni með K_i gildi 18 til 40 μM . Auk þess hafði mikil útsetning entecavírs engar aukaverkanir sem skipta máli á γ pólýmerasa eða samtengingu hvatbera á DNA í HepG2 frumum ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Veirueyðandi áhrif: entecavír hamlaði HBV DNA samtengingu (50% lækun EC_{50}) við þéttina 0,004 μM í HepG2 frumum manna eftir yfirfærslu villigerðar HBV. Miðgildi EC_{50} fyrir entecavír gegn LVDr HBV (rtL180M og rtM204V) var 0,026 μM (á bilinu 0,010 - 0,059 μM). Erfðabreyttar veirur með adefóvír-ónæmar punktbreytingar annaðhvort við rtN236T eða rtA181V höfðu fullt næmi fyrir entecavír.

Greining á hamlandi verkun entecavírs gegn ýmsum rannsóknastofu- og klínískum HIV-1 stofnum, þar sem notaðar voru mismunandi frumur og prófunarskilyrði leiddi í ljós EC_{50} gildi á bilinu 0,026 til > 10 míkrom. Lægri EC_{50} gildin komu fram þegar minna veirumagn var notað í prófuninni. Í frumurækt varð entecavír í míkromólarþéttni til þess að M184I stökkbreyting valdist út og staðfestir það hömlunarálag (inhibitory pressure) við háa þéttu entecavírs. HIV afbrigði með M184V stökkbreytingu misstu næmi fyrir entecavíri (sjá kafla 4.4).

Í samsetningarprófum fyrir HBV í frumuræktun kom í ljós að abacavír, dídánósín, lamivúdín, stavúdín, tenófóvír eða zidóvúdín höfðu ekki hamlandi áhrif á anti-HBV virkni entecavírs og átti það við um breið þéttibil. Í HIVgreiningu á veirueyðandi áhrifum hafði entecavír hvorki hamlandi áhrif á anti-HIV virkni þessara sex nukleósíð bakritahemla né emtrícítabíns í frumuræktun við míkromólar þéttu.

Ónæmi í frumuræktun: miðað við villigerð HBV, sýna LVDr veirur sem innihalda rtM204V og rtL180M skiptihópa í bakritum 8-falt minna næmi fyrir entecavíri. Viðbótar innsetning ETVr amínósýra rtT184, rtS202 eða rtM250 dregur úr næmi fyrir entecavíri í frumuræktun. Punktbreytingar sem komu í ljós í einangruðum stofnum (rtT184A, C, F, G, I, L, M eða S; rtS202 C, G eða I; og/eða rtM250I, L eða V) drógu enn frekar úr næmi fyrir entecavíri eða 16- to 741- falt miðað við veiru af villigerð. Lamivúdín ónæmir stofnar með rtL180M og rtM204V ásamt amínósýrupunktbreytingu rtA181C leiddu til 16 til 122-faldrar minnkunar á svipgerðarnæmi fyrir entecavíri. ETVr punktbreytingar við leif rtT184, rtS202 og rtM250 hafa einar og sér aðeins smávægileg áhrif á næmi fyrir entecavíri og komu ekki í ljós þegar LVDr punktbreytingar voru ekki til staðar í röð sýna frá meira en 1.000 sjúklingum. Ónæmi kemur til vegna minni bindingar hemils við breytta HBV bakrita og ónæm HBV afbrigði sýna minni á eftirmyndunarhæfni í frumuræktun.

Klínísk reynsla: kostir meðferðarinnar byggjast á vefjafræðilegri, veirufræðilegri og lífefnafræðilegri svörun ásamt sermissvörun eftir 48 vikna meðferð í virkum samanburðarrannsóknum með 1.633 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B, vísbendingar um veirueftirmyndun (replication) og starfhæfa lifur.

Öryggi og verkun entecavírs var einnig metið í klínískri samanburðarrannsókn með 191 sjúklingi með HBV sýkingu með vantempraðan lifrarsjúkdóm og í klínískri rannsókn með 68 sjúklingum sem voru bæði með HBV og HIV sýkingu.

Í rannsóknum á sjúklingum með starfhæfa lifur var vefjafræðilegur bati skilgreindur sem ≥ 2 -stiga lækkun samkvæmt „Knodell necroinflammatory“ skori miðað við upphafsgildi og ekki versnun samkvæmt „Knodell fibrosis“ skori. Svörun sjúklinga sem í upphafi voru með 4 stig (skorpulifur) samkvæmt „Knodell fibrosis“ skori var sambærileg heildarsvörun samkvæmt öllum mælikvörðum varðandi áhrif (allir sjúklingarnir voru með starfhæfa lifur). Hátt Knodell bólgudreps (necroinflammatory) skor í upphafi (> 10) tengdist meiri vefjafræðilegum bata hjá sjúklingum, sem ekki höfðu fengið núkleósíð áður.

Upphafsgildi ALT ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk og upphafsgildi HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ eintök/ml tengdist hvort tveggja hærri tíðni veirusvörunar (vika 48 HBV DNA < 400 eintök/ml) hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður. Burtséð frá upphafsgildum sýndi meirihluti sjúklinga bæði vefja- og veirufraðilega svörun við meðferðinni.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið núkleósíð áður og eru með starfhæfa lifur:

Niðurstöður úr slembaðri, tvíblindri rannsókn sem stóð í 48 vikur þar sem samanburður var gerður á entecavíri (ETV) og lamivúdín (LVD) hjá HBeAg jákvæðum (022) og HBeAg neikvæðum (027) sjúklingum eru sýndar í töflunni hér að neðan.

	Sjúklingar sem hafa ekki fengið núkleósíð áður			
	HBeAg jákvæðir (rannsókn 022)		HBeAg neikvæðir (rannsókn 027)	
	ETV 0,5 mg einu sinni á dag	LVD 100 mg einu sinni á dag	ETV 0,5 mg einu sinni á dag	LVD 100 mg einu sinni á dag
N	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Vefjafræðilegur bati ^b	72%*	62%	70%*	61%
Bati samkvæmt Ishak fibrosis skor	39%	35%	36%	38%
Versnun samkvæmt Ishak fibrosis skor	8%	10%	12%	15%
N	354	355	325	313
Minnkaður veirufjöldi ($\log_{10}$ eintök/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA ómælanlegt (< 300 eintök/ml með PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALT eðlilegt ($\leq$ eðlileg efri mörk)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg mótefni koma fram	21%	18%		

*p gildi miðað við lamivúdín $< 0,05$

^a sjúklingar með matshæft vefjafræðilegt upphafsgildi (baseline Knodell Necroinflammatory Score ≥ 2)

^b aðalendapunktur (primary endpoint)

^c Roche Cobas Amplicor PCR greining (LLOQ = 300 eintök/ml)

Sjúklingar með starfhæfa lifur sem svara ekki lamivúdínmeðferð:

Í tvíblindri slembivalsrannsókn með HBeAg jákvæðum sjúklingum sem svara ekki lengur lamivúdínmeðferð (026) þar sem 85% sjúklinga voru með LVDr stökkbreytingar í upphafi, skiptu sjúklingar sem fengu lamivúdín við upphaf rannsóknarinnar, annaðhvort yfir í entecavír 1 mg einu sinni á dag (hvorki útskilnaðartímabil (washout period) né skörun) (n = 141) eða héldu áfram að fá meðferð með lamivúdín 100 mg einu sinni á dag (n = 145). Niðurstöður eftir 48 vikur eru sýndar í töflunni hér að neðan.

	Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð	
	HBeAg jákvæðir (rannsókn 026)	
	ETV 1,0 mg einu sinni á dag	LVD 100 mg einu sinni á dag
N	124 ^a	116 ^a
Vefjafræðilegur bati ^b	55%*	28%
Bati samkvæmt Ishak fibrosis skori	34%*	16%
Versnun samkvæmt Ishak fibrosis skori	11%	26%
N	141	145
Minnkaður veirufjöldi ($\log_{10}$ eintök/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNA ómælanlegt (< 300 eintök/ml með PCR) ^c	19%*	1%
ALT eðlilegt ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk)	61%*	15%
HBeAg mótefni koma fram	8%	3%

*p gildi miðað við lamivúdín < 0,05

^a sjúklingar með matshæft vefjafræðilegt upphafsgildi (baseline Knodell Necroinflammatory Score ≥ 2)

^b aðalendapunktur (primary endpoint)

^c Roche Cobas Amplicor PCR greining (LLOQ = 300 eintök/ml)

Niðurstöður eftir meira en 48 vikna meðferð:

Meðferð var hætt þegar fyrirfram ákveðnum skilmerkjum svörunar var náð annaðhvort eftir 48 vikur eða á öðru ári meðferðarinnar. Skilmerki svörunar voru HBV veirubæling (HBV DNA < 0,7 MEq/ml hjá bDNA) og fjarvera HBeAg (hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum) eða ALT < 1,25-föld eðlileg efri mörk (hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum). Sjúklingum sem svöruðu meðferðinni var fylgt eftir í 24 vikur til viðbótar eftir meðferðarlok. Sjúklingar sem uppfylltu veirufraðileg skilmerki svörunar, en ekki sermifraðileg eða lífefnafræðileg héldu áfram blindri meðferð. Sjúklingum sem sýndu ekki veirufraðilega svörun, var boðin annars konar meðferð.

Sjúklingar sem ekki höfðu fengið núkleósíð áður:

HBeAg jákvæðir (rannsókn 022): meðferð með entecavíri í allt að 96 vikur (n = 354) leiddi til uppsafnaðrar svörunartíðni sem var 80% fyrir HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR, 87% fyrir ALT innan eðlilegra marka, 31% fyrir HBeAg mótefnasvörun og 2% fyrir HBsAg mótefnasvörun (5% fyrir fjarveru HbsAg). Fyrir lamivúdín (n = 355) var uppsöfnuð svörunartíðni 39% fyrir HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR, 79% voru með ALT innan eðlilegra marka, 26% fyrir HBeAg mótefnasvörun og 2% fyrir HBsAg mótefnasvörun (3% fyrir fjarveru HbsAg).

Eftir seinasta skammt hjá þeim sjúklingum sem héldu meðferð áfram lengur en í 52 vikur (miðgildi 96 vikur) höfðu 81% af þeim 243 sem fengu entecavír og 39% af þeim 164 sem fengu lamivúdín, HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR á meðan ALT var innan eðlilegra marka ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk) hjá 79% af þeim sem fengu entecavír og hjá 68% af þeim sem fengu lamivúdín.

HBeAg neikvæðir (rannsókn 027): meðferð með entecavíri í allt að 96 vikur (n = 325) leiddi til uppsafnaðrar svörunartíðni, sem var 94% fyrir HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og 89% voru með ALT innan eðlilegra marka miðað við 77% með HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og 84% voru með ALT innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín (n = 313).

Hjá þeim 26 sem fengu entecavír og þá 28 sem fengu lamivúdín og héldu meðferðinni áfram lengur en í 52 vikur (miðgildi 96 vikur) höfðu 96% af þeim sem fengu entecavír og 64% af þeim sem fengu lamivúdín HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR eftir seinasta skammt. ALT var innan eðlilegra marka ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk) hjá 27% af þeim sem fengu entecavír og hjá 21% af þeim sem fengu lamivúdín, eftir seinasta skammt.

Hlutfall sjúklinga sem náðu skilmerkjum svörunar eins og hún er skilgreind í rannsóknaráætluninni og viðhéldu svörun allar 24 vikurnar við eftirfylgni eftir meðferð var 75% (83/111) þeirra sem svöruðu entecavíri miðað við 73% (68/93) þeirra sem svöruðu lamivúdínmeðferð í rannsókn 022 og 46% (131/286) þeirra sem svöruðu entecavíri miðað við 31% (79/253) þeirra sem svöruðu lamivúdín í rannsókn 027. Við 48 vikna eftirfylgni eftir meðferð var svörun ekki til staðar hjá talsverðum fjölda HBeAg neikvæðra sjúklinga.

Niðurstöður vefjasýnis úr lifur: 57 sjúklingar úr lykilrannsóknunum fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið nukleósíð áður, 022 (HBeAg jákvæðir) og 027 (HBeAg neikvæðir), tóku þátt í langtíma rannsókn (rollover) og voru metnir samkvæmt niðurstöðum langtíma lifrarsýnistaka. Í undirstöðurannsóknunum var skammtur entecavírs 0,5 mg á dag (meðalútsetning 85 vikur) og 1 mg á dag í rollover rannsókninni (meðalútsetning 177 vikur). 51 sjúklingur í rollover rannsókninni fékk einnig lamivúdín í upphafi (miðgildi meðferðarlengdar 29 vikur). 55/57 (96%) þessara sjúklinga sýndu vefjafræðilegan bata eins og lýst var áður (sjá hér að ofan) og 50/57 (88%) voru með ≥ 1 stigs minnkun samkvæmt Ishak fibrosis skori. Af þeim sjúklingum sem voru með ≥ 2 samkvæmt Ishak fibrosis skori í upphafi voru 25/43 (58%) með ≥ 2 lækkun. Allir sjúklingar (10/10) sem voru með langt gengna bandvefsmýndun eða skorpulífur í upphafi (Ishak fibrosis skor 4, 5 eða 6) voru með ≥ 1 stigs lækkun (miðgildi lækkunar miðað við upphafsgildi var 1,5 stig). Meðan á langtíma lifrarsýnatökunum stóð voru allir sjúklingarnir með HBV DNA < 300 eintök/ml og 49/57 (86%) voru með ALT $\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk. Allir sjúklingarnir 57 héldust áfram HbsAg jákvæðir.

Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð:

HBeAg jákvæðir (rannsókn 026): meðferð með entecavíri í allt að 96 vikur ($n = 141$) leiddi til uppsafnaðrar svörunartíðni þar sem 30% höfðu HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og 85% voru með ALT innan eðlilegra marka og 17% sjúklinganna höfðu HBeAg mótefnasvörun.

Hjá þeim 77 sjúklingum sem héldu entecavírmeðferð áfram lengur en í 52 vikur (miðgildi 96 vikur) höfðu 40% sjúklinga HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og hjá 81% var ALT innan eðlilegra marka ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk) eftir seinasta skammt.

Aldur/kyn:

Enginn sýnilegur munur var á öryggi entecavírs með tilliti til kyns (í klínísku rannsóknunum voru u.þ.b. 25% konur) eða aldurs (u.þ.b. 5% sjúklinganna voru eldri en 65 ára).

Langtíma rannsókn með eftirfylgni

Rannsókn 080 var slembiröðuð, opin 4. stigs áhorfsrannsókn á langtíma áhættu af entecavir meðferð (ETV, $n=6.216$) eða af annarri viðtekinni HBV nukleósíð (sýra) meðferð (non-ETV) ($n=6.162$) í allt að 10 ár hjá einstaklingum með langtíma HBV (CHB) sýkingu. Klínískar meginniðurstöður tilvika sem metin voru í rannsókninni voru heildartilvik illkynja æxlisvaxtar (samantekin tilvik lifrarfrumukrabbameins (hepatocellular carcinoma, HCC) og illkynja æxlisvaxtar sem ekki er lifrarfrumukrabbamein (non-HCC)), HBV sjúkdómsversnun tengd lifur, non-HCC illkynja æxlisvöxtur, HCC og dauðsföll, þ.m.t. dauðsföll tengd lifur. Í rannsókninni tengdist ETV ekki aukinni hættu á illkynja æxlisvexti samanborið við non-ETV, metið með annað hvort samsettum endapunkti af heild illkynja æxlisvaxtar (ETV $n=331$, non-ETV $n=337$; HR=0,93 [0,8-1,1]) eða stökum endapunkti af non-HCC illkynja æxlisvexti (ETV $n=95$, non-ETV $n=81$; HR=1,1 [0,82-1,5]). Tilkynt tilvik um HBV sjúkdómsversnun tengd lifur og HCC voru sambærileg bæði hjá ETV og non-ETV hópunum. Algengasti illkynja æxlisvöxturinn sem tilkynt var um, hjá bæði ETV og non-ETV hópunum, var HCC og þar á eftir var illkynja sjúkdómar í meltingarfærum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm: Í rannsókn 048 fékk 191 sjúklingur sem var með HBeAg jákvæða eða neikvæða langvinna lifrabólgu B og vísbendingar um lifrabilun sem var 7 stig eða meira samkvæmt CTP kvarða, entecavír 1 mg einu sinni á dag eða adefóvír dípívoxíl 10 mg einu sinni á dag. Sjúklingarnir höfðu annaðhvort fengið meðferð við HBV áður eða ekki (þá eru fyrri meðferðir með entecavír, adefóvír dípívoxíl, eða tenófóvír dísoproxíl fúmarati ekki taldar með). Við upphaf rannsóknarinnar var meðaltal CTP stiga 8,59 og 26% voru í CTP flokki C. Meðalupphafsgildi samkvæmt Model for End Stage Liver Disease (MELD) kvarða var 16,23. Meðalgildi HBV DNA í sermi samkvæmt PCR var 7,83 $\log_{10}$ eintök/ml og meðalgildi ALT í sermi var 100 einingar/l. 54% sjúklinganna voru HBeAg jákvæðir og 35% voru með LVDr punktbreytingar í upphafi rannsóknarinnar. Entecavír var betra en adefóvír dípívoxíl með tilliti til aðal verkunarendapunkts sem er meðalgildi breytinga HBV DNA í sermi miðað við upphafsgildi samkvæmt PCR í viku 24. Niðurstöður endapunkta úr völdum rannsóknum viku 24 og 48 eru sýndar í töflunni.

	Vika 24		Vika 48	
	ETV 1 mg einu sinni á dag	Adefóvír dípívoxíl 10 mg einu sinni á dag	ETV 1 mg einu sinni á dag	Adefóvír dípívoxíl 10 mg einu sinni á dag
N	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Ómælanlegt (<300 eintök/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Meðaltalsbreyting miðað við upphafsgildi (log ₁₀ eintök/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stöðugleiki eða bati CTP stig ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD stig				
Meðaltalsbreyting miðað við upphafsgildi ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg horfin ^b	1%	0	5%	0
Eðlileg gildi: ^f				
ALT (≤ eðlileg efri mörk) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albúmín (≥ eðlileg neðri mörk) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirúbín (≤ eðlileg efri mörk) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Prótrombíními (≤ eðlileg efri mörk) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR greining (LLOQ = 300 eintök/ml).

