

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 0,5 mg entecavíri.

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 1 mg entecavíri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 26 mg af sojafjölsykrum.

Hver 1 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 52 mg af sojafjölsykrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða beinhvítar, þríhyrningslaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, greiptar með „J“ á annarri hliðinni og „110“ á hinn hliðinni.

Stærð: Lengd 8,70 mm ± 0,20 mm, breidd 8,40 mm ± 0,20 mm og þykkt 3,40 mm ± 0,30 mm.

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, þríhyrningslaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, greiptar með „J“ á annarri hliðinni og „111“ á hinn hliðinni.

Stærð: Lengd 11,00 mm ± 0,20 mm, breidd 10,60 mm ± 0,20 mm og þykkt 4,20 mm ± 0,30 mm.

4. KLÍNISKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Entecavir Accord 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 aminótransferasa (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.

Entecavir Accord 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.

Entecavir Accord fæst aðeins sem 0,5 og 1 mg filmuhúðaðar töflur. Handa sjúklingum sem ekki geta kyngt töflum eða sem ráðlagt er að gefa minni skammta er hugsanlega hægt að fá önnur lyf sem innihalda entecavir í hentugra formi.

Skammtar

Lifrarsjúkdómur en starfhæf lifur

Sjúklingar sem hafa ekki fengið núkleósíð 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 veirus 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 entecavir í samsettri meðferð með öðru veiruhamlandi lyfi (sem hefur hvorki krossónæmi við lamivúdín né entecavir) frekar en einlyfjameðferð með entecaviri (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 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 lifrarsjúkdóm eða skorpulifur.

Börn

Fyrir hentuga skömmtun hjá börnum eru Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur fánlegar og fyrir minni skömmtun en 0,5 mg er hugsanlega hægt að fá mixtúru.

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.

Börn sem eru a.m.k. 32,6 kg eiga að fá sólarhringsskammt sem er ein 0,5 mg tafla, með eða án matar. Handa sjúklingum sem vega minna en 32,6 kg er hugsanlega hægt að fá mixtúru.

Engar ráðleggingar liggja fyrir varðandi entecavír handa börnum yngri en 2 ára eða léttari en 10 kg.

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 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.

Lyfjahlvörf 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 entecavír 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)	Entecavir Accord 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 EDA 0,5 mg á 48 klst. fresti	0,5 mg einu sinni á dag
10 - 29	0,15 mg einu sinni á dag EDA 0,5 mg á 72 klst. fresti	0,3 mg einu sinni á dag EDA 0,5 mg á 48 klst. fresti
< 10 Blóðskilun eða CAPD**	0,05 mg einu sinni á dag EDA 0,5 mg á 5-7 daga fresti	0,1 mg einu sinni á dag EDA 0,5 mg á 72 klst. fresti

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

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

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

Lyfjagjöf

Entecavir Accord 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 virusvörum.

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 entecaviri 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 sjálfþakmarkandi. Þó hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum m.a. lífshættulegum.

Hjá þeim sjúklingum sem fengu entecavir 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 starflæfa 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 klíniskum 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, lifrabíun/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 lamivúdín 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 entecavíri 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.

Lifrarþegar: meðan á meðferð með entecavíri 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 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 entecavíri dragi úr hættu á að lifrabólgu B smit berist á milli og því á að gera viðeigandi varúðarráðstafanir.

Hjálparefni

Sojafjölskyrur: Þetta lyf inniheldur sojafjölskyrur. Ef þú ert með ofnæmi fyrir soja skaltu ekki nota lyfið.

Natríum: Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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 sást.

