

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 0.5 mg entecavir.

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 1 mg entecavir.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola ta' 0.5 mg miksija b'rita fiha 26 mg ta' polysaccharides tas-sojja.
Kull pillola ta' 1 mg miksija b'rita fiha 52 mg ta' polysaccharides tas-sojja.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli bikonvessi miksijin b'rita ta' lewn abjad għal abjad fl-isfar, f' għamla triangolari, b'“J” imnaqxxa fuq naħa waħda u “110” fuq in-naħa l-oħra.

Daqs: Tul 8.70 mm ± 0.20 mm, wisa' 8.40 mm ± 0.20 mm u ħxuna 3.40 mm ± 0.30 mm.

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli bikonvessi miksijin b'rita ta' lewn roża, f' għamla triangolari, b'“J” imnaqxxa fuq naħa waħda u “111” fuq in-naħa l-oħra.

Daqs: Tul 11.00 mm ± 0.20 mm, wisa' 10.60 mm ± 0.20 mm u ħxuna 4.20 mm ± 0.30 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Entecavir Accord huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni kronika bil-virus ta' l-epatite B (HBV) (ara sezzjoni 5.1) f'adulti bi:

- mard stabbli tal-fwied u b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli kostantament għoljin ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum u b'evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi.
- mard tal-fwied mhux stabbli (ara sezzjoni 4.4)

Kemm għall-mard tal-fwied stabbli kif ukoll għal dak mhux stabbli, din l-indikazzjoni hija bbażata fuq tagħrif minn provi kliniċi fuq pazjenti *nucleoside naïve* li għandhom infezzjoni bl-HBV, kemm

pożittivi għal HBeAg kif ukoll negattivi għal HBeAg. Fir-rigward ta' pazjenti b'epatite B refrattarja għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Entecavir Accord huwa indikat ukoll għall-kura ta' infezzjoni HBV kronika f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu nucleoside qabel, li għandhom minn sentejn sa < 18-il sena b'mard tal-fwied kumpensat, li għandhom evidenza ta' replikazzjoni virali attiva u livelli ALT fis-serum għoljin, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni u/jew fibrozi moderata sa severa. Fir-rigward tad-deċiżjoni li tinbeda kura f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fil-manigment ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B.

Entecavir Accord huwa disponibbli biss bħala pilloli miksijin b'rita ta' 0.5 u 1 mg. Għal pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli jew li għalihom huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża, jistgħu jkunu disponibbli prodotti oħra li fihom entecavir b'formulazzjonijiet aktar xierqa.

Pożoloġija

Mard tal-fwied stabbli

Pazjenti nucleoside-naive: id-doża rrakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg darba kuljum, ma' l-ikel jew mhux ma' l-ikel.

Pazjenti refrattarji għal lamivudine (jiġifieri b'evidenza ta' viremja waqt li jkunu fuq lamivudine jew fil-preżenza ta' tibdil ġenetiku għar-reżistenza għal lamivudine [LVDr]) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1): id-doża rrakkomandata fl-adulti hija ta' 1 mg darba kuljum, li trid tittiehed fuq stonku vojt (iktar min sagħtejn qabel u iktar minn sagħtejn wara l-ikel) (ara sezzjoni 5.2). Fil-preżenza ta' mutazzjonijiet ta' LVDr, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien mat-tieni medikament antivirali (li ma tikkonvidix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) għandha tkun kkunsidrata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4).

Mard tal-fwied mhux stabbli

Id-doża rrakkomandata għal pazjenti adulti b'mard tal-fwied mhux stabbli hija 1 mg darba kuljum, li għandha tittiehed fuq stonku vojt (aktar minn sagħtejn qabel u aktar minn sagħtejn wara ikla) (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti b'epatite B rifrattorji għal lamivudine, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Tul tat-terapija

L-aħjar tul ta' żmien tat-trattament mhuwiex magħruf. Il-waqfien tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti adulti li huma pożittivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata ta' l-inqas sa 12-il xahar wara li tinkiseb serokonverżjoni ta' HBe (telf ta' HBeAg u DNA ta' HBV bi kxi ta' anti-HBe f'żewġ kampjuni tas-serum li jkunu ttejdu konsekuttivament u ta' l-inqas 3-6 xhur minn xulxin) jew sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti adulti li jirriżultaw negattivi għal HBeAg, it-trattament irid jingħata għall-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni ta' HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' nuqqas fl-effikaċja. Bi trattament imtawwal għal iktar min sentejn, hija rrakkomandata valutazzjoni mill-ġdid biex jiġi kkonfermat li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' tajba għall-pazjent.