^b NC=F (luku ekki meðferð=meðferðarrestur), þ.e. meðferð hætt fyrir greiningarviku m.a. vegna dauðsfalla, skorti á verkun, aukaverkunum, meðferð ekki fylgt/eftirfylgni, er talið sem meðferðarrestur (t.d. HBV DNA ≥ 300 eintök/ml).

^c NC=M (luku ekki meðferð=vantar)

^d skilgreint sem lækun eða engin breyting frá upphafsgildi CTP.

^e Meðalupphafsgildi MELD var 17,1 fyrir ETV og 15,3 fyrir adefóvír dípívoxíl.

^f Nefnari táknar sjúklinga með óeðlileg upphafsgildi.

* p<0.05

Tími þar til lifrarfrumukrabbamein kom fram eða dauðsfall (hvort sem var á undan) var sambærilegur hjá báðum meðferðarhópunum. Vaxandi dánartíðni meðan á rannsókninni stóð var 23% (23/102) hjá sjúklingum sem fengu entecavír og 33% (29/89) hjá sjúklingum sem fengu adefóvír dípívoxíl og vaxandi tíðni lifrarfrumukrabbameins á rannsóknartímanum var 12% (12/102) fyrir entecavír og 20% (18/89) fyrir adefóvír dípívoxíl.

Hjá sjúklingum sem voru með LVDr punktbreytingar í upphafi rannsóknarinnar voru 44% sjúklinga sem fengu entecavír með HBV DNA <300 eintök/ml og 20% þeirra sem fengu adefóvír í viku 24, og 50% þeirra sem fengu entecavír og 17% þeirra sem fengu adefóvír í viku 48.

Sjúklingar með HBV og HIV sýkingu og fá andretróveirumeðferð (HAART): í rannsókn 038 voru 67 HBeAg jákvæðir sjúklingar og 1 HBeAg neikvæður sjúklingur sem einnig voru með HIV sýkingu. Sjúklingarnir voru með stöðuga, meðhöndlaða HIV sýkingu (HIV RNA < 400 eintök/ml) með endurtekna HBV sýkingu í blóði og fá virka andretróveirumeðferð (HAART) með lamivúdíni. Andretróveirumeðferðir (HAART) innihéldu hvorki emtrícítabín né tenófóvír dísoproxíl fúmarat. Þegar byrjað var á entecavírmeðferð höfðu sjúklingar verið á meðferð með lamivúdíni í 4,8 ár (miðgildi) og miðgildi CD4 494 frumur/mm³ (þar sem aðeins 5 einstaklingar voru með CD4 < 200 frumur/mm³). Sjúklingar héldu fyrri lamivúdínmeðferð áfram og fengu úthlutað annaðhvort entecavíri 1 mg einu sinni á dag (n = 51) eða lyfleysu (n = 17) í 24 vikur og síðan í 24 vikur í viðbót þar sem allir fengu entecavír. Að 24 vikum liðnum hafði veirufjöldi HBV greinilega minnkað meira hjá þeim sem fengu entecavír (-3,65 á móti aukningu: 0,11 log₁₀ eintök/ml. Hjá þeim sjúklingum sem í upphafi var úthlutað entecavíri var lækun HBV DNA eftir 48 vikur -4,20 log₁₀ eintök/ml og ALT varð innan eðlilegra marka hjá 37% sjúklinga sem voru með óeðlilegt ALT gildi í upphafi og enginn sýndi HBeAg mótefnaumbreytingu.

Sjúklingar með HBV og HIV sýkingu og fá ekki andretrovírumæðferð (HAART): verkun entecavírs hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með HIV og HBV sýkingu samtímis og sem eru ekki á virkri HIV meðferð á sama tíma. Greint hefur verið frá lækkun á HIV RNA hjá sjúklingum með HIV/HBV sýkingu sem fá entecavír einlyfjameðferð án HAART. Í sumum tilvikum hefur HIV M184V afbrigði komið í ljós, sem gefur vísbendingar um val á andretrovírumæðferðum (HAART) sem sjúklingurinn gæti fengið í framtíðinni. Því á ekki að nota entecavír við þessar kringumstæður vegna hættu á HIV ónæmi (sjá kafla 4.4).

Lifrabægar: Öryggi og verkun entecavírs 1 mg einu sinni á dag var metið í einarma rannsókn með 65 sjúklingum sem gengust undir lifrabólgu vegna fylgikvilla langvinnrar lifrabólgu B og sem voru með HBV DNA <172 alþjóðlegar einingar/ml (u.þ.b. 1.000 eintök/ml) þegar ígræðslan var framkvæmd. Í rannsókninni voru karlar 82%, 39% voru af hvítum kynstofni og 37% af asískum uppruna, meðalaldur var 49 ár, 89% sjúklinganna voru með HBeAg neikvæðan sjúkdóm þegar ígræðslan var framkvæmd. Af þeim 61 sjúklingi sem hægt var að meta með tilliti til verkunar (fengu entecavír í a.m.k. 1 mánuð), fengu 60 einnig lifrabólgu B immunoglobulín (HBIG) sem hluta af fyrirbyggjandi meðferð eftir ígræðslu. Af þessum 60 sjúklingum fengu 49 HBIG meðferð lengur en í 6 mánuði. Í þeim 55 tilfellum sem rannsökuð voru í viku 72 eftir ígræðslu voru engin tilvik um endurtekna lifrabólgu B [skilgreint sem HBV DNA ≥ 50 alþjóðlegar einingar/ml (u.þ.b. 300 eintök/ml)] og ekki var greint frá endurtekinni veirusýkingu hjá þeim 6 sjúklingum sem eftir voru þegar tímamæling var skert (at time of censoring). HBsAg tap varð eftir ígræðslu hjá öllum 61 sjúklingunum og 2 þeirra urðu síðar HBsAg jákvæðir þrátt fyrir áframhaldandi ógreinanlegt HBV DNA (<6 alþjóðlegar einingar/ml). Tíðni og eðli aukaverkana í rannsókninni var í samræmi við það sem búast má við hjá sjúklingum sem hafa fengið lifrabólgu, og þekkt öryggi entecavírs.

Börn: Rannsókn 189 er rannsókn á verkun og öryggi entecavírs hjá 180 börnum og unglingum sem hafa ekki fengið núkleósíð áður á aldrinum 2 til < 18 ára með HBeAg jákvæðan langvinnan lifrabólgu B, lifrabólgu en starfhæfa lifur og hækkað ALT. Sjúklingum var slembiraðað (2:1) og fengu blindaða meðferð með entecavír 0,015 mg/kg allt að 0,5 mg/sólarhring (N = 120) eða lyfleysu (N = 60). Slembiröðunin var lagskipt eftir aldri (2 til 6 ára; > 6 til 12 ára og > 12 til < 18 ára). Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni HBV sjúkdóms við upphaf var sambærilegt hjá meðferðarhópunum tveimur og á milli aldurshópa. Við upphaf rannsóknarinnar var meðaltals HBV DNA 8,1 log₁₀ a.e./ml og meðaltals ALT var 103 U/l hjá rannsóknarþýðinu. Niðurstöður fyrir helstu verkunarendapunkta í viku 48 og 96 eru sýndar í töflunni.

	Entecavír		Lyfleysa*
	Vika 48	Vika 96	Vika 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 a.e./ml og HBeAg mótefni koma fram ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 a.e./ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg mótefni koma fram ^a	24,2%	36,7%	10,0%
ALT eðlilegt gildi ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 a.e./ml ^a			
Grunngildi HBV DNA < 8 log ₁₀ a.e./ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Grunngildi HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ a.e./ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (luku ekki meðferð = meðferðarþrenging)

* Þeir sjúklingar sem höfðu verið slembiraðað í lyfleysuhóp og HBe mótefni voru ekki komin fram í viku 48 voru settir í óþega entecavír rannsókn á öðru ári rannsóknarinnar. Því eru aðeins fáanleg slembiröðuð samanburðargögn til loka viku 48.

Mat á ónæmi barna er byggt á gögnum frá börnum, í tveimur klínískum rannsóknum (028 og 189), sem ekki hafa fengið meðferð með núkleósíði og eru með HBeAg jákvæða langvinna HBV sýkingu. Rannsóknirnar tvær veita upplýsingar um ónæmi hjá 183 sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið og fylgst með á fyrsta ári og 180 sjúklingum meðhöndlaðir hafa verið og fylgst með á öðru ári.

Arfgerðarmat var gert hjá öllum sjúklingum þar sem sýni voru fáanleg og fengu veirugegnumbrot (virological breakthrough) á tímabilinu til loka viku 96 eða HBV DNA ≥ 50 a.e./ml mælt eftir viku 48 eða viku 96. Á öðru ári mældist arfgerðarónæmi gegn entecavíri hjá tveimur sjúklingum (1,1% uppsafnaðar líkur út annað ár).

Klínískt ónæmi hjá fullorðnum: sjúklingar í klínísku rannsóknunum fengu 0,5 mg af entecavír sem upphafsskammt (sjúklingar sem höfðu ekki fengið núkléosíð áður) eða 1,0 mg (sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð) og meðan á meðferðinni stóð var HBV DNA greint með PCR í eða eftir viku 24 með tilliti til ónæmis.

Eftir 240 vikna rannsóknir hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkléosíð áður voru vísbendingar um arfgerð ETVr punktbreytinga við T184, rtS202 eða rtM250 hjá 3 sjúklingum sem fengu entecavír, hjá tveimur þeirra var um veirugegnumbrot að ræða (sjá töflu). Þessar punktbreytingar komu aðeins í ljós þar sem LVDr punktbreytingar (rtM204V og rtL180M) voru líka.

Framkomið arfgerðarónæmi fyrir entecavír í 5 ára rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkléosíð áður					
	1. ár	2. ár	3. ár ^a	4. ár ^a	5. ár ^a
Meðhöndlaðir sjúklingar sem fylgst var með, með tilliti til ónæmis ^b	663	278	149	121	108
Sjúklingar á tilgreindu ári með:					
- arfgerðar ETVr ^c	1	1	1	0	0
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	1	0	1	0	0
Uppsafnaðar líkur á:					
- að fram komi arfgerðar ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Niðurstöður endurspegla notkun 1-mg skammts af entecavíri hjá 147 af 149 sjúklingum á 3. ári og öllum sjúklingum á 4. og 5. ári og samsetta entecavír-lamivúdín meðferð (fylgt eftir með langtíma entecavírmeðferð) í 20 vikur (miðgildi) hjá 130 af 149 sjúklingum á 3. ári og í eina viku hjá einum sjúklingi af 121 á 4. ári (rollover study).

^b Nær yfir sjúklinga með a.m.k. eina HBV DNA greiningu með PCR meðan á rannsókninni stóð eða eftir viku 24 til og með viku 58 (1. ár), eftir viku 58 til og með viku 102 (2. ár), eftir viku 102 til og með viku 156 (3. ár), eftir viku 156 til og með viku 204 (4. ár) eða eftir viku 204 til og með viku 252 (5. ár).

^c Sjúklingar sem eru einnig með LVDr punktbreytingar.

^d $\geq 1 \log_{10}$ aukning frá lágmarksgildi HBV DNA greint með PCR, staðfest með endurteknum mælingum eða mælingum í lok ákveðins tímabils.

ETVr punktbreytingar (til viðbótar við LVDr punktbreytingar rtM204V/1 ± rtL180M) komu í ljós í upphafi í einangruðum stofnum úr 10/187 (5%) sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð sem fengu entecavír og fylgst var með með tilliti til ónæmis, sem bendir til að fyrri lamivúdínmeðferð getur valið þessa ónæmu skiptihópa og þeir geta verið til staðar í litlum mæli fyrir entecavírmeðferð. Til og með viku 240 varð veirugegnumbrot ($\geq 1 \log_{10}$ aukning miðað við lágmarksgildi) hjá 3 af 10 sjúklingum. Samantekt á 240 vikna rannsókn sem sýnir ónæmi fyrir entecavír hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð er sýnd í töflunni hér að neðan.

Arfgerðarónæmi fyrir entecavír í 5 ára rannsókn á sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð					
	1. ár	2. ár	3. ár ^a	4. ár ^a	5. ár ^a
Meðhöndlaðir sjúklingar sem fylgst var með, með tilliti til ónæmis ^b	187	146	80	52	33
Sjúklingar á tilgreindu ári með:					
- arfgerðar ETVr ^c	11	12	16	6	2
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Uppsafnaðar líkur á:					
-- að fram komi arfgerðar ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Niðurstöður endurspeglar entecavír-lamivúdín samsetta meðferð (fylgt eftir með langtíma entecavírmeðferð) í 13 vikur (miðgildi) hjá 48 af 80 sjúklingum á 3. ári, 38 vikur (miðgildi) hjá 10 af 52 sjúklingum á 4. ári og í 16 vikur hjá einum af 33 sjúklingum á 5. ári (rollover study).

^b Nær yfir. sjúklinga með a.m.k. eina HBV DNA greiningu með PCR meðan á rannsókninni stóð eða eftir viku 24 til og með viku 58 (1. ár), eftir viku 58 til og með viku 102 (2. ár), eftir viku 102 til og með viku 156 (3. ár), eftir viku 156 til og með viku 204 (4. ár) eða eftir viku 204 til og með viku 252 (5. ár).

^c Sjúklingar sem eru einnig með LVDr punktbreytingar.

^d $\geq 1 \log_{10}$ aukning frá lágmarksgildi HBV DNA greint með PCR, staðfest með endurteknum mælingum eða mælingum í lok ákveðins tímabils.

^e ETVr kom fram hvaða ár sem var; veirugegnumbrot á tilgreindu ári.

Á meðal sjúklinga sem svara ekki lamivúdínmeðferð og höfðu upphafsgildi HBV DNA $\leq 10^7 \log_{10}$ eintök/ml voru 64% (9/14) með HBV DNA <300 eintök/ml í viku 48. Tíðni arfgerðarónæmis fyrir entecavír var minni hjá þessum 14 sjúklingum (uppsafnaðar líkur 18,8% við 5 ára eftirfylgni) en öðrum í rannsókninni (sjá töflu). Einnig kom fram að tíðni ónæmis var minni hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð og voru með upphafsgildi HBV DNA $\leq 10^4 \log_{10}$ eintök/ml mælt með PCR í viku 24 miðað við þá sem uppfylltu ekki þessi skilyrði (5 ára uppsafnaðar líkur 17,6% [n=50] á móti 60,5% [n=135]).

Heildargreining á 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum: Í heildargreiningu sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis á upplýsingum á entecavír ónæmi úr sautján 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum greindist punktbreyting rtA181C sem tengist entecavír ónæmi hjá 5 af 1461 þátttakanda meðan á meðferð með entecavíri stóð. Þessi punktbreyting kom aðeins fram þegar punktbreytingar rtL180M og rtM204V sem tengjast lamivúdín ónæmi voru til staðar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog: entecavír frásogast hratt og hámarkspéttni í plasma er náð eftir 0,5 - 1,5 klst. Nýting hefur ekki verið ákvörðuð. Byggt á útskilnaði óbreytts lyfs í þvagi má ætla að aðgengi sé a.m.k. 70%. C_{max} og AUC eykst í réttu hlutfalli við skammta eftir endurtekna skammta á bilinu 0,1 - 1 mg. Stöðug þéttni næst eftir 6 - 10 daga eftir gjöf einu sinni á dag með u.þ.b. tvöfaldri uppsöfnun. C_{max} og C_{min} við stöðuga þéttni er 4,2 ng/ml og 0,3 ng/ml eftir 0,5 mg og 8,2 ng/ml og 0,5 ng/ml eftir 1 mg. Hjá heilbrigðum einstaklingum voru töflur og mixtúra jafngild (bioequivalent) og er sama hvort lyfjaformið er notað.

Þegar 0,5 mg entecavír var gefið með staðlaðri fituríkri máltíð (945 kkal, 54,6 g fita) eða með léttari máltíð (379 kkal, 8,2 g fita) varð lítilsháttar seinkun á frásogi (1 - 1,5 klst á móti 0,75 klst. á fastandi maga). C_{max} lækkaði um 44 - 46% og AUC um 18 - 20%. Ekki er talið að lægra gildi C_{max} og AUC þegar lyfið er tekið með mat skipti máli klínískt hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið núkleeósíð en gæti haft áhrif hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð (sjá kafla 4.2).

Dreifing: áætlað dreifingarrúmmál entecavírs er meira en heildarlíkamsvökví. Binding við sermisprótein manna *in vitro* er u.þ.b. 13%.

Umbrot: entecavír er hvorki hvarfefni, hemill né hvati í CYP450 ensímkerfinu. Hvorki oxuð né acetýleruð umbrotsefni komu í ljós eftir gjöf ¹⁴C-entecavírs og minniháttar magn fasa II umbrotsefnanna, glúkúroníða og súlfata.

Brotthvarf: entecavír skilst aðallega út um nýru og óbreytt lyf í þvagi við stöðuga þéttni er u.þ.b. 75% af skammtinum. Nýrnaúthreinsun er óháð skammti og er á bilinu 360 - 471 ml/mín sem bendir til að entecavír skiljist út bæði með gauklasíun og píplaseytingu (net tubular secretion). Eftir að hámarksþéttni er náð, dregur úr plasmabéttni entecavírs með veldisfalli (bi-exponential) með lokahelmingunartíma u.þ.b. 128 - 149 klst. Uppsöfnun (accumulation index) er u.þ.b. 2 föld eftir skammt einu sinni á dag, sem bendir til að virkur uppsöfnunar helmingunartími sé u.þ.b. 24 klst.

Skert lifrarstarfsemi: lyfjahvörf sjúklinga með meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi voru sambærileg við lyfjahvörf sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi: úthreinsun entecavírs minnkar með minnkandi kreatínín úthreinsun. U.þ.b. 13% af skammtinum var fjarlægt eftir blóðskilun í fjórar klst. og 0,3% var fjarlægt með CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis). Í töflunni hér fyrir neðan sjást lyfjahvörf entecavírs eftir 1 mg skammt hjá sjúklingum (sem ekki eru með langvinna lifrabólgu B):

	Kreatínín úthreinsun (upphafsgildi) (ml/mín)					
	Eðlileg nýrnastarfsemi > 80	Vægt skert > 50; ≤ 80	Meðalskert 30-50	Alvarlega skert 20-< 30	Alvarlega skert Stjórnað með blóðskilun	Alvarlega skert Stjórnað með CAPD
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C _{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·klst /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/mín) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/mín) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Eftir lifrarígræðslu: útsetning fyrir entecavíri hjá lifrarþegum með HBV sýkingu sem fá stöðugan skammt af ciclosporín A eða tacrólímus (n = 9) var u.þ.b. tvöföld útsetning hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Breyting á nýrnastarfsemi leiddi til aukinnar útsetningar fyrir entecavíri hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Kyn: AUC var 14% hærra hjá konum en körlum, vegna mismunandi nýrnastarfsemi og líkamsþyngdar. Eftir að tillit hafði verið tekið til kreatínín úthreinsunar og líkamsþyngdar var enginn munur á útsetningu hjá konum og körlum.