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 brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri: Þar sem hugsanleg hættu fyrir fóstrið 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. Entecavír Accord 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 Entecavir Accord 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 entecavíri 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 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, skallir

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

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 entecavíri 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 entecavíri (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 hækkuð > 2-falt upphafsgildi ásamt heildarbilirúbín > 2-föld eðlileg efri mörk og > 2-falt upphafsgildi. Albúmingildi < 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 andretróvirulyfjameðferð 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 μ M. Entecavír-þrífosfat er veikur hemill DNA pólýmerasanna α , β og δ í frumunni með K_i gildi 18 til 40 μ M. Auk þess hafði mikil útsetning entecavírs engar aukaverkanir sem skipta máli á γ pólýmerasa eða samtengingu hvatbera á DNA í HepG2 frumum ($K_i > 160 \mu$ M).

Veirueyðandi áhrif: entecavír hamlaði HBV DNA samtengingu (50% lækkun EC_{50}) við þéttina 0,004 μ M í HepG2 frumum manna eftir yfirfærslu villigerðar HBV. Miðgildi EC_{50} fyrir entecavír gegn LVD_r HBV (rtL180M og rtM204V) var 0,026 μ M (á bilinu 0,010 - 0,059 μ M). Erðabreyttar veirur með adefóvír-ónæmar punktþreytingar 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 mÍkróm. Lægri EC₅₀ gildin komu fram þegar minna veirumagn var notað í prófuninni. Í frumurækt varð entecavír í mÍkrómólarþéttni 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, dÍdanósín, lamivúdín, stavúdín, tenófóvír eða zidóvúdín höfðu ekki hamlandi áhrif á anti-HBV virkni entecavírs og átti það við um breið þéttibil. Í HIV greiningu á veirueyðandi áhrifum hafði entecavír hvorki hamlandi áhrif á anti-HIV virkni þessara sex nÚkleósíð bakritahemla né emtrícítabíns í frumuræktun við mÍkrómólarþéttu.

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. Punktþreytingar 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- til 741-falt miðað við veiru af villigerð. Lamivúdín ónæmir stofnar með rtL180M og rtM204V ásamt amínósýrupunktþreytingu rtA181C leiddu til 16 til 122-faldrar minnkunar á svipgerðarnæmi fyrir entecavíri. ETVr punktþreytingar við leif rtT184, rtS202 og rtM250 hafa einar og sér aðeins smávægileg áhrif á næmi fyrir entecavíri og komu ekki í ljós þegar LVDr punktþreytingar 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 vantepraðan 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 nukleósíð 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 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 (≤ 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 lifefnafræðileg 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 þeim 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 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 entecavír meðferð (ETV, n=6.216) eða af annarri viðtekinni HBV núkleósíð (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]). 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 entecavíri, adefóvír dípívoxíli, 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 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 andreróveirumeðferð (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 andreróveirumeðferð (HAART) með lamivúdíni. Andreróveirumeðferðir (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 mótífnaumbreytingu.

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. Einstaklingum 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 hér að neðan.

	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 = meðferðarrestur)

* Þeir sjúklingar sem hafði 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 entecavíri sem upphafsskammt (sjúklingar sem höfðu ekki fengið núkleósíð 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 núkleósíð 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 entecavíri í 5 ára rannsókn á sjúklingum sem höfðu ekki fengið núkleósíð 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 entecavíri hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð er sýnd í töflunni hér að neðan.

Arfgerðarónæmi fyrir entecavíri 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 entecavíri 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 Lyfjahlvörf

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 núklesíð en gæti haft áhrif hjá sjúklingum sem svara ekki lamivúdínmeðferð (sjá kafla 4.2).

Dreifing: áætlað dreifingarrúmmál entecavírs er meira en heildarlíkamsvökvi. 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 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 (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 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% 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 nukleósíð áður, með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur. Útsetning fyrir entecavíri hjá þeim sem höfðu ekki fengið nukleósíð 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 sæðipíplu) 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 batatímabili (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 klíniska þýðingu.