F'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jew b'ċirrozi, huwa rakkomandat li l-kura titwaqqaf.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal dożaġġ xieraq fil-popolazzjoni pedjatrika, hemm disponibbli Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita u għal doži inqas minn 0.5 mg tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali.

Id-deċiżjoni biex jiġu kkurati pazjenti pedjatriċi għandha tkun ibbażata fuq kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-htigijiet tal-pazjenti u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar il-kura pedjatrika inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' suppressjoni viroloġika fit-tul b'terapija kontinwata għandhom jitqabblu mar-riskju ta' kura mtawwla, inkluż it-tfaċċar ta' virus rezistenti tal-epatite B.

L-ALT fis-serum għandu jiġi persistentement elevat għal tal-anqas 6 xhur qabel il-kura ta' pazjenti pedjatriċi b'mard tal-fwied kumpensat minhabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal tal-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'marda negattiva għal HBeAg.

Il-pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 32.6 kg, għandhom jingħataw doża ta' kuljum ta' pillola waħda ta' 0.5 mg ma' jew mingħajr ikel. Tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali għal pazjenti b'piż tal-ġisem inqas minn 32.6 kg.

M'hemm l-ebda rakkomandazzjoni għal entecavir fi tfal li għandhom inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg.

Perjodu tat-terapija għal pazjenti pedjatriċi

Il-perjodu ottimali ta' kura mhuwiex magħruf. Skont il-linji gwida attwali għall-prattika pedjatrika, jiġi jigi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura kif ġej:

- F'pazjenti pedjatriċi pożittivi għal HBeAg, il-kura għandha tingħata għal tal-anqas 12-il xahar wara li tintlaħaq serokonverżjoni HBV DNA u HBeAg li ma setghetx tkun osservata (telf ta' HBeAg u identifikazzjoni anti-Hbe f'żewġ kampjuni ta' serum konsekuttivi b'tal-anqas 3-6 xhur bejniethom) jew sa serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm telf ta' effikaċja. Il-livelli ta' ALT u HBV DNA fis-serum għandhom jiġu segwiti b'mod regolari wara li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 4.4).
- F'pazjenti pedjatriċi negattivi għal HbeAg, il-kura għandha tingħata sas-serokonverżjoni tal-HBs jew sakemm ikun hemm evidenza ta' telf ta' effikaċja.

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali jew epatiku ma ġietx studjata.

Anzjani: m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża minhabba l-età. Id-doża trid tigi aġġustata skont il-funzjoni renali tal-pazjent (ara r-rakkomandazzjonijiet fuq id-doži f'indeboliment renali u f'sezzjoni 5.2).

Ġeneru u razza: m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża minhabba raġunijiet ta' ġeneru jew razza.

Indeboliment tal-kliwi: il-clearance ta' entecavir tonqos man-nuqqas fil-clearance tal-kreatinina (ara sezzjoni 5.2). Huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti bi clearance tal-kreatinina < 50mL/min, inkluż dawk il-pazjenti fuq emodijaliżi jew fuq dialiżi peritoneali ambulatorja kontinwa (CAPD). Tnaqqis fid-doża ta' kuljum bl-użu ta' entecavir soluzzjoni orali, kif iddettaljat fit-tabella, hu rrakkomandat. Bħala alternattiva, f'każ li s-soluzzjoni orali ma tkunx disponibbli, id-doża tista' tigi aġġustata billi jiżdied l-intervall bejn id-doži, muri wkoll fit-tabella. Il-modifikazzjonijiet proposti fid-doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

Clearance tal-kreatinina (mL/min)	Doża ta' Entecavir Accord *	
	Pazjenti nucleoside-naïve	Rifrattorji għal Lamivudine jew mard tal-fwied mhux stabbli
≥ 50	0.5 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum

30 - 49	0.25 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 48 siegħa	0.5 mg darba kuljum
10 - 29	0.15 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 72 siegħa	0.3 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 48 siegħa
< 10 Emodijalizi jew CAPD**	0.05 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 5 – 7t ijiem	0.1 mg darba kuljum* JEW 0.5 mg kull 72 siegħa

* għal doži inqas min 0.5 mg ta' entecavir, soluzzjoni orali hija rrakkomandata.