Aldraðir: áhrif aldurs á lyfjahvörf entecavírs voru metin með því að bera saman einstaklinga 65 - 83 ára (meðalaldur kvenna 69 ár, karla 74 ár) og ungt fólk á aldrinum 20 - 40 ára (meðalaldur kvenna 29 ár, karla 25 ár). AUC var 29% hærra hjá öldruðum en ungu fólki, aðallega vegna mismunandi nýrnastarfsemi og líkamsþyngdar. Eftir að tillit hafði verið tekið til kreatínín úthreinsunar

og líkamsþyngdar var AUC 12,5% herra hjá öldruðum. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með sjúklingum á aldrinum 16 - 75 ára reyndist aldur ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf entecavírs.

Kynþáttur: í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndist kynþáttur ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf entecavírs. Hins vegar er aðeins hægt að draga ályktanir fyrir hvítan kynstofn og Asíubúa því of fáir einstaklingar voru í hinum hópunum.

Börn: Lyfjahvörf entecavírs við jafnvægi voru metin (rannsókn 028) hjá 24 HBeAg jákvæðum börnum 2 til < 18 ára, sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður, með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur. Útsetning fyrir entecavíri hjá þeim sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður og fengu einn 0,015 mg/kg skammt á dag að hámarki 0,5 mg var svipuð og útsetning hjá fullorðnum sem fengu einn 0,5 mg á dag. C_{max} , AUC(0-24) og C_{min} hjá þessum þátttakendum var 6,31 ng/ml, 18,33 ng klst./ml og 0,28 ng/ml.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum á hundum eftir endurtekna skammta kom tímabundin bólga í grennd við æð í miðtaugakerfinu í ljós, þar sem þeir skammtar sem höfðu engin áhrif (no effect doses) jafngiltu 19-faldri og 10-faldri útsetningu hjá mönnum (við skammtana 0,5 og 1 mg). Þessar niðurstöður komu ekki í ljós í rannsóknum eftir endurtekna skammta hjá öðrum tegundum, m.a. hjá öpum sem fengu entecavír daglega í eitt ár og var útsetning ≥ 100 -föld útsetning hjá mönnum.

Í rannsókn á eituráhrif á æxlun hjá dýrum sem fengu entecavír í allt að 4 vikur sáust engin áhrif á frjósemi hjá kven- og karlrottum við mikla útsetningu. Í rannsókn á eituráhrifum hjá nagdýrum og hundum voru breytingar á eistum (hrörnun sáðpíplu) greinilegar eftir endurtekna skammta við útsetningu sem var ≥ 26 -föld útsetning hjá mönnum. Í rannsókn á öpum sem stóð í eitt ár komu engar greinilegar breytingar á eistum í ljós.

Hjá ungafullum rottum og kanínum sem fengu entecavír voru engin eituráhrif greinileg (no effect levels) á fósturvísi eða móður eftir útsetningu sem samsvaraði ≥ 21 -faldri útsetningu hjá mönnum. Eftir mikla útsetningu hjá rottum sáust eituráhrif á móður, eituráhrif á fósturvísi/fóstur (uppsog), minni fósturþyngd, vansköpun í hala og hryggjarliðum, minnkuð beinmyndun (hryggjarliðir, bringubein og kjúkur), auka hryggjarliður í mjóhrygg og rifbein. Hjá kanínum sáust eituráhrif á fósturvísi/fóstur (uppsog), minnkuð beinmyndun (tungubein) og aukin tíðni á myndun auka rifbeins við mikla útsetningu. Í rannsókn á rottum fyrir og eftir fæðingu (peri-postnatal) komu engin áhrif á unga í ljós. Í annarri rannsókn þar sem ungafullum mjólkandi rottum var gefið 10 mg/kg entecavír kom í ljós að fóstur var útsett fyrir entecavíri og að entecavír berst í brjóstamjólk. Hjá ungum rottum sem fengu entecavír frá 4. – 80. dags eftir fæðingu komu í ljós á bata tímabili (110. til 114. dags eftir fæðingu) minnkuð viðbrögð við óvæntu hljóði (acoustic startle response) en ekki meðan á skammtatímabilinu stóð við AUC gildi ≥ 92 -falt gildi hjá mönnum við 0,5 mg skammt eða jafngildan skammt hjá börnum. Út frá þessu útsetningarviðmiði er talið ólíklegt að þessi niðurstaða hafi klínísku þýðingu.

Engar vísbendingar um eituráhrif á erfðaefni komu fram í Ames prófi, greiningu á stökkbreytingum í spendýrafrumum, og rannsókn á frumubreytingum með frumum úr fósturvísi frá Syrian hamstri. Smákjarnarannsókn og rannsóknir á DNA viðgerðum hjá rottum voru einnig neikvæðar. Entecavír olli litningabroti (clastrogenic) í ræktun eitelfruma (manna) við þéttni sem var talsvert hærri en eftir venjulega skammta.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum sem stóð í 2 ár: aukning á tíðni lungnaæxla kom í ljós hjá karlmúsum við útsetningu ≥ 4 -falda og ≥ 2 -falda útsetningu hjá mönnum við 0,5 mg og 1 mg. Æxlismyndun byrjar með fjölgun lungnablöðrufrumna, sem kom ekki fram hjá rottum, hundum eða öpum, sem bendir til að mikilvægasti þátturinn við myndun lungnaæxlis hjá músum sé sennilega tegundarsértækur. Aukin tíðni annarra æxla m.a. heilatróðæxlis (glioma) hjá karl- og kvenrottum, lifraræxli hjá karlmúsum, góðkynja æðaæxli hjá kvenmúsum og lifrarkrabbamein og krabbamein hjá kvenrottum sást aðeins við mikla ævilanga útsetningu. Samt sem áður er ekki hægt að staðfesta nákvæmlega gildi engra áhrifa (no effect level). Ekki er hægt að segja fyrir um hvað þessar niðurstöður hafa að segja hjá mönnum. Sjá klínískar upplýsingar í kafla 5.1.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:

Crospovidón

Mjólkursykureinhýdrat

Magnesíumsterat

Örkristölluð sellulósa

Póvidón

Töfluhúð:

Títantvíoxíð

Hýprómellósa

Makrógól 400

Pólýsorbit 80 (E433)

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:

Crospovidón

Mjólkursykureinhýdrat

Magnesíumsterat

Örkristölluð sellulósa

Póvidón

Töfluhúð:

Títantvíoxíð

Hýprómellósa

Makrógól 400

Rautt járnnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur:

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegri öskju.

Glas:

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver askja inniheldur annaðhvort:

- 30 x 1 filmuhúðaða töflu; 3 þynnur með 10 x 1 filmuhúðaðri töflu, þar sem hver tafla er í Alu/Alu rifgataðri stakskammtaþynnu eða
- 90 x 1 filmuhúðaða töflu; 9 þynnur með 10 x 1 filmuhúðaðri töflu, þar sem hver tafla er í Alu/Alu rifgataðri stakskammtaþynnu

Háþéttni fjöletýlen (HDPE) glas með pólýprópýlen öryggisloki inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur eitt glas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir og ílát séu markaðssett.

6.6 Sérstakar varúðaðráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
Þynnupakkningar: EU/1/06/343/003
EU/1/06/343/006
Glas: EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur
Þynnupakkningar: EU/1/06/343/004
EU/1/06/343/007
Glas: EU/1/06/343/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júní 2006
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. júní 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<https://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Baraclude 0,05 mg/ml mixtúra, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 0,05 mg entecavír (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun
380 mg maltitól/ml
1,5 mg metýlhýdroxýbenzóat/ml
0,18 mg própýlhýdroxýbenzóat/ml
0,3 mg natríum/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefnin í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, litlaus/fölgul lausn.

4. KLÍNISKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Baraclude er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu B (HBV) (sjá kafla 5.1) hjá fullorðnum með:

- lifrarsjúkdóm en starfhæfa (compensated) lifur og vísbendingar um virka veirufjölgun, þráláta hækkun á alanín amínótransferasa (ALT) í sermi og vefjafræðilegar vísbendingar um virka bólgu og/eða bandvefsaukningu.
- vantempraðan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Bæði þegar um starfhæfa lifur er að ræða og vantempraðan lifrarsjúkdóm byggist ábendingin á niðurstöðum klínískra rannsókna hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið núkleósíð áður og eru með HBeAg jákvæða og HBeAg neikvæða lifrabólgu B. Varðandi sjúklinga með lifrabólgu B sem svara ekki lamivúdínmeðferð, sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1.

Baraclude er einnig ætlað til meðferðar á langvinnri HBV sýkingu hjá börnum á aldrinum 2 til < 18 ára sem hafa ekki fengið núkleósíð áður og eru með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur og vísbendingar um virka veirueftirmyndun og þráláta hækkun á ALT í sermi eða vefjafræðilegar vísbendingar um í meðallagi eða verulega bólgu og/eða bandvefsaukningu. Varðandi ákvörðun um að hefja meðferð hjá börnum, sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknið með reynslu í meðferð á langvinnri lifrabólgu B á að hefja meðferðina.

Mælt er með að mæliskeiðin sé þvegin með vatni eftir notkun.

Skammtar

Lifrarsjúkdómur en starfhæf lifur

Sjúklingar sem hafa ekki fengið nukleósíð áður: ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er 0,5 mg einu sinni á dag, með mat eða án.

Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð (þ.e. vísbendingar um veirur í blóði meðan á lamivúdínmeðferð stóð eða lamivúdín ónæm stökkbreytt afbrigði) (sjá kafla 4.4 og 5.1): ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er 1 mg einu sinni á dag, sem verður að taka á fastandi maga (meira en 2 klst. fyrir og meira en 2 klst. eftir mat) (sjá kafla 5.2). Þegar um lamivúdín ónæm stökkbreytt afbrigði er að ræða þarf að hugleiða entecavír í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavír) frekar en einlyfjameðferð með entecavíri (sjá kafla 4.4).

Vantempraður lifrarsjúkdómur

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm er 1 mg á dag sem þarf að taka fastandi (a.m.k. 2 klst. fyrir máltíð og a.m.k. 2 klst. eftir máltíð) (sjá kafla 5.2). Fyrir sjúklinga með lifrabólgu B sem svara ekki lamivúdínmeðferð, sjá kafla 4.4 og 5.1.

Meðferðarlengd

Ákjósanleg meðferðarlengd er ekki þekkt. Hugsanlega þarf að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- HBeAg jákvæða fullorðna sjúklinga á að meðhöndla a.m.k. í 12 mánuði eftir að HBe mótefni (seroconversion) koma fram (HBeAg tap og HBV DNA tap og anti-HBe til staðar í tveimur blóðþrófum í röð með a.m.k. 3 - 6 mánaða millibili) eða þar til HBs mótefni koma fram eða ef meðferðin skilar ekki árangri (sjá kafla 4.4).
- HBeAg neikvæða fullorðna sjúklinga á að meðhöndla a.m.k. þar til HBs mótefni koma fram eða ef vísbendingar eru um að meðferðin skili ekki árangri. Við lengri meðferð en 2 ár er reglulegt endurmat ráðlagt til þess að tryggja að áframhaldandi meðferð henti sjúklingnum.

Ekki er mælt með að gera hlé á meðferð hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm eða skorpulífur.

Börn

Ákvörðun um meðferð hjá börnum á að byggjast á vandlegri íhugun um þarfir hvers sjúklings og með vísun í gildandi viðmiðunarreglur um meðferð hjá börnum þ.á m. upphafsgildi vefjafræðilegra upplýsinga. Vega þarf og meta ávinning langtíma veirubælingar við áframhaldandi meðferð á móti áhættu af framlengdri meðferð þ.m.t. ónæmi lifrabólgu B veiru.

Viðvarandi hækkun þarf að vera á ALT í sermi í a.m.k. 6 mánuði fyrir meðferð hjá börnum með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur vegna HBeAg jákvæðrar langvinnrar lifrabólgu B og í a.m.k.12 mánuði hjá sjúklingum með HBeAg neikvæðan sjúkdóm.

Ráðlagður dagsskammtur hjá börnum sem eru a.m.k. 10 kg eru sýndur í töflunni hér á eftir. Sjúklingar geta fengið lyfið með eða án matar. Hjá sjúklingum sem vega minna en 32,6 kg á að nota mixtúruna. Börn sem eru a.m.k. 32,6 kg eiga að fá 10 ml (0,5 mg) af mixtúrunni eða eina 0,5 mg töflu einu sinni á dag.

Skammar fyrir börn 2 til < 18 ára sem hafa ekki fengið nukleósíð áður	
Líkamsþyngd ^a	Ráðlagður dagsskammtur af mixtúru ^b
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml

22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
A.m.k.32,6 kg ^b	10,0 ml

^a Líkamsþyngd á að námundu að næsta 0.1 kg.

^b Börn sem eru a.m.k. 32,6 kg eiga að fá 10,0 ml (0,5 mg) af mixtúru eða eina 0,5 mg töflu einu sinni á dag.

Meðferðarlengd hjá börnum

Ákjósanleg meðferðarlengd er ekki þekkt. Í samræmi við núgildandi leiðbeiningar um meðferð hjá börnum þarf hugsanlega að hætta meðferð við eftirfarandi aðstæður:

- HBeAg jákvæð börn á að meðhöndla í a.m.k. 12 mánuði eftir ógreinanlegt HBV DNA og þar til HBeAg mótefni koma fram (HBeAg tap og anti-HBe greinist í tveimur blóðþrófum í röð með a.m.k. 3 - 6 mánaða millibili) eða þar til HBs mótefni koma fram eða þar til meðferðin skilar ekki árangri. Fylgjast á reglulega með ALT í sermi og HBV DNA gildi eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).
- HBeAg neikvæð börn á að meðhöndla þar til HBs mótefni koma fram eða ef vísbendingar eru um að meðferðin skili ekki árangri.

Lyfjahlvörf hjá börnum með skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

Aldraðir: ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Skömmtum þarf að haga í samræmi við nýrnastarfsemi sjúklings (sjá ráðlagða skammta við skerta nýrnastarfsemi og kafla 5.2).

Kyn og kynþáttur: skammtar eru óháðir kyni og kynþætti.

Skert nýrnastarfsemi: úthreinsun entecavírs minnkar með minnkandi kreatínín úthreinsun (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mínútu m.a. hjá sjúklingum í blóðskilun eða í samfelldri kviðskilun utan sjúkráhúss (continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)). Ráðlagt er að minnka dagsskammtinn með því að nota Baraclude mixtúru, samkvæmt upplýsingum í töflunni. Ef mixtúran er ekki fáanleg, má breyta skammtinum með því að hafa lengra á milli lyfjagjafa, eins og sýnt er í töflunni. Áætlaðar skammtabreytingar byggjast á framreikningi á takmörkuðum upplýsingum og hefur öryggi og verkun þeirra ekki verið metið klínískt. Því skal fylgjast náið með veirusvörun.

Kreatínín úthreinsun (ml/mín)	Baraclude skammtar	
	Sjúklingar sem hafa ekki fengið núkleósíð áður	Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð eða eru með vantempraðan lifrarsjúkdóm
≥ 50	0,5 mg einu sinni á dag	1 mg einu sinni á dag
30 - 49	0,25 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 48 klst. fresti	0,5 mg einu sinni á dag
10 - 29	0,15 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 72 klst. fresti	0,3 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 48 klst. fresti
< 10 Blóðskilun eða CAPD**	0,05 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 5-7 daga fresti	0,1 mg einu sinni á dag EÐA 0,5 mg á 72 klst. fresti

** entecavír er gefið eftir blóðskilun, þá daga sem blóðskilun er.

Skert lifrarstarfsemi: ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjagjöf

Baraclude er ætlað til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi: ráðlagt er að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Áætlaðar skammtabreytingar byggjast á framreikningi á takmörkuðum upplýsingum og hefur öryggi og verkun þeirra ekki verið metið klínískt. Því skal fylgjast náið með veirusvörum.

Versnandi lifrabólga: talsvert algengt er að langvinn lifrabólga B versni skyndilega og einkennist það af tímabundinni aukningu á ALT í sermi. Við upphaf veiruhemjandi meðferðar getur ALT í sermi aukist hjá sumum sjúklingum um leið og HBV DNA lækkar (sjá kafla 4.8). Þegar sjúkdómurinn fór versnandi meðan á meðferð með entecavír stóð var tíminn þar til sjúkdómurinn fór að versna 4 - 5 vikur (miðgildi). Hjá sjúklingum með starfhæfa lifur var aukning á ALT í blóði yfirleitt hvorki í sambandi við aukningu á bilirúbíni í sermi né vegna lifrabilunar. Aukin hætta er á lifrabilun hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm eða skorpulifur eftir versnandi lifrabólgu og því á að fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur.

Einnig hefur verið greint frá bráðri versnun lifrabólgu hjá sjúklingum eftir að meðferð við lifrabólgu B hefur verið hætt (sjá kafla 4.2). Versnun eftir að meðferð hefur verið hætt tengist yfirleitt aukningu á HBV DNA og virðist oftast vera sjálfstakmarkandi. Þó hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum m.a. lífshættulegum.

Hjá þeim sjúklingum sem fengu entecavír og höfðu ekki fengið núkleósíð áður fór sjúkdómurinn að versna 23 - 24 vikum (miðgildi) eftir að meðferð var hætt og yfirleitt var um HBeAg neikvæða sjúklinga að ræða (sjá kafla 4.8). Fylgjast þarf vel með sjúklingnum með reglulegu millibili bæði klínískt og fylgja rannsóknaniðurstöðum eftir í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð við lifrabólgu B hefur verið hætt. Ef hentar getur verið rétt að taka aftur upp meðferð við lifrabólgu B.

Sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm: hærri tíðni alvarlegra aukaverkana á lifur (óháð orsökum) kom í ljós hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm, einkum hjá þeim sem eru með stig C á Child-Turcotte-Pugh (CTP) kvarða samanborið við hjá sjúklingum með starfhæfa lifur. Einnig geta sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm verið í aukinni hættu á að fá mjólkursýrublóðsýringu og ákveðnar aukaverkanir á nýru eins og lifrar- og nýrnaheilkenni. Því skal fylgjast náið með klínískum gildum og rannsóknaniðurstöðum hjá þessum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.8 og 5.1).