Engar vísbendingar um eituráhrif á erfðaeðni 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

Töflukjarni:

Kalsíumkarbónat

Sterkja, forhleypt

Natríumkarmellósa

Sojafjölsykrur

Sítrónusýrueinhýdrat

Natríum sterýl fúmarat

Töfluhúð:

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Pólýsorbit 80

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Notið innan 90 daga eftir að glasið hefur verið rofið.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með glösum: EU/1/17/1211/001

Þynnupakkningar: EU/1/17/1211/002

EU/1/17/1211/003

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með glösum: EU/1/17/1211/004

Þynnupakkningar: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Heiti og heimilisfang framleiðanda 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 FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU (LYFJAGLAS OG ÞYNNUPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
entecavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 0,5 mg entecavír

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig sojafjölsykrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Þynnupakkning:

30 x 1 filmuhúðuð tafla

90 x 1 filmuhúðuð tafla

Pakkning með glösum:

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

Pakkning með glösum:

Notið innan 90 daga eftir að glasið hefur verið rofið.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Pakkning með glösum:	EU/1/17/1211/001	30 filmhúðaðar töflur
Þynnupakkning:	EU/1/17/1211/002	30 x 1 filmhúðuð tafla
	EU/1/17/1211/003	90 x 1 filmhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Entecavir Accord 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

TEXTI Á GLASAMÍÐA

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
entecavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 0,5 mg entecavír

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig sojafjölsykrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

Notið innan 90 daga eftir að glasið hefur verið rofið.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1211/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/ÁL-ÁL ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 0,5 mg töflur
entecavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á YTRI ÖSKJU (LYFJAGLAS OG ÞYNNUPAKKNING)

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
entecavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 1 mg entecavír

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig sojafjölsykrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Þynnupakkning:

30 x 1 filmuhúðuð tafla

90 x 1 filmuhúðuð tafla

Pakkning með glösum:

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

Pakkning með glösum:

Notið innan 90 daga eftir að glasið hefur verið rofið.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Pakkning með glösum:	EU/1/17/1211/004	30 filmhúðaðar töflur
Þynnupakkning:	EU/1/17/1211/005	30 x 1 filmhúðuð tafla
	EU/1/17/1211/006	90 x 1 filmhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Entecavir Accord 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

TEXTI Á GLASAMÍÐA

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur
entecavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 1 mg entecavír

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig sojafjölsykrur. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

Notið innan 90 daga eftir að glasið hefur verið rofið.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1211/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/ÁL-ÁL ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Entecavir Accord 1 mg töflur
entecavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

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

1. Upplýsingar um Entecavir Accord og við hverju það er notað

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

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Entecavir Accord

Ekki má nota Entecavir Accord

- **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 Entecavir Accord er notað.

- **ef þú hefur einhvern tímann verið með nýrnakvilla** skaltu láta lækinn vita. Það er mjög mikilvægt því Entecavir Accord skilst út um nýrun og þá getur verið nauðsynlegt að breyta skammti eða skammtaáætlun.
- **ekki hætta að taka Entecavir Accord án þess að lækinn hafi ráðlagt það**, þar sem lifrabólgan getur versnað þegar meðferð er hætt. Þegar meðferð með Entecavir Accord 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 Entecavir Accord meðferðina.

- **ef þú ert einnig með HIV smit** (HIV: human immunodeficiency virus) þarftu að láta lækinn vita. Ekki taka Entecavir Accord 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. Entecavir Accord hefur ekki hemil á HIV sýkingunni.
- **Taka Entecavir Accord 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.
- **Entecavir Accord 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 Entecavir Accord.
- **ef þú hefur áður fengið meðferð við langvinnri lifrabólgu B**, skaltu láta lækinn vita.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Entecavir Accord

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

Notkun Entecavir Accord með mat eða drykk

Yfirleitt má taka Entecavir Accord 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 Entecavir Accord vegna þess að meðferð með lamivúdíni bar ekki árangur, skaltu taka Entecavir Accord á fastandi maga einu sinni á dag. Ef lifrarsjúkdómurinn er mjög langt genginn gefur læknirinn einnig fyrirmæli um að taka Entecavir Accord 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 2 ára, til yngri en 18 ára) mega taka Entecavir Accord 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 Entecavir Accord á meðgöngu. Entecavir Accord á ekki að nota á meðgöngu nema læknirinn hafi sérstaklega ákveðið það. Mikilvægt er að konur á barneignaraldri sem fá meðferð með Entecavir Accord noti örugga getnaðarvörn til þess að koma í veg fyrir þungun.