** fi għranet ta' emodijalizi, aġti entecavir wara emodijalizi.

Indeboliment tal-fwied: l-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Entecavir Accord għandu jittiehed mill-ħalq.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsimi 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-kliwi: huwa rrakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Il-modifikazzjonijiet proposti fid-doża huma bbażati fuq estrapolazzjoni ta' informazzjoni limitata, u s-sigurtà u l-effikaċja tagħhom ma ġewx evalwati klinikament. Għalhekk, irrispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib.

Tahrix ta' l-epatite: tahrix spontanju ta' epatite B kronika huwa relattivament komuni u huwa kkaratterizzat bi żjidi temporanji fl-ALT fis-serum. Wara li tinbeda t-terapija antivirali, l-ALT fis-serum f'xi pazjenti jista' jiżdied, filwaqt li l-livelli ta' DNA ta' HBV fis-serum jonqsu (ara sezzjoni 4.8). Fost pazjenti ttrattati b'entecavir, it-tahrix waqt it-trattament, bħala medja beda 4-5 ġimgħat wara. F'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, dawn iż-żidiet fl-ALT fis-serum ġeneralment m'humiex akkumpanjati b'żjieda fil-koncentrazzjonijiet tal-bilirubin fis-serum jew b'distabbilizzazzjoni epatika. Pazjenti b'mard tal-fwied avvanzat jew b'ċirrozi jistgħu jkunu f'riskju ikbar għal distabbilizzazzjoni epatika wara tahrix ta' l-epatite, u għalhekk jeħtieġu jiġu immonitorjati b'attenzjoni waqt it-terapija.

Tahrix akut ta' l-epatite ġie rrapportat ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija għal epatite B (ara sezzjoni 4.2). Tahrix wara t-trattament huwa ġeneralment assoċjat ma' żjieda fl-ammont ta' DNA ta' HBV, u jidher li l-maġġoranza tagħhom jillimitaw lilhom infushom. Madankollu ġew irrapporati wkoll, tahrix gravi, inkluż fatalitjiet.

Fost pazjenti li huma *nucleoside naïve* ittrattati b'entecavir, it-tahrix ta' wara t-trattament, bħala medja beda 23-24 ġimgħa wara, u hafna minn dan it-tahrix ġie rrapportat f'pazjenti negattivi għal HBeAg (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni epatika trid tiġi mmonitorjata f'intervalli ripetuti b'*follow up* kemm kliniku kif ukoll mil-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija għal epatite B. Jekk ikun applikabbli, jista' jkun hemm ġustifikazzjoni biex it-terapija għall-epatite B tinbeda mill-ġdid.

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli: rata oġġla ta' avvenimenti avversi serji tal-fwied (tkun xi tkun il-kawża) ġiet osservata f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli, b'mod partikolari f'dawk b'marda ta' Child-Turcotte-Pugh (CTP) ta' klassi Ċ, meta mqabbla ma' rati f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied stabbli. Barra minn hekk, pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' aċidożi lattika u ta' avvenimenti avversi speċifiċi tal-kliwi bħas-sindromu epatorenali. Għaldaqstant,

f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, il-parametri kliniċi u tal-laboratorju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara wkoll sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Acidożi lattika u epatomegalija severa bi steatożi: okkorrenzi ta' acidożi lattika (mingħajr hypoxaemia), xi kultant fatali, li s-soltu huma assoċjati ma' epatomegalija gravi u ma' stenożi epatika, ġew irrapporati bl-użu ta' *nucleoside analogues*. Minhabba li entecavir huwa *nucleoside analogue*, dan ir-riskju ma jistax jiġi eskluż. Trattament b'*nucleoside analogues* irid jitwaqqaf meta jkun hemm livelli ta' aminotransferase li jkunu qed jogħlew b'rata mgħaġġla, epatomegalija progressiva jew acidożi metabolika/lattika ta' etjoloġija mhux magħrufa. Sintomi diġestivi beninnji, bħal dardir, rimettar u uġiġh addominali, jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' acidożi lattika. Każijiet severi, xi kultant b'riżultati fatali, kienu assoċjati ma' pankreatite, indeboliment tal-fwied/steatożi epatika, indeboliment tal-kliewi u livelli oġhla ta' *lactate* fis-serum. Għandha tingħata attenzjoni kbira meta tkun se ssir riċetta għal *nucleoside analogues* lil kull pazjent (partikolarment għal nisa hoxxnin hafna) b'epatomegalija, epatite jew b'fatturi oħra magħrufin li jistgħu jkunu ta' riskju għall-mard tal-fwied. Dawn il-pazjenti jehtieġu jiġu segwiti bir-reqqa.