Mjólkursýrublóðsýring (lactic acidosis) og alvarleg lifrarstækkun með fituiferð (steatosis): greint hefur verið frá mjólkursýrublóðsýringu (þegar ekki er um vefildisskort að ræða), stundum lífshættulegri, venjulega samfara alvarlegri lifrarstækkun og fituiferð í tengslum við notkun á núkleósíð hliðstæðum. Þar sem entecavír er núkleósíð hliðstæða er ekki hægt að útiloka þessa hættu. Meðferð með núkleósíð hliðstæðum ber að stöðva ef ört hækkandi aminótransferasagildi koma fram, áframhaldandi lifrarstækkun eða efnaskiptablóðsýring/ mjólkursýrublóðsýring af óþekktum orsökum kemur í ljós. Góðkynja einkenni frá meltingarvegi eins og ógleði, uppköst og kviðverkir, geta bent til mjólkursýrublóðsýringar. Alvarleg tilvik stundum lífshættuleg tengjast brisbólgu, lifrabílnun/fituhrönnun lifrar, nýrnabilun og aukinni þéttni mjólkursýru í sermi. Gæta þarf varúðar þegar sjúklingar (sérstaklega of feitar konur) með lifrarstækkun, lifrabólgu eða aðra þekkta áhættuþætti lifrarsjúkdóma fá núkleósíð hliðstæður. Fylgjast þarf vel með þessum sjúklingum.

Til þess að greina á milli hækkunar aminótransferasa sem svar við meðferð og aukningar sem hugsanlega tengist mjólkursýrublóðsýringu eiga læknar að ganga úr skugga um að breytingar á ALT tengist bata með því að leita svara með öðrum rannsóknaniðurstöðum vegna langvinnrar lifrabólgu B.

Ónæmi og sérstakar varúðarráðstafanir hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð: Stökkbreytingar í HBV pólýmerasa sem kóða lamivúdín ónæmar punktbreytingar geta valdið öðrum punktbreytingum (secondary substitutions), m.a. þeim sem tengjast entecavír tengdu ónæmi (ETVr). Lítið brot sjúklinga sem svara ekki lamivúdínmeðferð sýndi ETVr punktbreytingar við leif rtT184, rtS202 eða rtM250 við upphaf meðferðar. Sjúklingar með lifrabólgu B veiru sem er ónæm fyrir lamivúdíni eru í meiri hættu á að þróa með sér entecavír ónæmi í framhaldi heldur en sjúklingar sem ekki eru með lamivúdín ónæmi. Uppsafnaðar líkur á entecavír arfgerðarónæmi eftir 1, 2, 3, 4 og 5 ára meðferð í rannsóknum á sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð var 6%, 15%, 36%, 47% og 51%. Fylgjast skal reglulega og oft með veirusvörun hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð og gera viðeigandi próf fyrir ónæmismyndun. Hjá sjúklingum með ófullnægjandi veirusvörun eftir 24. vikna meðferð með entecavír skal hugleiða breytta meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með lamivúdín ónæma HBV sýkingu þarf að hugleiða entecavír í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavír) frekar en einlyfjameðferð með entecavíri.

Lifrabólgu B veira sem er ónæm fyrir lamivúdíni tengist aukinni hættu á entecavír ónæmi síðar, óháð umfangi lifrarsjúkdóms, hjá sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm. Veirugegnumbrot (virological breakthrough) getur tengst alvarlegum fylgikvillum undirliggjandi lifrarsjúkdóms. Hjá sjúklingum sem eru bæði með vantempraðan lifrarsjúkdóm og veiruónæmi fyrir lamivúdíni, þarf því að hugleiða entecavír í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavír) frekar en einlyfjameðferð með entecavíri.

Börn: Lægri tíðni veirusvörunar (HBV DNA < 50 a.e./ml) kom fram hjá börnum með upphafsgildi HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ a.e./ml (sjá kafla 5.1). Entecavír á aðeins að nota ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið (t.d. ónæmi). Þar sem langtíma- eða jafnvel lífstíðarmeðferð við langvinnri virkri lifrabólgu B getur verið nauðsynleg þarf að hafa í huga áhrif entecavírs á meðferðarkosti síðar.

Lifrarþegar: meðan á meðferð með entecavír stendur og áður en hún hefst þarf að meta nýrnastarfsemi vandlega hjá lifrarþegum sem fá ciclosporín eða tacrolímus. (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem eru einnig með lifrabólgu C eða D: engar upplýsingar eru fyrir hendi um áhrif entecavírs hjá sjúklingum sem eru einnig með lifrabólgu C eða D.

Sjúklingar sem eru með HIV (human immunodeficiency virus) og HBV sýkingu og fá ekki andretrovírameðferð: verkun entecavírs hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem eru samtímis með HIV og HBV smit og eru ekki á virkri HIV meðferð. HIV ónæmi hefur komið fram þegar entecavír var notað við langvinnri lifrabólgu B hjá sjúklingum með HIV sýkingu, sem voru ekki á mjög virkri andretrovírameðferð (Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)) (sjá kafla 5.1). Því er meðferð með entecavíri ekki ætluð þeim sem eru með HIV og HBV sýkingu og fá ekki andretrovírameðferð (HAART). Entecavír hefur ekki verið rannsakað með tilliti til notkunar við HIV sýkingu og er sú notkun ekki ráðlögð.

Sjúklingar sem eru með HIV og HBV sýkingu og fá andretrovírameðferð: entecavír hefur verið rannsakað hjá 68 fullorðnum með HIV/HBV sýkingu sem fengu andretrovírameðferð (HAART) sem innihélt lamivúdín (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar eru fyrir hendi um áhrif entecavírs hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum sem einnig eru með HIV. Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga sem einnig eru með HIV og eru með fáar CD4 frumur (< 200 frumur/mm³).

Almennt: gera þarf sjúklingum grein fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að meðferð með entecavír dragi úr hættu á að lifrabólgu B smit berist á milli og því á að gera viðeigandi varúðarráðstafanir.

Maltitól: Baraclude mixtúra inniheldur maltitól. Sjúklingar með frúktósaóþol sem er sjaldgæfur erfðakvilli eiga ekki að nota lyfið. Sjúklingar með frúktósaóþol geta tekið Baraclude töflur þar sem þær innihalda ekki maltitól.

Parahýdroxýbenzóat: Baraclude mixtúra inniheldur rotvarnarefnin metýlhýdroxýbenzóat og própýlhýdroxýbenzóat, sem geta valdið ofnæmi (hugsanlega síðkomnu).

Natríum: Hver ml af lyfinu inniheldur 0,015 mmól (eða 0,3 mg) af natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem entecavír skilst aðallega út um nýru (sjá kafla 5.2), geta lyf sem draga úr nýrnastarfsemi eða keppa um virka píplaseytingu og eru gefin samtímis aukið þéttni annars hvors lyfsins. Samtímis gjöf entecavírs og lyfja sem skiljast út um nýru eða hafa áhrif á nýrnastarfsemi hefur ekki verið metin nema fyrir lamivúdín, adefóvír dípíovoxíl og tenófóvír dísoproxíl fúmarat. Fylgjast þarf náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana þegar entecavír er gefið samtímis þannig lyfjum.

Engar lyfjahvarfamilliverkanir milli entecavírs og lamivúdíns, adefóvírs og tenófóvírs sáust.

Entecavír er hvorki hvarfefni, hvati né hemill fyrir cytókróm P450 (CYP450) ensím (sjá kafla 5.2). Því er ólíklegt að milliverkanir eigi sér stað milli entecavírs og lyfja sem CYP450 hefur áhrif á.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri: þar sem hugsanleg hættu fyrir fósttrið er óþekkt ættu konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga: ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun entecavírs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi í stórum skömmtum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Baraclude ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Engar upplýsingar eru fyrir hendi um hvort entecavír hafi áhrif á hvort HBV smit berist frá móður til nýbura. Því þarf á viðeigandi hátt að koma í veg fyrir að nýburinn smitist af HBV.

Brjóstagjöf: ekki er vitað hvort entecavír berst í brjóstamjólk hjá konum. Fyrirliggjandi niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum hafa sýnt fram á að entecavír berst í móðurmjólk (sjá nánar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Baraclude stendur.

Frjósemi: rannsóknir á eiturverkunum hjá dýrum sem fengu entecavír hafa ekki sýnt fram á skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl, þreyta og svefndrungi eru algengar aukaverkanir og geta dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

a. Yfirlit yfir öryggi

Algengustu aukaverkanirnar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur, óháð alvarleika með a.m.k. hugsanleg tengsl við entecavír voru höfuðverkur (9%), þreyta (6%), sundl (4%) og ógleði (3%). Einnig hefur verið greint frá versnun lifrabólgu meðan á meðferð með entecavír stóð og eftir að henni lauk (sjá kafla 4.4 og c. *Lýsing á völdum aukaverkunum*).

b. Tafla með aukaverkunum

Mat á aukaverkunum byggist á lyfjagát eftir markaðssetningu og fjórum tvíblindum, klínískum rannsóknum með 1.720 sjúklingum með langvinna lifrabólgu B og lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur sem fengu entecavír (n = 862) eða lamivúdín (n = 858) í allt að 107 vikur (sjá kafla 5.1). Í rannsóknunum var öryggi þ.m.t. óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sambærilegt hjá þeim sem fengu entecavír 0,5 mg/sólarhring (679 HbeAg jákvæðir eða neikvæðir sjúklingar sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður, meðferðarlengd 53 vikur (miðgildi)), entecavír 1 mg/sólarhring (183 sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð, meðferðarlengd 69 vikur (miðgildi)) og lamivúdín.

Aukaverkanir sem a.m.k eru taldar hafa hugsanleg tengsl við entecavír eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<i>Ónæmiskerfi:</i>	Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmislík svörun
<i>Geðræn vandamál:</i>	Algengar: svefnleysi
<i>Taugakerfi:</i>	Algengar: höfuðverkur, sundl, svefnhöfgi
<i>Meltingarfæri:</i>	Algengar: uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir
<i>Lifur og gall</i>	Algengar: aukning transamínasa
<i>Húð og undirhúð</i>	Sjaldgæfar: útbrot, skalli
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Algengar: þreyta

Greint hefur verið frá tilfellum um mjólkursýrublóðsýringu, oft í tengslum við lifrabilun, aðra alvarlega sjúkdóma eða notkun annarra lyfja (sjá kafla 4.4).

Meðferð sem stóð lengur en í 48 vikur: áframhaldandi meðferð með entecavír í 96 vikur (miðgildi) gaf ekki til kynna neinar nýjar spurningar um öryggi.

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður voru 5% með hækkað ALT > 3-falt upphafsgildi og < 1% var með ALT hækkun > 2-falt upphafsgildi ásamt heildarbilirúbíni > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Hjá < 1% sjúklinga voru albúmíngildi < 2,5 g/dl, hjá 2% voru amýlasagildi > 3-falt upphafsgildi, hjá 11% voru lípasagildi > 3-falt upphafsgildi og hjá < 1% voru blóðflögur < 50.000/mm³.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð voru 4% með hækkað ALT > 3-falt upphafsgildi og < 1% var með ALT hækkað > 2-falt upphafsgildi með heildarbilirúbíni > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Amýlasagildi > 3-falt upphafsgildi hjá 2% sjúklinga, lípasagildi > 3-falt upphafsgildi hjá 18% og hjá < 1% voru blóðflögur < 50.000/mm³.

Versnun meðan á meðferð stendur: í rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður kom hækkun á ALT fram meðan á meðferð stóð sem var > 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi, hjá 2% sjúklinga sem fengu entecavír á móti 4% sjúklinga sem fengu lamivúdín. Í rannsókn á sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð kom hækkun á ALT fram meðan á meðferð stóð sem var > 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi hjá 2% sjúklinga sem fengu entecavír á móti 11% sjúklinga sem fengu lamivúdín. Hjá þeim sjúklingum sem fengu entecavír kom hækkun á ALT fram meðan á meðferð stóð, á 4 - 5 vikum (miðgildi). Hækkunin gekk yfirleitt til baka við áframhaldandi meðferð og tengdist yfirleitt $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ fækkun á veirum í plasma sem fór á undan eða kom á sama tíma og ALT hækkunin. Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi meðan á meðferð stendur.

Versnun eftir að meðferð hefur verið hætt: greint hefur verið frá bráðri versnun lifrabólgu hjá sjúklingum þegar meðferð gegn lifrabólgu B var hætt, m.a. meðferð með entecavír (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður varð hækkun á ALT hjá 6% sjúklinga sem fengu entecavír og 10% sjúklinga sem fengu lamivúdín (> 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-föld viðmiðun [minnsta upphafsgildi eða gildi eftir seinasta skammt]) við eftirfylgni eftir meðferðarlok. Á meðal sjúklinga sem fengu entecavír og höfðu ekki fengið núkleósíð áður, liðu 23 - 24 vikur (miðgildi) þar til ALT tók að hækka og 86% (24/28) ALT hækkana átti sér stað hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum. Í rannsókn hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð og aðeins takmörkuðum fjölda sjúklinga var fylgt eftir, var ALT hækkun hjá 11% sjúklinga sem fengu entecavír en enginn sjúklingur sem fékk lamivúdín sýndi ALT hækkun við rannsókn á eftirfylgni eftir meðferðarlok.

Í klínískum rannsóknum var meðferð með entecavíri hætt við fyrirfram ákveðna svörum. Ef meðferð er hætt án tillits við svörunar, getur ALT hækkun eftir meðferð orðið meiri.

d. Börn

Öryggi entecavírs hjá börnum 2 til < 18 ára byggist á tveimur klínískum rannsóknum með sjúklingum með langvinna HBV sýkingu, einni 2. stigs rannsókn á lyfjahvörfum (rannsókn 028) og einni 3. stigs rannsókn (rannsókn 189). Rannsóknirnar byggjast á reynslu hjá 195 HBeAg jákvæðum sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð með núkleósíðum áður og fengu entecavír í 99 vikur (miðgildi). Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum sem fengu entecavír voru í samræmi við það sem kom fram í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (sjá a. Samantekt á öryggi og kafla 5.1) að undanskilinni eftirfarandi aukaverkun hjá börnum:

- mjög algengar aukaverkanir: daufkyrningafæð.

e. Aðrir sjúklingahópar

Sjúklingar með vantevnaðan lifrarsjúkdóm: öryggi entecavírs hjá sjúklingum með vantevnaðan lifrarsjúkdóm var metið í slembaðri, opinni samanburðarrannsókn með sjúklingum sem fengu meðferð

með entecavír 1 mg/sólarhring (n = 102) eða adefóvír dípívoxíl 10 mg/sólarhring (n = 89) (rannsókn 048). Varðandi aukaverkanir sem koma fram í lið b í töflu um aukaverkanir kom ein aukaverkun til viðbótar [lækkun bíkarbónats í blóði(2%)] í ljós eftir viku 48 hjá sjúklingum sem fengu entecavír. Dánartíðni meðan á rannsókninni stóð var 23% (23/102) og dánarorsök tengdist yfirleitt lifur eins og búast mátti við hjá þessum sjúklingahóp. Tíðni lifrarfrumukrabbameins meðan á rannsókninni stóð var 12% (12/102). Alvarlegar aukaverkanir tengdust yfirleitt lifur, tíðni 69% á rannsóknatímanum. Sjúklingar með hátt CTP-skor í upphafi rannsóknarinnar voru í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður: eftir viku 48 var enginn af þeim sjúklingum sem voru með vantempraðan lifrarsjúkdóm og fengu entecavír með hækkað ALT þ.e. bæði > 10-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi og 1% sjúklinganna var með ALT hækkun > 2-falt upphafsgildi ásamt heildarbilirúbín > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Albúmíngildi < 2,5 g/dl kom fram hjá 30% sjúklinganna, lípasagildi > 3-falt upphafsgildi hjá 10% og blóðflögur < 50.000/mm³ hjá 20%.

Sjúklingar sem einnig eru með HIV sýkingu: öryggi entecavírs hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga með HIV/HBV sýkingu, sem fá mjög virka andretrovírylfjameðferð HAART (highly active antiretroviral therapy) sem innihélt lamivúdín var svipað og hjá sjúklingum sem voru eingöngu með HBV sýkingu (sjá kafla 4.4).

Kyn/aldur: enginn sýnilegur munur var á öryggi entecavírs með tilliti til kyns (í klínísku rannsóknunum voru u.þ.b. 25% konur) eða aldurs (u.þ.b. 5% sjúklinganna voru eldri en 65 ára).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Hjá sjúklingum er takmörkuð reynsla af ofskömmtnun entecavírs. Engar óvæntar aukaverkanir komu í ljós hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 20 mg/dag í allt að 14 daga og staka skammta allt að 40 mg. Við ofskömmtnun þarf að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eitúráhrifa og veita stuðningsmeðferð ef þess gerist þörf.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar verkunar, nukleósíða og nukleótíða bakritahemlar. ATC flokkur: J05AF10

Verkunarháttur: entecavír sem er nukleósíð hliðstæða guanosíns og virkar gegn HBV pólýmerasa, er fosfórýlerað í virkt þrífosfat (TP), sem er með helmingunartímann 15 klst. inni í frumunni. Með því að keppa við náttúrulega hvarfefnið deoxýguanosín þrífosfat, hamlar entecavír-þrífosfat á virkan hátt þríþættri virkni pólýmerasa veirunnar: (1) Gangsetning HBV pólýmerasa, (2) bakritun neikvæðra DNA þátta frá mRNA (pregenomic) og (3) samtenging jákvæðra þátta HBV DNA. Entecavír-þrífosfat K_i fyrir HBV DNA pólýmerasa er 0,0012 µM. Entecavír-þrífosfat er veikur hemill DNA pólýmerasanna α, β og δ í frumunni með K_i gildi 18 til 40 µM. Auk þess hafði mikil útsetning entecavírs engar aukaverkanir sem skipta máli á γ pólýmerasa eða samtengingu hvatbera á DNA í HepG2 frumum (K_i > 160 µM).

Veirueyðandi áhrif: entecavír hamlaði HBV DNA samtengingu (50% lækkun EC₅₀) við þéttina 0,004 µM í HepG2 frumum manna eftir yfirfærslu villigerðar HBV. Miðgildi EC₅₀ fyrir entecavír gegn LVD_r HBV (rtL180M og rtM204V) var 0,026 µM (á bilinu 0,010 - 0,059 µM). Erfðabreyttar veirur

með adefóvív-ónæmar punktbreytingar annaðhvort við rtN236T eða rtA181V höfðu fullt næmi fyrir entecavír.