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

Entecavir Accord inniheldur sojafjölskykrur og natríum

Lyfið inniheldur sojafjölskykrur. Ef þú ert með ofnæmi fyrir soja skaltu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Entecavir Accord

Ekki þurfa allir sama skammt af Entecavir Accord.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn 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 læknirinn ávísað minni skammti eða gefið fyrirmæli um að taka lyfið sjaldnar en daglega
- í hvaða ástandi lifrin er.

Handa börnum og unglingum (frá 2 ára, til yngri en 18 ára) eru Entecavir Accord 0,5 mg töflur fáanlegar og hugsanlega er hægt að fá Entecavir Accord mixtúru. Læknirinn ákvarðar hæfilegan skammt miðað við þyngd barnsins. Börn sem eru að minnsta kosti 32,6 kg mega taka 0,5 mg töflur og hugsanlega er hægt að fá Entecavir Accord mixtúru. Fyrir sjúklinga sem vega 10 kg til 32,5 kg er mælt með mixtúru. Skammturinn er tekinn einu sinni á dag með inntöku. Engar leiðbeiningar fyrir entecavir eru fyrir börn yngri en 2 ára eða sem eru undir 10 kg.

Læknirinn 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 Entecavir Accord eins lengi og læknirinn hefur ákveðið. Hann ákveður hvenær á að hætta meðferðinni.

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

Entecavir Accord fæst aðeins sem 0,5 og 1 mg filmuhúðaðar töflur. Handa sjúklingum sem ekki geta kyngt töflum eða sem ráðlagt er að gefa minni skammta er hugsanlega hægt að fá önnur lyf sem innihalda entecavir í hentugra formi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af Entecavir Accord

Hafðu samstundis samband við lækinn.

Ef gleymist að nota Entecavir Accord

Mikilvægt er að sleppa ekki úr skammti. Ef gleymist að taka einn skammt af Entecavir Accord 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 Entecavir Accord nema samkvæmt ráðleggingum læknisins

Þegar töku Entecavir Accord 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 Entecavir Accord 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 lifrarendím í blóði.
- Sjaldgæfar (a.m.k. 1 af hverjum 1.000 sjúklingum): útbrot, hárlós.
- 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 dauðfyrninga (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 Entecavir Accord

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. Notið innan 90 daga eftir að glasið hefur verið rofið.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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**Entecavir Accord inniheldur**

Virka efnið er entecavír.

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 0,5 mg af entecavíri.

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur entecavír einhýdrat sem jafngildir 1 mg af entecavíri.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Kalsíumkarbónat, forhleypt sterkja, natríumkarmellósa, sojafjölsykrur, sítrónusýrueinhýdrat, natríum sterýl fúmarat.

Töfluhúð:

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól, pólýsorbit 80.

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), makrógól, rautt járnnoxíð (E172).

Sjá kafla 2 „Entecavir Accord inniheldur sojafjölskykrur og natríum“.

Lýsing á útliti Entecavir Accord og pakkningastærðir

Entecavir Accord 0,5 mg filmuhúðaðar töflur: Hvítar eða beinhvítar, þríhyrningslaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, greypar með „J“ á annarri hliðinni og „110“ á hinna hliðinni.

Entecavir Accord 1 mg filmuhúðaðar töflur: Bleikar, þríhyrningslaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, greypar með „J“ á annarri hliðinni og „111“ á hinna hliðinni.

Entecavir Accord fæst í öskjum sem innihalda 30 x 1 eða 90 x 1 filmuhúðaða töflu (í stakskammta þynnum) og glösum sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pólland

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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