Biex jagħmlu differenza bejn elevazzjonijiet f'aminotransferases minhabba rispons għat-trattament u żjiediet potenzjalment relatati ma' acidożi lattika, it-tobba jridu jiżguraw li bidliet fl-ALT huma assoċjati ma' titjib f'*markers* laboratorji oħra ta' l-epatite B kronika.

Reżistenza u prekawżjonijiet speċifiċi għall-pazjenti li huma rifrattarji għal lamivudine: mutazzjonijiet fl-HBV *polymerase* li jirriżultaw f'sostituzzjonijiet li jsarrfu f'reżistenza għal lamivudine jistgħu iwasslu għall-feġġa sussegwenti ta' sostituzzjonijiet sekondarji, inklużi dawk assoċjati ma' reżistenza assoċjata ma' entecavir (ETVr). F'perċentwal żgħir ta' pazjenti refrattarji għal lamivudine, sostituzzjonijiet ETVr f'residwi rtT184, rtS202 jew rtM250 kienu preżenti fil-linja bażi. Pazjenti b'HBV reżistenti għal lamivudine, huma f'riskju oġhla li jiżviluppaw reżistenza sussegwenti għal kura b'entecavir milli pazjenti mingħajr reżistenza għal lamivudine. Il-probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza ġenotipika ġdida għal entecavir wara 1, 2, 3, 4 u 5 snin ta' kura fi studji dwar pazjenti li kienu refrattarji għal lamivudine kienet ta' 6%, 15%, 36%, 47% u 51%, rispettivament. Ir-rispons viroloġiku għandu jiġi mmonitorjat b'mod frekwenti fil-popolazzjoni li hi refrattarja għal lamivudine, u għandu jsir ittestjar adattat dwar ir-reżistenza. F'pazjenti b'rispons viroloġiku li jkun inqas mill-aħjar wieħed wara 24 ġimgħa ta' kura b'entecavir, għandu jiġi kkunsidrat tibdil tal-kura (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Meta tinbeda terapija f'pazjenti bi storja medika dokumentata ta' HBV reżistenti għal lamivudine, l-użu kkombinat ta' entecavir flimkien ma' medicina antivirali sekondarja (li ma tikkondividix reżistenza inkroċjata la ma' lamivudine jew entecavir) għandha tkun ikkunsiderata bi preferenza għal monoterapija b'entecavir.

HBV reżistenti għal lamivudine pre-eżistenti hija assoċjata ma' żieda fir-riskju għal reżistenza għal entecavir sussegwenti minkejja l-grad tal-marda tal-fwied; f'pazjenti b'marda tal-fwied mhux stabbli, il-*breakthrough* viroloġiku jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet klinikament serji tal-marda prinċipali tal-fwied. Għaldaqstant, f'pazjenti li għandhom kemm mard tal-fwied mhux stabbli kif ukoll HBV reżistenti għal lamivudine, l-użu ta' entecavir flimkien mat-tieni medicina anti-virali (li ma tikkondividix il-reżistenza inkroċjata ma' jew lamivudine jew entecavir) għandu jitqies bħala preferibbli għal monoterapija b'entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Kienet osservata rata aktar baxxa ta' rispons viroloġiku (HBV DNA <50 IU/mL) f'pazjenti pedjatriċi b'HBV DNA $\geq 8.0 \log_{10}$ IU/mL fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1). Entecavir għandu jintuża f'dawn il-pazjenti biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għat-tifel/tifla (eż. reżistenza). Peress li xi pazjenti pedjatriċi jistgħu jehtieġu ġestjoni fit-tul jew anki tul il-ħajja tal-epatite B attiva kronika, għandha tingħata kunsiderazzjoni għall-impatt ta' entecavir fuq għażliet ta' kura futuri.