Greining á hamlandi verkun entecavírs gegn ýmsum rannsóknastofu- og klínískum HIV-1 stofnum, þar sem notaðar voru mismunandi frumur og prófunarskilyrði leiddi í ljós EC₅₀ gildi á bilinu 0,026 til > 10 míkrom. Lægri EC₅₀ gildin komu fram þegar minna veirumagn var notað í prófuninni. Í frumurækt varð entecavír í míkromólarþéttni til þess að M184I stökkbreyting valdist út og staðfestir það hömlunarálag (inhibitory pressure) við háa þéttni entecavírs. HIV afbrigði með M184V stökkbreytingu misstu næmi fyrir entecavíri (sjá kafla 4.4).

Í samsetningarprófum fyrir HBV í frumuræktun kom í ljós að abacavír, dídánósín, lamivúdín, stavúdín, tenófóvír eða zidóvúdín höfðu ekki hamlandi áhrif á anti-HBV virkni entecavírs og átti það við um breið þéttibil. Í HIVgreiningu á veirueyðandi áhrifum hafði entecavír hvorki hamlandi áhrif á anti-HIV virkni þessara sex núkleósíð bakritahemla né emtrícítabíns í frumuræktun við míkromólar þéttni.

Ónæmi í frumuræktun: miðað við villigerð HBV, sýna LVDr veirur sem innihalda rtM204V og rtL180M skiptihópa í bakritum 8-falt minna næmi fyrir entecavíri. Viðbótar innsetning ETVr amínósýra rtT184, rtS202 eða rtM250 dregur úr næmi fyrir entecavíri í frumuræktun. Punktbreytingar sem komu í ljós í einangruðum stofnum (rtT184A, C, F, G, I, L, M eða S; rtS202 C, G eða I; og/eða rtM250I, L eða V) drógu enn frekar úr næmi fyrir entecavíri eða 16- to 741- falt miðað við veiru af villigerð. Lamivúdín ónæmir stofnar með rtL180M og rtM204V ásamt amínósýrupunktbreytingu rtA181C leiddu til 16 til 122-faldrar minnkunar á svipgerðarnæmi fyrir entecavíri. ETVr punktbreytingar við leif rtT184, rtS202 og rtM250 hafa einar og sér aðeins smávægileg áhrif á næmi fyrir entecavíri og komu ekki í ljós þegar LVDr punktbreytingar voru ekki til staðar í röð sýna frá meira en 1.000 sjúklingum. Ónæmi kemur til vegna minni bindingar hemils við breytta HBV bakrita og ónæm HBV afbrigði sýna minni á eftirmyndunarhæfni í frumuræktun.

Klínísk reynsla: kostir meðferðarinnar byggjast á vefjafræðilegri, veirufræðilegri og lífefnafræðilegri svörun ásamt sermissvörun eftir 48 vikna meðferð í virkum samanburðarrannsóknum með 1.633 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu B, vísbendingar um veirueftirmyndun (replication) og starfhæfa lifur.

Öryggi og verkun entecavírs var einnig metið í klínískri samanburðarrannsókn með 191 sjúklingi með HBV sýkingu með vantempraðan lifrarsjúkdóm og í klínískri rannsókn með 68 sjúklingum sem voru bæði með HBV og HIV sýkingu.

Í rannsóknum á sjúklingum með starfhæfa lifur var vefjafræðilegur bati skilgreindur sem ≥ 2 -stiga lækkun samkvæmt „Knodell necroinflammatory“ skori miðað við upphafsgildi og ekki versnun samkvæmt „Knodell fibrosis“ skori. Svörun sjúklinga sem í upphafi voru með 4 stig (skorpulífur) samkvæmt „Knodell fibrosis“ skori var sambærileg heildarsvörun samkvæmt öllum mælikvörðum varðandi áhrif (allir sjúklingarnir voru með starfhæfa lifur). Hátt Knodell bólgudreps (necroinflammatory) skor í upphafi (> 10) tengdist meiri vefjafræðilegum bata hjá sjúklingum, sem ekki höfðu fengið núkleósíð áður.

Upphafsgildi ALT ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk og upphafsgildi HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ eintök/ml tengdist hvort tveggja hærri tíðni veirusvörunar (vika 48 HBV DNA < 400 eintök/ml) hjá HBeAg-jákvæðum sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður. Burtséð frá upphafsgildum sýndi meirihluti sjúklinga bæði vefja- og veirufræðilega svörun við meðferðinni.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið núkleósíð áður og eru með starfhæfa lifur:

Niðurstöður úr slembaðri, tvíblindri rannsókn sem stóð í 48 vikur þar sem samanburður var gerður á entecavíri (ETV) og lamivúdíni (LVD) hjá HBeAg jákvæðum (022) og HBeAg neikvæðum (027) sjúklingum eru sýndar í töflunni hér að neðan.

	Sjúklingar sem hafa ekki fengið nýkleósíð áður			
	HBeAg jákvæðir (rannsókn 022)		HBeAg neikvæðir (rannsókn 027)	
	ETV 0,5 mg einu sinni á dag	LVD 100 mg einu sinni á dag	ETV 0,5 mg einu sinni á dag	LVD 100 mg einu sinni á dag
N	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Vefjafræðilegur bati ^b	72%*	62%	70%*	61%
Bati samkvæmt Ishak fibrosis skor	39%	35%	36%	38%
Versnun samkvæmt Ishak fibrosis skor	8%	10%	12%	15%
N	354	355	325	313
Minnkaður veirufjöldi (log ₁₀ eintök/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA ómælanlegt (< 300 eintök/ml með PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALT eðlilegt (≤ eðlileg efri mörk)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg mótefni koma fram	21%	18%		

*p gildi miðað við lamivúdín < 0,05

^a sjúklingar með matshæft vefjafræðilegt upphafsgildi (baseline Knodell Necroinflammatory Score ≥ 2)

^b aðalendapunktur (primary endpoint)

^c Roche Cobas Amplicor PCR greining (LLOQ = 300 eintök/ml)

Sjúklingar með starfhæfa lifur sem svara ekki lamivúdínmeðferð:

Í tvíblindri slembivalrannsókn með HBeAg jákvæðum sjúklingum sem svara ekki lengur lamivúdínmeðferð (026) þar sem 85% sjúklinga voru með LVDr stökkbreytingar í upphafi, skiptu sjúklingar sem fengu lamivúdín við upphaf rannsóknarinnar, annaðhvort yfir í entecavír 1 mg einu sinni á dag (hvorki útskilnaðartímabil (washout period) né skörun) (n = 141) eða héldu áfram að fá meðferð með lamivúdín 100 mg einu sinni á dag (n = 145). Niðurstöður eftir 48 vikur eru sýndar í töflunni hér að neðan.

	Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð	
	HBeAg jákvæðir (rannsókn 026)	
	ETV 1,0 mg einu sinni á dag	LVD 100 mg einu sinni á dag
N	124 ^a	116 ^a
Vefjafræðilegur bati ^b	55%*	28%
Bati samkvæmt Ishak fibrosis skori	34%*	16%
Versnun samkvæmt Ishak fibrosis skori	11%	26%
N	141	145
Minnkaður veirufjöldi (log ₁₀ eintök/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNA ómælanlegt (< 300 eintök/ml með PCR) ^c	19%*	1%
ALT eðlilegt (≤ 1 x eðlileg efri mörk)	61%*	15%
HBeAg mótefni koma fram	8%	3%

*p gildi miðað við lamivúdín < 0,05

^a sjúklingar með matshæft vefjafræðilegt upphafsgildi (baseline Knodell Necroinflammatory Score ≥ 2)

^b aðalendapunktur (primary endpoint)

^c Roche Cobas Amplicor PCR greining (LLOQ = 300 eintök/ml)

Niðurstöður eftir meira en 48 vikna meðferð:

Meðferð var hætt þegar fyrirfram ákveðnum skilmerkjum svörunar var náð annaðhvort eftir 48 vikur eða á öðru ári meðferðarinnar. Skilmerki svörunar voru HBV veirubæling (HBV DNA < 0,7 MEq/ml hjá bDNA) og fjarvera HBeAg (hjá HBeAg jákvæðum sjúklingum) eða ALT < 1,25-föld eðlileg efri

mörk (hjá HBeAg neikvæðum sjúklingum). Sjúklingum sem svöruðu meðferðinni var fylgt eftir í 24 vikur til viðbótar eftir meðferðarlok. Sjúklingar sem uppfylltu veirufræðileg skilmerki svörunar, en ekki sermifræðileg eða lífefnafræðileg héldu áfram blindri meðferð. Sjúklingum sem sýndu ekki veirufræðilega svörun, var boðin annars konar meðferð.

Sjúklingar sem ekki höfðu fengið nukleósíð áður:

HBeAg jákvæðir (rannsókn 022): meðferð með entecavíri í allt að 96 vikur (n = 354) leiddi til uppsafnaðrar svörunartíðni sem var 80% fyrir HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR, 87% fyrir ALT innan eðlilegra marka, 31% fyrir HBeAg mótefnasvörun og 2% fyrir HBsAg mótefnasvörun (5% fyrir fjarveru HbsAg). Fyrir lamivúdín (n = 355) var uppsöfnuð svörunartíðni 39% fyrir HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR, 79% voru með ALT innan eðlilegra marka, 26% fyrir HBeAg mótefnasvörun og 2% fyrir HBsAg mótefnasvörun (3% fyrir fjarveru HbsAg).

Eftir seinasta skammt hjá þeim sjúklingum sem héldu meðferð áfram lengur en í 52 vikur (miðgildi 96 vikur) höfðu 81% af þeim 243 sem fengu entecavír og 39% af þeim 164 sem fengu lamivúdín, HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR á meðan ALT var innan eðlilegra marka ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk) hjá 79% af þeim sem fengu entecavír og hjá 68% af þeim sem fengu lamivúdín.

HBeAg neikvæðir (rannsókn 027): meðferð með entecavíri í allt að 96 vikur (n = 325) leiddi til uppsafnaðrar svörunartíðni, sem var 94% fyrir HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og 89% voru með ALT innan eðlilegra marka miðað við 77% með HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og 84% voru með ALT innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem fengu lamivúdín (n = 313).

Hjá þeim 26 sem fengu entecavír og þá 28 sem fengu lamivúdín og héldu meðferðinni áfram lengur en í 52 vikur (miðgildi 96 vikur) höfðu 96% af þeim sem fengu entecavír og 64% af þeim sem fengu lamivúdín HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR eftir seinasta skammt. ALT var innan eðlilegra marka ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk) hjá 27% af þeim sem fengu entecavír og hjá 21% af þeim sem fengu lamivúdín, eftir seinasta skammt.

Hlutfall sjúklinga sem náðu skilmerkjum svörunar eins og hún er skilgreind í rannsóknaráætluninni og viðhéldu svörun allar 24 vikurnar við eftirfylgni eftir meðferð var 75% (83/111) þeirra sem svöruðu entecavíri miðað við 73% (68/93) þeirra sem svöruðu lamivúdínmeðferð í rannsókn 022 og 46% (131/286) þeirra sem svöruðu entecavíri miðað við 31% (79/253) þeirra sem svöruðu lamivúdíni í rannsókn 027. Við 48 vikna eftirfylgni eftir meðferð var svörun ekki til staðar hjá talsverðum fjölda HBeAg neikvæðra sjúklinga.

Niðurstöður vefjasýnis úr lifur: 57 sjúklingar úr lykilrannsóknunum fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið nukleósíð áður, 022 (HBeAg jákvæðir) og 027 (HBeAg neikvæðir), tóku þátt í langtíma rannsókn (rollover) og voru metnir samkvæmt niðurstöðum langtíma lifrarsýnistaka. Í undirstöðurannsóknunum var skammtur entecavírs 0,5 mg á dag (meðalútsetning 85 vikur) og 1 mg á dag í rollover rannsókninni (meðalútsetning 177 vikur). 51 sjúklingur í rollover rannsókninni fékk einnig lamivúdín í upphafi (miðgildi meðferðarlengdar 29 vikur). 55/57 (96%) þessara sjúklinga sýndu vefjafræðilegan bata eins og lýst var áður (sjá hér að ofan) og 50/57 (88%) voru með ≥ 1 stigs minnkun samkvæmt Ishak fibrosis skori. Af þeim sjúklingum sem voru með ≥ 2 samkvæmt Ishak fibrosis skori í upphafi voru 25/43 (58%) með ≥ 2 lækkun. Allir sjúklingar (10/10) sem voru með langt gengna bandvefsmyndun eða skorpulifur í upphafi (Ishak fibrosis skor 4, 5 eða 6) voru með ≥ 1 stigs lækkun (miðgildi lækkunar miðað við upphafsgildi var 1,5 stig). Meðan á langtíma lifrarsýnatökunum stóð voru allir sjúklingarnir með HBV DNA < 300 eintök/ml og 49/57 (86%) voru með ALT $\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk. Allir sjúklingarnir 57 héldust áfram HbsAg jákvæðir.

Sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð:

HBeAg jákvæðir (rannsókn 026): meðferð með entecavíri í allt að 96 vikur (n = 141) leiddi til uppsafnaðrar svörunartíðni þar sem 30% höfðu HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og 85% voru með ALT innan eðlilegra marka og 17% sjúklinganna höfðu HBeAg mótefnasvörun.

Hjá þeim 77 sjúklingum sem héldu entecavírmeðferð áfram lengur en í 52 vikur (miðgildi 96 vikur) höfðu 40% sjúklinga HBV DNA < 300 eintök/ml með PCR og hjá 81% var ALT innan eðlilegra marka ($\leq 1 \times$ eðlileg efri mörk) eftir seinasta skammt.

Aldur/kyn:

Enginn sýnilegur munur var á öryggi entecavírs með tilliti til kyns (í klínísku rannsóknunum voru u.þ.b. 25% konur) eða aldurs (u.þ.b. 5% sjúklinganna voru eldri en 65 ára).

Langtíma rannsókn með eftirfylgni

Rannsókn 080 var slembiröðuð, opin 4. stigs áhorfsrannsókn á langtíma áhættu af entecavir meðferð (ETV, n=6.216) eða af annarri viðtekinni HBV nukleósíð (sýra) meðferð (non-ETV) (n=6.162) í allt að 10 ár hjá einstaklingum með langtíma HBV (CHB) sýkingu. Klínískar meginniðuratöður tilvika sem metin voru í rannsókninni voru heildartilvik illkynja æxlisvaxtar (samantekin tilvik lifrarfrumukrabbameins (hepatocellular carcinoma, HCC) og illkynja æxlisvaxtar sem ekki er lifrarfrumukrabbamein (non-HCC)), HBV sjúkdómsversnun tengd lifur, non-HCC illkynja æxlisvöxtur, HCC og dauðsföll, þ.m.t. dauðsföll tengd lifur. Í rannsókninni tengdist ETV ekki aukinni hættu á illkynja æxlisvexti samanborið við non-ETV, metið með annað hvort samsettum endapunkti af heild illkynja æxlisvaxtar (ETV n=331, non-ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]) eða stökum endapunkti af non-HCC illkynja æxlisvexti (ETV n=95, non-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). Tilkynnt tilvik um HBV sjúkdómsversnun tengd lifur og HCC voru sambærileg bæði hjá ETV og non-ETV hópunum. Algengasti illkynja æxlisvöxturinn sem tilkynnt var um, hjá bæði ETV og non-ETV hópunum, var HCC og þar á eftir var illkynja sjúkdómar í meltingarfærum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með vantempraðan lifrarsjúkdóm: í rannsókn 048 fékk 191 sjúklingur sem var með HBeAg jákvæða eða neikvæða langvinna lifrabólgu B og vísbendingar um lifrabilun sem var 7 stig eða meira samkvæmt CTP kvarða, entecavír 1 mg einu sinni á dag eða adefóvír dípívoxíl 10 mg einu sinni á dag. Sjúklingarnir höfðu annaðhvort fengið meðferð við HBV áður eða ekki (þá eru fyrri meðferðir með entecavír, adefóvír dípívoxíl, eða tenófóvír dísoproxíl fúmarati ekki taldar með). Við upphaf rannsóknarinnar var meðaltal CTP stiga 8,59 og 26% voru í CTP flokki C. Meðalupphafsgildi samkvæmt Model for End Stage Liver Disease (MELD) kvarða var 16,23. Meðalgildi HBV DNA í sermi samkvæmt PCR var 7,83 log₁₀ eintök/ml og meðalgildi ALT í sermi var 100 einingar/l. 54% sjúklinganna voru HBeAg jákvæðir og 35% voru með LVDr punktbreytingar í upphafi rannsóknarinnar. Entecavír var betra en adefóvír dípívoxíl með tilliti til aðal verkunar endapunkts sem er meðalgildi breytinga HBV DNA í sermi miðað við upphafsgildi samkvæmt PCR í viku 24. Niðurstöður endapunkta úr völdum rannsóknum viku 24 og 48 eru sýndar í töflunni.

	Vika 24		Vika 48	
	ETV 1 mg einu sinni á dag	Adefóvír dípívoxíl 10 mg einu sinni á dag	ETV 1 mg einu sinni á dag	Adefóvír dípívoxíl 10 mg einu sinni á dag
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Ómælanlegt (<300 eintök/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Meðaltalsbreyting miðað við upphafsgildi (log ₁₀ eintök/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stöðugleiki eða bati CTP stig ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD stig				
Meðaltalsbreyting miðað við upphafsgildi ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg horfin ^b	1%	0	5%	0
Eðlileg gildi: ^f				
ALT (≤ eðlileg efri mörk) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albúmín (≥ eðlileg neðri mörk) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirúbín (≤ eðlileg efri mörk) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Prótrombíními (≤ eðlileg efri mörk) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PCR greining (LLOQ = 300 eintök/ml).

^b NC=F (luku ekki meðferð=meðferðarrestur), þ.e. meðferð hætt fyrir greiningarviku m.a. vegna dauðsfalla, skorti á verkun, aukaverkunum, meðferð ekki fylgt/eftirfylgni, er talið sem meðferðarrestur (t.d. HBV DNA ≥ 300 eintök/ml).

^c NC=M (luku ekki meðferð=vantar)

^d skilgreint sem lækun eða engin breyting frá upphafsgildi CTP.

^e Meðalupphafsgildi MELD var 17,1 fyrir ETV og 15,3 fyrir adefóvír dípívoxíl.

^f Nefnari táknar sjúklinga með óeðlileg upphafsgildi.

* p<0.05

Tími þar til lifrarfrumukrabbamein kom fram eða dauðsfall (hvort sem var á undan) var sambærilegur hjá báðum meðferðarhópunum. Vaxandi dánartíðni meðan á rannsókninni stóð var 23% (23/102) hjá sjúklingum sem fengu entecavír og 33% (29/89) hjá sjúklingum sem fengu adefóvír dípívoxíl og vaxandi tíðni lifrarfrumukrabbameins á rannsóknartímanum var 12% (12/102) fyrir entecavír og 20% (18/89) fyrir adefóvír dípívoxíl.

Hjá sjúklingum sem voru með LVDr punktbreytingar í upphafi rannsóknarinnar voru 44% sjúklinga sem fengu entecavír með HBV DNA <300 eintök/ml og 20% þeirra sem fengu adefóvír í viku 24, og 50% þeirra sem fengu entecavír og 17% þeirra sem fengu adefóvír í viku 48.

Sjúklingar með HBV og HIV sýkingu og fá andretróveirumeðferð (HAART): í rannsókn 038 voru 67 HBeAg jákvæðir sjúklingar og 1 HBeAg neikvæður sjúklingur sem einnig voru með HIV sýkingu. Sjúklingarnir voru með stöðuga, meðhöndlaða HIV sýkingu (HIV RNA < 400 eintök/ml) með endurtekna HBV sýkingu í blóði og fá virka andretróveirumeðferð (HAART) með lamivúdíni. Andretróveirumeðferðir (HAART) innihéldu hvorki emtrícítabín né tenófóvír dísoproxíl fúmarat. Þegar byrjað var á entecavírmeðferð höfðu sjúklingar verið á meðferð með lamivúdíni í 4,8 ár (miðgildi) og miðgildi CD4 494 frumur/mm³ (þar sem aðeins 5 einstaklingar voru með CD4 < 200 frumur/mm³). Sjúklingar héldu fyrri lamivúdínmeðferð áfram og fengu úthlutað annaðhvort entecavíri 1 mg einu sinni á dag (n = 51) eða lyfleysu (n = 17) í 24 vikur og síðan í 24 vikur í viðbót þar sem allir fengu entecavír. Áð 24 vikum liðnum hafði veirufjöldi HBV greinilega minnkað meira hjá þeim sem fengu entecavír (-3,65 á móti aukningu: 0,11 log₁₀ eintök/ml. Hjá þeim sjúklingum sem í upphafi var úthlutað entecavíri var lækun HBV DNA eftir 48 vikur -4,20 log₁₀ eintök/ml og ALT varð innan eðlilegra marka hjá 37% sjúklinga sem voru með óeðlilegt ALT gildi í upphafi og enginn sýndi HBeAg mótefnaumbreytingu.

Sjúklingar með HBV og HIV sýkingu og fá ekki andretrovírumæðferð (HAART): verkun entecavírs hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með HIV og HBV sýkingu samtímis og sem eru ekki á virkri HIV meðferð á sama tíma. Greint hefur verið frá lækkun á HIV RNA hjá sjúklingum með HIV/HBV sýkingu sem fá entecavír einlyfjameðferð án HAART. Í sumum tilvikum hefur HIV M184V afbrigði komið í ljós, sem gefur vísbendingar um val á andretrovírumæðferðum (HAART) sem sjúklingurinn gæti fengið í framtíðinni. Því á ekki að nota entecavír við þessar kringumstæður vegna hættu á HIV ónæmi (sjá kafla 4.4).

Lifrabægar: Öryggi og verkun entecavírs 1 mg einu sinni á dag var metið í einarma rannsókn með 65 sjúklingum sem gengust undir lifrabólgu vegna fylgikvilla langvinnrar lifrabólgu B og sem voru með HBV DNA <172 alþjóðlegar einingar/ml (u.þ.b. 1.000 eintök/ml) þegar ígræðslan var framkvæmd. Í rannsókninni voru karlar 82%, 39% voru af hvítum kynstofni og 37% af asískum uppruna, meðalaldur var 49 ár, 89% sjúklinganna voru með HBeAg neikvæðan sjúkdóm þegar ígræðslan var framkvæmd. Af þeim 61 sjúklingi sem hægt var að meta með tilliti til verkunar (fengu entecavír í a.m.k. 1 mánuð), fengu 60 einnig lifrabólgu B immunoglobulín (HBIG) sem hluta af fyrirbyggjandi meðferð eftir ígræðslu. Af þessum 60 sjúklingum fengu 49 HBIG meðferð lengur en í 6 mánuði. Í þeim 55 tilfellum sem rannsökuð voru í viku 72 eftir ígræðslu voru engin tilvik um endurtekna lifrabólgu B [skilgreint sem HBV DNA ≥ 50 alþjóðlegar einingar/ml (u.þ.b. 300 eintök/ml)] og ekki var greint frá endurtekinni veirusýkingu hjá þeim 6 sjúklingum sem eftir voru þegar tímamæling var skert (at time of censoring). HBsAg tap varð eftir ígræðslu hjá öllum 61 sjúklingunum og 2 þeirra urðu síðar HBsAg jákvæðir þrátt fyrir áframhaldandi ógreinanlegt HBV DNA (<6 alþjóðlegar einingar/ml). Tíðni og eðli aukaverkana í rannsókninni var í samræmi við það sem búast má við hjá sjúklingum sem hafa fengið lifrabólgu, og þekkt öryggi entecavírs.

Börn: Rannsókn 189 er rannsókn á verkun og öryggi entecavírs hjá 180 börnum og unglingum sem hafa ekki fengið núkleósíð áður á aldrinum 2 til < 18 ára með HBeAg jákvæðan langvinnan lifrabólgu B, lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur og hækkað ALT. Sjúklingum var slembiraðað (2:1) og fengu blindaða meðferð með entecavír 0,015 mg/kg allt að 0,5 mg/sólarhring (N = 120) eða lyfleysu (N = 60). Slembiröðunin var lagskipt eftir aldri (2 til 6 ára; > 6 til 12 ára og > 12 til < 18 ára). Lýðfræðilegar upplýsingar og einkenni HBV sjúkdóms við upphaf var sambærilegt hjá meðferðarhópunum tveimur og á milli aldurshópa. Við upphaf rannsóknarinnar var meðaltals HBV DNA 8,1 log₁₀ a.e./ml og meðaltals ALT var 103 U/l hjá rannsóknarþýðinu. Niðurstöður fyrir helstu verkunarendapunkta í viku 48 og 96 eru sýndar í töflunni.

	Entecavír		Lyfleysa*
	Vika 48	Vika 96	Vika 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 a.e./ml og HBeAg mótefni koma fram ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 a.e./ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg mótefni koma fram ^a	24,2%	36,7%	10,0%
ALT eðlilegt gildi ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 a.e./ml ^a			
Grunngildi HBV DNA < 8 log ₁₀ a.e./ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Grunngildi HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ a.e./ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (luku ekki meðferð = meðferðarbrestur)

* Þeir sjúklingar sem hefði verið slembiraðað í lyfleysuhóp og HBe mótefni voru ekki komin fram í viku 48 voru settir í opna entecavír rannsókn á öðru ári rannsóknarinnar. Því eru aðeins fánleg slembiröðuð samanburðargögn til loka viku 48.

Mat á ónæmi barna er byggt á gögnum frá börnum í tveimur klínískum rannsóknum (028 og 189), sem ekki hafa fengið meðferð með núkleósíði og eru með HBeAg jákvæða langvinna HBV sýkingu. Rannsóknirnar tvær veita upplýsingar um ónæmi hjá 183 sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið og fylgst með á fyrsta ári og 180 sjúklingum meðhöndlaðir hafa verið og fylgst með á öðru ári. Arfgerðarmat var gert hjá öllum sjúklingum þar sem sýni voru fánleg og fengu veirugegnumbrot

(virological breakthrough) á tímabilinu til loka viku 96 eða HBV DNA ≥ 50 a.e./ml mælt eftir viku 48 eða viku 96. Á öðru ári mældist arfgerðarónæmi gegn entecavíri hjá tveimur sjúklingum (1,1% uppsafnaðar líkur út annað ár).

Klínískt ónæmi hjá fullorðnum: sjúklingar í klínísku rannsóknunum fengu 0,5 mg af entecavír sem upphafsskammt (sjúklingar sem höfðu ekki fengið núkléosíð áður) eða 1,0 mg (sjúklingar sem svara ekki lamivúdínmeðferð) og meðan á meðferðinni stóð var HBV DNA greint með PCR í eða eftir viku 24 með tilliti til ónæmis.

Eftir 240 vikna rannsóknir hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkléosíð áður voru vísbendingar um arfgerð ETVr punktbreytinga við T184, rtS202 eða rtM250 hjá 3 sjúklingum sem fengu entecavír, hjá tveimur þeirra var um veirugegnumbrot að ræða (sjá töflu). Þessar punktbreytingar komu aðeins í ljós þar sem LVDr punktbreytingar (rtM204V og rtL180M) voru líka.

Framkomið arfgerðarónæmi fyrir entecavír í 5 ára rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkléosíð áður					
	1. ár	2. ár	3. ár ^a	4. ár ^a	5. ár ^a
Meðhöndlaðir sjúklingar sem fylgst var með, með tilliti til ónæmis ^b	663	278	149	121	108
Sjúklingar á tilgreindu ári með:					
- arfgerðar ETVr ^c	1	1	1	0	0
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	1	0	1	0	0
Uppsafnaðar líkur á:					
- að fram komi arfgerðar ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Niðurstöður endurspegla notkun 1-mg skammts af entecavíri hjá 147 af 149 sjúklingum á 3. ári og öllum sjúklingum á 4. og 5. ári og samsetta entecavír-lamivúdín meðferð (fylgt eftir með langtíma entecavírmeðferð) í 20 vikur (miðgildi) hjá 130 af 149 sjúklingum á 3. ári og í eina viku hjá einum sjúklingi af 121 á 4. ári (rollover study).

^b Nær yfir sjúklinga með a.m.k. eina HBV DNA greiningu með PCR meðan á rannsókninni stóð eða eftir viku 24 til og með viku 58 (1. ár), eftir viku 58 til og með viku 102 (2. ár), eftir viku 102 til og með viku 156 (3. ár), eftir viku 156 til og með viku 204 (4. ár) eða eftir viku 204 til og með viku 252 (5. ár).

^c Sjúklingar sem eru einnig með LVDr punktbreytingar.

^d $\geq 1 \log_{10}$ aukning frá lágmarksgildi HBV DNA greint með PCR, staðfest með endurteknum mælingum eða mælingum í lok ákveðins tímabils.

ETVr punktbreytingar (til viðbótar við LVDr punktbreytingar rtM204V/1 $\pm$ rtL180M) komu í ljós í upphafi í einangruðum stofnum úr 10/187 (5%) sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð sem fengu entecavír og fylgst var með með tilliti til ónæmis, sem bendir til að fyrri lamivúdínmeðferð getur valið þessa ónæmu skiptihópa og þeir geta verið til staðar í litlum mæli fyrir entecavírmeðferð. Til og með viku 240 varð veirugegnumbrot ($\geq 1 \log_{10}$ aukning miðað við lágmarksgildi) hjá 3 af 10 sjúklingum. Samantekt á 240 vikna rannsókn sem sýnir ónæmi fyrir entecavír hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð er sýnd í töflunni hér að neðan.

Arfgerðarónæmi fyrir entecavír í 5 ára rannsókn á sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð					
	1. ár	2. ár	3. ár ^a	4. ár ^a	5. ár ^a
Meðhöndlaðir sjúklingar sem fylgst var með, með tilliti til ónæmis ^b	187	146	80	52	33
Sjúklingar á tilgreindu ári með:					
- arfgerðar ETVr ^c	11	12	16	6	2
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Uppsafnaðar líkur á:					
-- að fram komi arfgerðar ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- arfgerðar ETVr ^c með veirugegnumbroti ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Niðurstöður endurspegla entecavír-lamivúdín samsetta meðferð (fylgt eftir með langtíma entecavírmeðferð) í 13 vikur (miðgildi) hjá 48 af 80 sjúklingum á 3. ári, 38 vikur (miðgildi) hjá 10 af 52 sjúklingum á 4. ári og í 16 vikur hjá einum af 33 sjúklingum á 5. ári (rollover study).

^b Nær yfir. sjúklinga með a.m.k. eina HBV DNA greiningu með PCR meðan á rannsókninni stóð eða eftir viku 24 til og með viku 58 (1. ár), eftir viku 58 til og með viku 102 (2. ár), eftir viku 102 til og með viku 156 (3. ár), eftir viku 156 til og með viku 204 (4. ár) eða eftir viku 204 til og með viku 252 (5. ár).

^c Sjúklingar sem eru einnig með LVDr punktbreytingar.

^d $\geq 1 \log_{10}$ aukning frá lágmarksgildi HBV DNA greint með PCR, staðfest með endurteknum mælingum eða mælingum í lok ákveðins tímabils.

^e ETVr kom fram hvaða ár sem var; veirugegnumbrot á tilgreindu ári.

Á meðal sjúklinga sem svara ekki lamivúdínmeðferð og höfðu upphafsgildi HBV DNA $\leq 10^7 \log_{10}$ eintök/ml voru 64% (9/14) með HBV DNA <300 eintök/ml í viku 48. Tíðni arfgerðarónæmis fyrir entecavír var minni hjá þessum 14 sjúklingum (uppsafnaðar líkur 18,8% við 5 ára eftirfylgni) en öðrum í rannsókninni (sjá töflu). Einnig kom fram að tíðni ónæmis var minni hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð og voru með upphafsgildi HBV DNA $\leq 10^4 \log_{10}$ eintök/ml mælt með PCR í viku 24 miðað við þá sem uppfylltu ekki þessi skilyrði (5 ára uppsafnaðar líkur 17,6% [n=50] á móti 60,5% [n=135]).

Heildargreining á 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum: Í heildargreiningu sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis á upplýsingum á entecavír ónæmi úr sautján 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum greindist punktbreyting rtA181C sem tengist entecavír ónæmi hjá 5 af 1461 þátttakanda meðan á meðferð með entecavíri stóð. Þessi punktbreyting kom aðeins fram þegar punktbreytingar rtL180M og rtM204V sem tengjast lamivúdín ónæmi voru til staðar.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog: entecavír frásogast hratt og hámarksþéttni í plasma er náð eftir 0,5 - 1,5 klst. Nýting hefur ekki verið ákvörðuð. Byggt á útskilnaði óbreytts lyfs í þvagi má ætla að aðgengi sé a.m.k. 70%. $C_{\max}$ og AUC eykst í réttu hlutfalli við skammta eftir endurtekna skammta á bilinu 0,1 - 1 mg. Stöðug þéttni næst eftir 6 - 10 daga eftir gjöf einu sinni á dag með u.þ.b. tvöfaldri uppsöfnun. $C_{\max}$ og $C_{\min}$ við stöðuga þéttni er 4,2 ng/ml og 0,3 ng/ml eftir 0,5 mg og 8,2 ng/ml og 0,5 ng/ml eftir 1 mg. Hjá heilbrigðum einstaklingum voru töflur og mixtúra jafngild (bioequivalent) og er sama hvort lyfjaformið er notað.

Þegar 0,5 mg entecavír var gefið með staðlaðri fituríkri máltíð (945 kkal, 54,6 g fita) eða með léttari máltíð (379 kkal, 8,2 g fita) varð lítilsháttar seinkun á frásogi (1 - 1,5 klst á móti 0,75 klst. á fastandi maga). $C_{\max}$ lækkaði um 44 - 46% og AUC um 18 - 20%. Ekki er talið að lægra gildi $C_{\max}$ og AUC þegar lyfið er tekið með mat skipti máli klínískt hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið nùkleósíð en gæti haft áhrif hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð (sjá kafla 4.2).

Dreifing: áætlað dreifingarrúmmál entecavírs er meira en heildarlíkamsvökví. Binding við sermisprótein manna *in vitro* er u.þ.b. 13%.

Umbrot: entecavír er hvorki hvarfefni, hemill né hvati í CYP450 ensímkerfinu. Hvorki oxuð né acetýleruð umbrotsefni komu í ljós eftir gjöf ^{14}C -entecavírs og minniháttar magn fasa II umbrotsefnanna, glúkúroníða og súlfata.

Brotthvarf: entecavír skilst aðallega út um nýru og óbreytt lyf í þvagi við stöðuga þéttni er u.þ.b. 75% af skammtinum. Nýrnaúthreinsun er óháð skammti og er á bilinu 360 - 471 ml/mín sem bendir til að entecavír skiljist út bæði með gauklasíun og píplaseytingu (net tubular secretion). Eftir að hámarksþéttni er náð, dregur úr plasmáþéttni entecavírs með veldisfalli (bi-exponential) með lokahelmingunartíma u.þ.b. 128 - 149 klst. Uppsöfnun (accumulation index) er u.þ.b. 2 föld eftir skammt einu sinni á dag, sem bendir til að virkur uppsöfnunar helmingunartími sé u.þ.b. 24 klst.

Skert lifrarstarfsemi: lyfjahvörf sjúklinga með meðalskerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi voru sambærileg við lyfjahvörf sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi: úthreinsun entecavírs minnkar með minnkandi kreatínín úthreinsun. U.þ.b. 13% af skammtinum var fjarlægt eftir blóðskilun í fjórar klst. og 0,3% var fjarlægt með CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis). Í töflunni hér fyrir neðan sjást lyfjahvörf entecavírs eftir 1 mg skammt hjá sjúklingum (sem ekki eru með langvinna lifrabólgu B):

	Kreatínín úthreinsun (upphafsgildi) (ml/mín)					
	Eðlileg nýrnastarfsemi > 80 (n = 6)	Vægt skert > 50; ≤ 80 (n = 6)	Meðalskert 30-50 (n = 6)	Alvarlega skert 20-< 30 (n = 6)	Alvarlega skert Stjórnað með blóðskilun (n = 6)	Alvarlega skert Stjórnað með CAPD (n = 4)
$C_{\max}$ (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·klst /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/mín) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/mín) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Eftir lifrarígræðslu: útsetning fyrir entecavíri hjá lifrabegum með HBV sýkingu sem fá stöðugan skammt af ciclosporín A eða tacrólímus (n = 9) var u.þ.b. tvöföld útsetning hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Breyting á nýrnastarfsemi leiddi til aukinnar útsetningar fyrir entecavíri hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Kyn: AUC var 14% hærra hjá konum en körlum, vegna mismunandi nýrnastarfsemi og líkamsþyngdar. Eftir að tillit hafði verið tekið til kreatínín úthreinsunar og líkamsþyngdar var enginn munur á útsetningu hjá konum og körlum.

Aldraðir: áhrif aldurs á lyfjahvörf entecavírs voru metin með því að bera saman einstaklinga 65 - 83 ára (meðalaldur kvenna 69 ár, karla 74 ár) og ungt fólk á aldrinum 20 - 40 ára (meðalaldur kvenna 29 ár, karla 25 ár). AUC var 29% hærra hjá öldruðum en ungu fólki, aðallega vegna

mismunandi nýrnastarfsemi og líkamsþyngdar. Eftir að tillit hafði verið tekið til kreatínín úthreinsunar og líkamsþyngdar var AUC 12,5% hærra hjá öldruðum. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með sjúklingum á aldrinum 16 - 75 ára reyndist aldur ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf entecavírs.

Kynþáttur: Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndist kynþáttur ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf entecavírs. Hins vegar er aðeins hægt að draga ályktanir fyrir hvítan kynstofn og Asíubúa því of fáir einstaklingar voru í hinum hópnum.

Börn: Lyfjahvörf entecavírs við jafnvægi voru metin (rannsókn 028) hjá 24 HBeAg jákvæðum börnum 2 til < 18 ára, sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður, með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur. Útsetning fyrir entecavíri hjá þeim sem höfðu ekki fengið núkleósíð áður og fengu einn 0,015 mg/kg skammt á dag að hámarki 0,5 mg var svipuð og útsetning hjá fullorðnum sem fengu einn 0,5 mg á dag. C_{max} , AUC(0-24) og C_{min} hjá þessum þátttakendum var 6,31 ng/ml, 18,33 ng klst./ml og 0,28 ng/ml.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum á hundum eftir endurtekna skammta kom tímabundin bólga í grennd við æð í miðtaugakerfinu í ljós, þar sem þeir skammtar sem höfðu engin áhrif (no effect doses) jafngiltu 19-faldri og 10-faldri útsetningu hjá mönnum (við skammtana 0,5 og 1 mg). Þessar niðurstöður komu ekki í ljós í rannsóknum eftir endurtekna skammta hjá öðrum tegundum, m.a. hjá öpum sem fengu entecavír daglega í eitt ár og var útsetning ≥ 100 -föld útsetning hjá mönnum.

Í rannsókn á eituráhrif á æxlun hjá dýrum sem fengu entecavír í allt að 4 vikur sáust engin áhrif á frjósemi hjá kven- og karlrottum við mikla útsetningu. Í rannsókn á eituráhrifum hjá nagdýrum og hundum voru breytingar á eistum (hrörnun sáðpíplu) greinilegar eftir endurtekna skammta við útsetningu sem var ≥ 26 -föld útsetning hjá mönnum. Í rannsókn á öpum sem stóð í eitt ár komu engar greinilegar breytingar á eistum í ljós.

Hjá ungafullum rottum og kaninum sem fengu entecavír voru engin eituráhrif greinileg (no effect levels) á fósturvísi eða móður eftir útsetningu sem samsvaraði ≥ 21 -faldri útsetningu hjá mönnum. Eftir mikla útsetningu hjá rottum sáust eituráhrif á móður, eituráhrif á fósturvísi/fóstur (uppsog), minni fósturþyngd, vansköpun í hala og hryggjarliðum, minnkuð beinmyndun (hryggjarliðir, bringubein og kjúkur), auka hryggjarliður í mjóhrygg og rifbein. Hjá kaninum sáust eituráhrif á fósturvísi/fóstur (uppsog), minnkuð beinmyndun (tungubein) og aukin tíðni á myndun auka rifbeins við mikla útsetningu. Í rannsókn á rottum fyrir og eftir fæðingu (peri-postnatal) komu engin áhrif á unga í ljós. Í annarri rannsókn þar sem ungafullum mjólkandi rottum var gefið 10 mg/kg entecavír kom í ljós að fóstur var útsett fyrir entecavíri og að entecavír berst í brjóstamjólk. Hjá ungum rottum sem fengu entecavír frá 4. – 80. dags eftir fæðingu komu í ljós á bata tímabili (110. til 114. dags eftir fæðingu) minnkuð viðbrögð við óvæntu hljóði (acoustic startle response) en ekki meðan á skammtatímabilinu stóð við AUC gildi ≥ 92 -falt gildi hjá mönnum við 0,5 mg skammt eða jafngildan skammt hjá börnum. Út frá þessu útsetningarviðmiði er talið ólíklegt að þessi niðurstaða hafi klíníska þýðingu.

Engar vísbendingar um eituráhrif á erfðaeefni komu fram í Ames prófi, greiningu á stökkbreytingum í spendýrafrumum, og rannsókn á frumubreytingum með frumum úr fósturvísi frá Syrian hamstri. Smákjarnarannsókn og rannsóknir á DNA viðgerðum hjá rottum voru einnig neikvæðar. Entecavír olli litningabroti (clastrogenic) í ræktun eitilfruma (manna) við þéttni sem var talsvert hærri en eftir venjulega skammta.

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum sem stóð í 2 ár: aukning á tíðni lungnaæxla kom í ljós hjá karlmúsum við útsetningu ≥ 4 -falda og ≥ 2 -falda útsetningu hjá mönnum við 0,5 mg og 1 mg. Æxlismyndun byrjar með fjölgun lungnablöðrufrumna, sem kom ekki fram hjá rottum, hundum eða öpum, sem bendir til að mikilvægasti þátturinn við myndun lungnaæxlis hjá músum sé sennilega tegundarsértækur. Aukin tíðni annarra æxla m.a. heilatróðæxlis (glioma) hjá karl- og kvenrottum, lifraræxli hjá karlmúsum, góðkynja æðaæxli hjá kvenmúsum og lifrarkrabbamein og krabbamein hjá kvenrottum sást aðeins við mikla ævilanga útsetningu. Samt sem áður er ekki hægt að staðfesta nákvæmlega gildi engra áhrifa (no effect level). Ekki er hægt að segja fyrir um hvað þessar niðurstöður hafa að segja hjá mönnum. Sjá klínískar upplýsingar í kafla 5.1.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maltitól (E965)
Natríumsítrat
Sítrónusýra, vatnsfrí
Metýlhýdroxýbenzóat (E218)
Própýlhýdroxýbenzóat (E216)
Appelsínubragðefni (acacia og náttúruleg bragðefni)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH að u.þ.b. 6)
Saltsýra (til að stilla pH að u.þ.b. 6)
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við vatn, aðra leysa eða önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að flaskan hefur verið opnuð má nota innihaldið þar til komið er að fyrningardagsetningunni sem er á flöskunni.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið flöskuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

210 ml mixtúra er í HDPE flösku með öryggisloki (pólýprópýlen). Í öskjunni er mæliskeið (pólýprópýlen) með kvarða frá 0,5 ml til 10 ml.

6.6 Sérstakar varúðaðráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/343/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júní 2006

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. júní 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<https://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

- Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
- Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

- Baraclude 0,05 mg/ml mixtúra, lausn

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU (LYFJAGLAS OG ÞYNNUPAKKNING) OG GLASAMÍÐA**

1. HEITI LYFS

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
entecavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg entecavir

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mjólkursykureinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þynnupakkning: 30 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
Lyfjaglas: 30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Þynnupakkning:
Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum

Lyfjaglas:
Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Þynnupakkning:	EU/1/06/343/003	30 x 1 filmuhúðuð tafla
	EU/1/06/343/006	90 x 1 filmuhúðuð tafla
Lyfjaglas:	EU/1/06/343/001	30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Askja: Baraclude 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
<NN>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Baraclude 0,5 mg töflur
entecavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU (LYFJAGLAS OG ÞYNNUPAKKNING) OG GLASAMÍÐA**

1. HEITI LYFS

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur
entecavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg entecavir

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mjólkursykureinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Þynnupakkning: 30 x 1 filmuhúðuð tafla
90 x 1 filmuhúðuð tafla
Lyfjaglas: 30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Þynnupakkning:
Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum

Lyfjaglas:
Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Þynnupakkning:	EU/1/06/343/004	30 x 1 filmuhúðuð tafla
	EU/1/06/343/007	90 x 1 filmuhúðuð tafla
Lyfjaglas:	EU/1/06/343/002	30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Askja: Baraclude 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
<NN>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Baraclude 1 mg töflur
entecavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
TEXTI Á ÖSKJU OG FLÖSKUMIÐA**

1. HEITI LYFS

Baraclude 0,05 mg/ml mixtúra, lausn
entecavir

2. VIRK(T) EFNI

Í hverjum ml eru 0,05 mg entecavir.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: maltitól, rotvarnarefni E216, E218.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

210 ml mixtúra, lausn ásamt mæliskeið.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 30°C.
Geymið flöskuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/343/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Askja: Baraclude 0,05 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
<NN>

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur Entecavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Baraclude og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Baraclude
3. Hvernig nota á Baraclude
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Baraclude
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BARACLUDE og við hverju það er notað

Baraclude töflur eru veiruhemjandi og notaðar við langvinnri lifrabólgu B (hepatitis B virus (HBV)) veirusýkingu hjá fullorðnum. Baraclude má nota hjá sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm en lifrin starfar samt eðlilega og hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm og skerta lifrarstarfsemi (vantempraðan lifrarsjúkdóm).

Baraclude töflur eru einnig notaðar við langvinnri HBV sýkingu hjá börnum og unglingum frá tveggja ára, og yngri en 18 ára. Baraclude má nota hjá börnum með lifrarskemmd en vel starfhæfa lifur.

Sýking af völdum lifrabólgu B veirunnar getur valdið lifrarskemmdum. Baraclude dregur úr fjölda veira í líkamanum og bætir ástand lifrar.

2. Áður en byrjað er að nota BARACLUDE

Ekki má nota Baraclude

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir entecavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Baraclude er notað.

- **ef þú hefur einhvern tímann verið með nýrnakvilla** skaltu láta lækinn vita. Það er mjög mikilvægt því Baraclude skilst út um nýrun og þá getur verið nauðsynlegt að breyta skammti eða skammtaáætlun.
- **ekki hætta að taka Baraclude án þess að lækinn hafi ráðlagt það**, þar sem lifrabólgan getur versnað þegar meðferð er hætt. Þegar meðferð með Baraclude er hætt mun lækinn fylgjast með þér og taka blóðsýni í nokkra mánuði.
- **athugaðu hjá læknum hvort þú sért með skerta lifrarstarfsemi** og ef svo er hvaða áhrif það gæti haft á Baraclude meðferðina.

- **ef þú ert einnig með HIV smit** (HIV: human immunodeficiency virus) þarftu að láta lækinn vita. Ekki taka Baraclude vegna lifrabólgu B nema því aðeins að þú takir lyf við HIV smitinu samtímis, því annars getur dregið úr áhrifum HIV meðferðar sem gefin er síðar meir. Baraclude hefur ekki hemil á HIV sýkingunni.
- **taka Baraclude kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af lifrabólgu B** með kynmökum eða blöndun líkamsvökva (m.a. blóðsmit). Því er mikilvægt að gera viðeigandi varúðarráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að aðrir smitist af lifrabólgu B. Til er bóluefni til þess að verja þá sem eru í áhættu að smitast af lifrabólgu B.
- **Baraclude er í flokki lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu** (of mikið af mjólkursýru í blóði) og lifrarstækkun. Einkenni eins og ógleði, uppköst og kviðverkir geta bent til mjólkursýrublóðsýringar. Þessi sjaldgæfa en alvarlega aukaverkun hefur stundum verið lífshættuleg. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fram hjá konum, einkum ef þær eru allt of þungar. Læknirinn fylgist reglulega með þeim sem eru í meðferð með Baraclude.
- **ef þú hefur áður fengið meðferð við langvinnri lifrabólgu B**, skaltu láta lækinn vita.

Börn og unglingar

Baraclude á ekki að nota hjá börnum yngri en tveggja ára og ekki hjá börnum sem vega minna en 10 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Baraclude

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Baraclude með mat eða drykk

Yfirleitt má taka Baraclude með mat eða án. Ef þú hins vegar hefur áður fengið meðferð með lyfi sem inniheldur virka efnið lamivúdín skaltu hafa eftirfarandi í huga: Ef breytt hefur verið í meðferð með Baraclude vegna þess að meðferð með lamivúdíni bar ekki árangur, skaltu taka Baraclude á fastandi maga einu sinni á dag. Ef lifrarsjúkdómurinn er mjög langt genginn gefur læknirinn einnig fyrirmæli um að taka Baraclude á fastandi maga. Á fastandi maga þýðir að minnsta kosti 2 klst. eftir mat og að minnsta kosti 2 klst. fyrir næstu máltíð.

Börn og unglingar (frá tveggja ára, til yngri en 18 ára) mega taka Baraclude með mat eða án.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Láttu lækinn vita ef þú ert barnshafandi eða ef barneignir eru fyrirhugaðar. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Baraclude á meðgöngu. Baraclude á ekki að nota á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega ákveðið það. Mikilvægt er að konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Baraclude noti örugga getnaðarvörn til þess að koma í veg fyrir þungun.

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Baraclude stendur. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort entecavír, sem er virka efnið í Baraclude, berist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Sundl, þreyta og syfja (svefndrungi) eru algengar aukaverkanir og geta dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. Leita skal ráða hjá læknum.

Baraclude inniheldur mjólkursýkur

Lyfið inniheldur mjólkursýkur. Ef þú ert með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú byrjar að nota lyfið.

3. Hvernig nota á BARACLUDGE

Ekki þurfa allir sama skammt af Baraclude.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hjá fullorðnum er ráðlagður skammtur annaðhvort 0,5 mg eða 1 mg til inntöku einu sinni á dag.

Skammturinn fer eftir því:

- hvort þú hafir áður fengið meðferð við lifrabólgu B og þá hvaða lyf þú fékkst.
- hvort þú ert með nýrnakvilla. Þá gæti lækinn ávísað minni skammti eða gefið fyrirbælingu um að taka lyfið sjaldnar en daglega
- í hvaða ástandi lifrin er.

Hjá börnum og unglingum (frá tveggja ára, til yngri en 18 ára), lækinn ákvarðar hæfilegan skammt miðað við þyngd barnsins. Baraclude mixtúra er ráðlögð hjá sjúklingum sem vega 10 kg til 32,5 kg. Börn sem eru að minnsta kosti 32,6 kg geta tekið mixtúru eða 0,5 mg töflur. Skammturinn er tekinn einu sinni á dag með inntöku. Engar leiðbeiningar fyrir Baraclude eru fyrir börn yngri en tveggja ára eða sem eru undir 10 kg.

Lækinn ráðleggur skammt sem hentar þér. Taktu alltaf ráðlagðan skammt til þess að tryggja að lyfið hafi fulla virkni og til þess að draga úr líkum á að ónæmi fyrir meðferðinni myndist. Taktu Baraclude eins lengi og lækinn hefur ákveðið. Hann ákveður hvenær á að hætta meðferðinni.

Sumir sjúklingar verða að taka Baraclude á fastandi maga (**sjá Notkun Baraclude með mat eða drykk í kafla 2**). Ef lækinn gefur fyrirbælingu um að taka Baraclude á fastandi maga þá þýðir það minnst 2 klst. eftir máltíð og minnst 2 klst. fyrir næstu máltíð.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Baraclude

Hafðu samfundis samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Baraclude

Mikilvægt er að sleppa ekki úr skammti. Ef gleymist að taka einn skammt af Baraclude á að taka hann eins fljótt og hægt er og taka næsta skammt á þeim tíma sem til er ætlast. Ef komið er mjög nálægt næsta skammti á ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Þess í stað skal bíða þar til komið er að næsta skammti. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta töku Baraclude nema samkvæmt ráðleggingum lækisins

Þegar töku Baraclude er hætt geta mjög alvarleg einkenni lifrabólgu komið fram. Segðu læknum samfundis frá öllum breytingum á einkennum sem þú tekur eftir þegar meðferð hefur verið hætt.

Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar sem fengu Baraclude greindu frá eftirfarandi aukaverkunum:

Fullorðnir

- Algengar (a.m.k. 1 af hverjum 100 sjúklingum): höfuðverkur, svefnleysi, óvenjumikil þreyta, sundl, svefnhöfði, uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir og aukin lifrarsím í blóði.
- Sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 1.000 sjúklingum): útbrot, hárlos.
- Mjög sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 10.000 sjúklingum): alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Börn og unglingar

Aukaverkanir sem greint er frá hjá börnum og unglingum eru svipaðar þeim sem greint er frá hjá fullorðnum eins og lýst er hér á undan með eftirfarandi undantekningu:

Mjög algengar (a.m.k. 1 af hverjum 10 sjúklingum): Lítill fjöldi dauðkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna, sem gegna mikilvægu hlutverki við að berjast gegn sýkingum).

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BARACLUDE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasi, þynnu eða öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnupakkning: geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum.
Lyfjaglas: geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Baraclude inniheldur

- Virka efnið er entecavír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af entecavíri.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: krosþóvídón, mjólkursykureinhýdrat, magnesíumsterat, örkristölluð sellulósa og þóvídón.
Töfluhúð: hýprómellósa, macrógól 400, títandíoxíð (E171) og pólýsorbit 80 (E433).

Lýsing á útliti Baraclude og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar/beinhvítar og þríhyrndar. Þær eru með áletruninni „BMS“ á annarri hliðinni og „1611“ á hinn hliðinni. Baraclude 0,5 mg filmuhúðaðar töflur eru í öskju með 30 x 1 eða 90 x 1 filmuhúðaðri töflu (stakskammtaþynna) og í glösum með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar á Íslandi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Dublin 15, D15 T867
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur Entecavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Baraclude og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Baraclude
3. Hvernig nota á Baraclude
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Baraclude
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BARACLUDE og við hverju það er notað

Baraclude töflur eru veiruhemjandi og notaðar við langvinnri lifrabólgu B (hepatitis B virus (HBV)) veirusýkingu hjá fullorðnum. Baraclude má nota hjá sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm en lifrin starfar samt eðlilega og hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm og skerta lifrarstarfsemi (vantempraðan lifrarsjúkdóm).

Baraclude töflur eru einnig notaðar við langvinnri HBV sýkingu hjá börnum og unglingum frá tveggja ára, og yngri en 18 ára. Baraclude má nota hjá börnum með lifrarskemmd en vel starfhæfa lifur.

Sýking af völdum lifrabólgu B veirunnar getur valdið lifrarskemmdum. Baraclude dregur úr fjölda veira í líkamanum og bætir ástand lifrar.

2. Áður en byrjað er að nota BARACLUDE

Ekki má nota Baraclude

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir entecavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Baraclude er notað.

- **ef þú hefur einhvern tímann verið með nýrnakvilla** skaltu láta lækinn vita. Það er mjög mikilvægt því Baraclude skilst út um nýrun og þá getur verið nauðsynlegt að breyta skammti eða skammtaáætlun.
- **ekki hætta að taka Baraclude án þess að lækinn hafi ráðlagt það**, þar sem lifrabólgan getur versnað þegar meðferð er hætt. Þegar meðferð með Baraclude er hætt mun lækinn fylgjast með þér og taka blóðsýni í nokkra mánuði.
- **athugaðu hjá læknum hvort þú sért með skerta lifrarstarfsemi** og ef svo er hvaða áhrif það gæti haft á Baraclude meðferðina.

- **ef þú ert einnig með HIV smit** (HIV: human immunodeficiency virus) þarftu að láta lækinn vita. Ekki taka Baraclude vegna lifrabólgu B nema því aðeins að þú takir lyf við HIV smitinu samtímis, því annars getur dregið úr áhrifum HIV meðferðar sem gefin er síðar meir. Baraclude hefur ekki hemil á HIV sýkingunni.
- **taka Baraclude kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af lifrabólgu B** með kynmökum eða blöndun líkamsvökva (m.a. blóðsmit). Því er mikilvægt að gera viðeigandi varúðarráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að aðrir smitist af lifrabólgu B. Til er bóluefni til þess að verja þá sem eru í áhættu að smitast af lifrabólgu B.
- **Baraclude er í flokki lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu** (of mikið af mjólkursýru í blóði) og lifrarstækkun. Einkenni eins og ógleði, uppköst og kviðverkir geta bent til mjólkursýrublóðsýringar. Þessi sjaldgæfa en alvarlega aukaverkun hefur stundum verið lífshættuleg. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fram hjá konum, einkum ef þær eru allt of þungar. Læknirinn fylgist reglulega með þeim sem eru í meðferð með Baraclude.
- **ef þú hefur áður fengið meðferð við langvinnri lifrabólgu B**, skaltu láta lækinn vita.

Börn og unglingar

Baraclude á ekki að nota hjá börnum yngri en tveggja ára og ekki hjá börnum sem vega minna en 10 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Baraclude

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Baraclude með mat eða drykk

Yfirleitt má taka Baraclude með mat eða án. Ef þú hins vegar hefur áður fengið meðferð með lyfi sem inniheldur virka efnið lamivúdín skaltu hafa eftirfarandi í huga: Ef breytt hefur verið í meðferð með Baraclude vegna þess að meðferð með lamivúdíni bar ekki árangur, skaltu taka Baraclude á fastandi maga einu sinni á dag. Ef lifrarsjúkdómurinn er mjög langt genginn gefur læknirinn einnig fyrirmæli um að taka Baraclude á fastandi maga. Á fastandi maga þýðir að minnsta kosti 2 klst. eftir mat og að minnsta kosti 2 klst. fyrir næstu máltíð.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Láttu lækinn vita ef þú ert barnshafandi eða ef barneignir eru fyrirhugaðar. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Baraclude á meðgöngu. Baraclude á ekki að nota á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega ákveðið það. Mikilvægt er að konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Baraclude noti örugga getnaðarvörn til þess að koma í veg fyrir þungun.

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Baraclude stendur. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort entecavír, sem er virka efnið í Baraclude, berist í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Sundl, þreyta og syfja (svefndrungi) eru algengar aukaverkanir og geta dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. Leita skal ráða hjá læknum.

Baraclude inniheldur mjólkursýkur

Lyfið inniheldur mjólkursýkur. Ef þú ert með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú byrjar að nota lyfið.

3. Hvernig nota á BARACLUDGE

Ekki þurfa allir sama skammt af Baraclude.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hjá fullorðnum er ráðlagður skammtur annaðhvort 0,5 mg eða 1 mg til inntöku einu sinni á dag.

Skammturinn fer eftir því:

- hvort þú hafir áður fengið meðferð við lifrabólgu B og þá hvaða lyf þú fékkst.
- hvort þú ert með nýrnakvilla. Þá gæti lækinn ávísað minni skammti eða gefið fyrirsmæli um að taka lyfið sjaldnar en daglega
- í hvaða ástandi lifrin er.

Hjá börnum og unglingum (frá tveggja ára, til yngri en 18 ára), Baraclude mixtúra og Baraclude 0,5 mg töflur er fánlegt

Lækinn ráðleggur skammt sem hentar þér. Taktu alltaf ráðlagðan skammt til þess að tryggja að lyfið hafi fulla virkni og til þess að draga úr líkum á að ónæmi fyrir meðferðinni myndist. Taktu Baraclude eins lengi og lækinn hefur ákveðið. Hann ákveður hvenær á að hætta meðferðinni.

Sumir sjúklingar verða að taka Baraclude á fastandi maga (**sjá Notkun Baraclude með mat eða drykk í kafla 2**). Ef lækinn gefur fyrirsmæli um að taka Baraclude á fastandi maga þá þýðir það minnst 2 klst. eftir máltíð og minnst 2 klst. fyrir næstu máltíð.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Baraclude

Hafðu samstundis samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Baraclude

Mikilvægt er að sleppa ekki úr skammti. Ef gleymist að taka einn skammt af Baraclude á að taka hann eins fljótt og hægt er og taka næsta skammt á þeim tíma sem til er ætlast. Ef komið er mjög nálægt næsta skammti á ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Þess í stað skal bíða þar til komið er að næsta skammti. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta töku Baraclude nema samkvæmt ráðleggingum læknisins

Þegar töku Baraclude er hætt geta mjög alvarleg einkenni lifrabólgu komið fram. Segðu læknum samstundis frá öllum breytingum á einkennum sem þú tekur eftir þegar meðferð hefur verið hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar sem fengu Baraclude greindu frá eftirfarandi aukaverkunum:

Fullorðnir

- Algengar (a.m.k. 1 af hverjum 100 sjúklingum): höfuðverkur, svefnleysi, óvenjumikil þreyta, sundl, svefnhöfgi, uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir og aukin lifrarendím í blóði.
- Sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 1.000 sjúklingum): útbrot, hárlos.
- Mjög sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 10.000 sjúklingum): alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Börn og unglingar

Aukaverkanir sem greint er frá hjá börnum og unglingum eru svipaðar þeim sem greint er frá hjá fullorðnum eins og lýst er hér á undan með eftirfarandi undantekningu:

Mjög algengar (a.m.k. 1 af hverjum 10 sjúklingum): Lítil fjöldi dauðkyrninga (ein tegund hvíttra blóðkorna, sem gegna mikilvægu hlutverki við að berjast gegn sýkingum).

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BARACLUDE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasi, þynnu eða öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnupakkning: geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum.

Lyfjaglas: geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið glasið vel lokað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Baraclude inniheldur

- Virka efnið er entecavír. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af entecavíri.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: krosþóvídon, mjólkursykureinhýdrat, magnesíumsterat, örkristölluð sellulósa og þóvídon.
Töfluhúð: hýprómellósa, macrógól 400, títandíoxíð (E171) og rautt járnóxíð.

Lýsing á útliti Baraclude og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru bleikar og þríhyrndar. Þær eru með áletruninni „BMS“ á annarri hliðinni og „1612“ á hinni hliðinni. Baraclude 1 mg filmuhúðaðar töflur eru í öskju með 30 x 1 eða 90 x 1 filmuhúðaðri töflu (stakskammtaþynna) og í glösum með 30 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar á Íslandi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Baraclude 0,05 mg/ml mixtúra, lausn Entecavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Baraclude og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Baraclude
3. Hvernig nota á Baraclude
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Baraclude
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BARACLUDE og við hverju það er notað

Baraclude mixtúra er veiruhemjandi og notuð við langvinnri lifrabólgu B (hepatitis B virus (HBV)) veirusýkingu hjá fullorðnum. Baraclude má nota hjá sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm en lifrin starfar samt eðlilega og hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm og skerta lifrarstarfsemi (vantempraðan lifrarsjúkdóm).

Baraclude mixtúra er einnig notuð við langvinnri HBV sýkingu hjá börnum og unglingum frá tveggja ára, og yngri en 18 ára. Baraclude má nota hjá börnum með lifrarskemmd en vel starfhæfa lifur.

Sýking af völdum lifrabólgu B veirunnar getur valdið lifrarskemmdum. Baraclude dregur úr fjölda veira í líkamanum og bætir ástand lifrar.

2. Áður en byrjað er að nota BARACLUDE

Ekki má nota Baraclude

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir entecavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Baraclude er notað.

- ef þú hefur einhvern tímann verið með nýrnakvilla skaltu láta lækinn vita. Það er mjög mikilvægt því Baraclude skilst út um nýrun og þá getur verið nauðsynlegt að breyta skammti eða skammtaáætlun.
- **ekki hætta að taka Baraclude án þess að lækinn hafi ráðlagt það**, þar sem lifrabólgan getur versnað þegar meðferð er hætt. Þegar meðferð með Baraclude er hætt mun lækinn fylgjast með þér og taka blóðsýni í nokkra mánuði.
- **athugaðu hjá læknum hvort þú sért með skerta lifrarstarfsemi** og ef svo er hvaða áhrif það gæti haft á Baraclude meðferðina.

- **taka Baraclude kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af lifrabólgu B** með kynmökum eða blöndun líkamsvökva (m.a. blóðsmit). Því er mikilvægt að gera viðeigandi varúðarráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að aðrir smitist af lifrabólgu B. Til er bóluþefni til þess að verja þá sem eru í áhættu að smitast af lifrabólgu B.
- **ef þú ert einnig með HIV smit** (HIV: human immunodeficiency virus) þarftu að láta lækinn vita. Ekki taka Baraclude vegna lifrabólgu B nema því aðeins að þú takir lyf við HIV smitinu samtímis, því annars getur dregið úr áhrifum HIV meðferðar sem gefin er síðar meir. Baraclude hefur ekki hemil á HIV sýkingunni.
- **Baraclude er í flokki lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu** (of mikið af mjólkursýru í blóði) og lifrarstækkun. Einkenni eins og ógleði, uppköst og kviðverkir geta bent til mjólkursýrublóðsýringar. Þessi sjaldgæfa en alvarlega aukaverkun hefur stundum verið lífshættuleg. Mjólkursýrublóðsýring kemur oftast fram hjá konum, einkum ef þær eru allt of þungar. Læknirinn fylgist reglulega með þeim sem eru í meðferð með Baraclude.
- **ef þú hefur áður fengið meðferð við langvinnri lifrabólgu B**, skaltu láta lækinn vita.

Börn og unglingar

Baraclude á ekki að nota hjá börnum yngri en tveggja ára og ekki hjá börnum sem vega minna en 10 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Baraclude

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Baraclude með mat eða drykk

Yfirleitt má taka Baraclude með mat eða án. Ef þú hins vegar hefur áður fengið meðferð með lyfi sem inniheldur virka efnið lamivúdín skaltu hafa eftirfarandi í huga: Ef breytt hefur verið í meðferð með Baraclude vegna þess að meðferð með lamivúdíni bar ekki lengur árangur, skaltu taka Baraclude á fastandi maga einu sinni á dag. Ef lifrarsjúkdómurinn er mjög langt genginn gefur læknirinn einnig fyrirmæli um að taka Baraclude á fastandi maga. Á fastandi maga þýðir, að minnsta kosti 2 klst. eftir mat og að minnsta kosti 2 klst. fyrir næstu máltíð.

Börn og unglingar (frá tveggja ára, og yngri en 18 ára) geta tekið Baraclude með mat eða án.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Láttu lækinn vita ef þú ert barnshafandi eða ef barneignir eru fyrirhugaðar. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Baraclude á meðgöngu. Baraclude á ekki að nota á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega ákveðið það. Mikilvægt er að konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Baraclude noti örugga getnaðarvörn til þess að koma í veg fyrir þungun.

Þú skalt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Baraclude stendur. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort entecavír, sem er virka efnið í Baraclude, berist í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Sundl, þreyta og syfja (svefndrungi) eru algengar aukaverkanir og geta dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. Leita skal ráða hjá læknum.

Baraclude inniheldur maltítól, metýlhýdroxýbenzóat (E218), própýlhýdroxýbenzóat (E216) og natríum

Lyfið inniheldur maltítól. Ef þú ert með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú byrjar að nota lyfið.

Lyfið inniheldur metýlhýdroxýbenzóat (E218) og própýlhýdroxýbenzóat (E216) sem geta valdið ofnæmi (hugsanlega síðkomnu).
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á BARACLUDGE

Ekki þurfa allir sama skammt af Baraclude

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hjá fullorðnum er ráðlagður skammtur annaðhvort 0,5 mg (10 ml) eða 1 mg (20 ml) einu sinni á dag til inntöku.

Skammturinn fer eftir því:

- hvort þú hafir áður fengið meðferð við lifrabólgu B og þá hvaða lyf þú fékkst.
- hvort þú ert með nýrnakvilla. Þá gæti lækinn ávísað minni skammti eða gefið fyrirmæli um að taka lyfið sjaldnar en daglega.
- í hvaða ástandi lifrin er.

Hjá börnum og unglingum (frá tveggja ára, til yngri en 18 ára). Lækinn ákvarðar hæfilegan skammt miðað við þyngd barnsins. Hæfilegur skammtur af Baraclude mixtúru handa börnum og unglingum er reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd eins og kemur fram hér að neðan og er tekinn einu sinni á dag með inntöku:

Líkamsþyngd	Ráðlagður dagsskammtur af mixtúru
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Að minnsta kosti 32,6 kg	10,0 ml

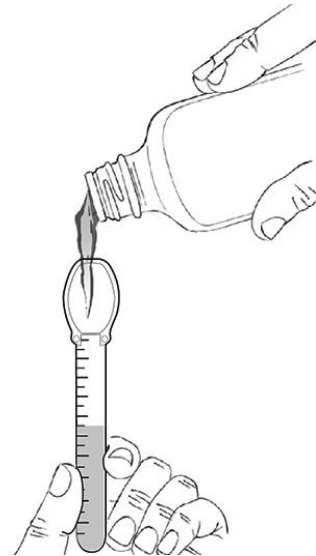
Engar leiðbeiningar fyrir Baraclude eru fyrir börn yngri en tveggja ára eða sem eru undir 10 kg.

Lækinn ráðleggur skammt sem hentar þér. Taktu alltaf ráðlagðan skammt til þess að tryggja að lyfið hafi fulla virkni og til þess að draga úr líkum á að ónæmi fyrir meðferðinni myndist. Taktu Baraclude eins lengi og lækinn hefur ákveðið. Hann ákveður hvenær á að hætta meðferðinni.

Baraclude mixtúra er tilbúin til notkunar. Hana má hvorki þynna né blanda með vatni eða öðru.

Með Baraclude mixtúru fylgir mæliskeið með kvarða frá 0,5 til 10 ml. Skeiðina á að nota á eftirfarandi hátt:

1. Haltu skeiðinni lóðréttri (uppréttri) og helltu smátt og smátt þar til tilsettu magni er náð. Gakktu úr skugga um að magnið sé rétt með því að snúa skeiðinni þannig að kvarðinn snúi að þér.
2. Gleyptu lyfið beint úr mæliskeiðinni.
3. Skolaðu skeiðina með vatni eftir notkun og láttu hana þorna.



Sumir sjúklingar verða að taka Baraclude á fastandi maga (sjá **Notkun Baraclude með mat eða drykk í kafla 2**). Ef lækinn gefur fyrirmæli um að taka Baraclude á fastandi maga þá þýðir það minnst 2 klst. eftir máltíð og minnst 2 klst. fyrir næstu máltíð.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Baraclude
Hafðu samstundis samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Baraclude

Mikilvægt er að sleppa ekki úr skammti. Ef gleymist að taka einn skammt af Baraclude á að taka hann eins fljótt og hægt er og taka næsta skammt á þeim tíma sem til er ætlast. Ef komið er mjög nálægt næsta skammti á ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Þess í stað skal bíða þar til komið er að næsta skammti. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta töku Baraclude nema samkvæmt ráðleggingum læknisins

Þegar töku Baraclude er hætt geta mjög alvarleg einkenni lifrabólgu komið fram. Segðu læknið samstundis frá öllum breytingum á einkennum sem þú tekur eftir þegar meðferð hefur verið hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Fullorðnir

Sjúklingar sem fengu Baraclude greindu frá eftirfarandi aukaverkunum:

- Algengar (a.m.k. 1 af hverjum 100 sjúklingum): höfuðverkur, svefnleysi óvenjumikil þreyta, sundl, svefnhöfði, uppköst, niðurgangur, ógleði, meltingartruflanir og aukin lifrarendis í blóði.
- Sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 1.000 sjúklingum): útbrot, hárlos.
- Mjög sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 10.000 sjúklingum): alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Börn og unglingar

Aukaverkanir sem greint er frá hjá börnum og unglingum eru svipaðar þeim sem greint er frá hjá fullorðnum eins og lýst er hér á undan með eftirfarandi undantekningu:

Mjög algengar (a.m.k. 1 af hverjum 10 sjúklingum): Lítil fjöldi daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna, sem gegna mikilvægu hlutverki við að berjast gegn sýkingum).

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BARACLUDE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á flösku eða öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið flöskuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Baraclude inniheldur

- Virka efnið er entecavír. Hver ml af mixtúru inniheldur 0,05 mg af entecavíri.
- Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrí sítrónusýra, maltitól (E965), metýlhýdroxýbenzóat (E218), própýlhýdroxýbenzóat (E216), appelsínubragðefni (acacia og náttúrulegt bragðefni), natriúmsítrat, natríumhýdroxíð, saltsýra og hreinsað vatn.

Lýsing á útliti Baraclude og pakkningastærðir

Mixtúran er tær, litlaus/fölgul lausn. Baraclude 0,05 mg/ml mixtúra, lausn er í flösku sem inniheldur 210 ml. Í hverri öskju er mæliskeið (pólýprópýlen) með kvarða frá 0,5 ml til 10 ml.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

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

Framleiðandi mæliskeiðarinnar: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Viðurkenndur fulltrúi Comar Plastics innan evrópska efnahagssvæðisins: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Þýskalandi.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>