Riċevituri ta' trapijant tal-fwied: il-funzjoni tal-kliewi trid tiġi evalwata b'attenzjoni kbira qabel u waqt it-terapija b'entecavir f'riċevituri ta' trapijant tal-fwied li jkunu qed jirċievu cyclosporine jew tacrolimus (ara sezzjoni 5.2).

Infjezzjoni fl-istess hin bl-epatite Ċ jew D: m'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta' entecavir f'pazjenti infettati fl-istess hin bil-virus ta' l-epatite Ċ jew D.

Pazjenti infettati bil-virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV)/HBV li ma jkunux jingħataw kura antiretrovirali fl-istess hin: entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati bl-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jiehdu kura effettiva fl-istess hin kontra l-HIV. Ġie osservat li tfaċċat reżistenza ta' l-HIV meta entecavir intuża għall-kura ta' infezzjoni kronika ta' l-epatite B f'pazjenti b'infezzjoni ta' l-HIV li ma kinux qegħdin jingħataw kura antiretrovirali effettiva hafna (HAART) (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, m'għandhiex tintuża kura b'entecavir għal pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li ma jkunux qegħdin jingħataw HAART (Terapija Antiretrovirali Attiva Hafna). Entecavir ma ġiex studjat bħala kura għal infezzjoni bl-HIV u mhux irrakkomandat biex jintuża għalhekk.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkunu qed jingħataw terapija antiretrovirali fl-istess hin: entecavir ġie studjat fi 68 adult b'infezzjoni fl-istess hin ta' l-HIV/HBV li kienu qegħdin jingħataw reġim HAART li kien fih lamivudine (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx tagħrif fuq l-effikaċja ta' entecavir f'pazjenti li rriżultaw negattivi għal HBeAg li huma infettati wkoll bl-HIV. Hemm ftit tagħrif fuq pazjenti li huma infettati wkoll bl-HIV li għandhom ammont baxx ta' ċelloli CD4 (< 200 ċelloli/mm³).

Ġenerali: il-pazjenti jridu jiġu avżati li ma ngħatat l-ebda prova li t-terapija b'entecavir tnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV u għalhekk xorta waħda għandhom jittiehdu l-prekawzjonijiet meħtieġa.

Eċċipjenti

Polysaccharides tas-sojja: dan il-prodott mediċinali fih polysaccharides tas-sojja. Tużax dan il-prodott mediċinali jekk inti allergiku għas-sojja.

Sodju: Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodju".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Minhabba li entecavir jiġi eliminat l-aktar mill-kliwi (ara sezzjoni 5.2), l-għoti tal-prodott ma' mediċinali oħra li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu għal sekrezzjoni tubulari attiva jista' jgħolli l-koncentrazzjoni fis-serum ta' wiehed mill-prodotti mediċinali. Barra lamivudine, adefovir dipivoxil u tenofovir disoproxil fumarate, l-effetti ta' l-għoti ta' entecavir ma' prodotti mediċinali oħra li joħorgu mill-kliwi jew ma' xi prodotti li jaffettwaw il-funzjoni renali ma ġewx evalwati. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati mill-qrib għal effetti negattivi meta entecavir jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali bħal dawn.

Ma ġiet osservata ebda interazzjoni farmakokinetika bejn entecavir u lamivudine, adefovir jew tenofovir.

Entecavir m'huwiex sottostrat, inducer jew impeditur ta' enzimi ta' cytochrome P450 (CYP450) (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali b'CYP450 bħala medjatur, mhux probabbli li jseħhu b'entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal: minhabba li r-riskji potenzjali għall-iżvilupp tal-fetu mhumieq magħrufa, nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv.

Tqala: m'hemmx dejta bizzejjed dwar l-użu ta' entecavir waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3) b'dozi għoljin. Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nisa. Entecavir Accord m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku. M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' entecavir fuq it-trasmissjoni ta' HBV mingħand l-omm għat-tarbija tagħha li tkun għadha kif twieldet. Għalhekk għandhom jintużaw interventi xierqa biex it-tarbija li tkun għadha kif twieldet ma tihux l-HBV.

Treddigh: mhux magħruf jekk entecavir jgħix eliminat mill-ħalib tas-sider fil-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' entecavir fil-ħalib tas-sider (għaddettalji ara 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b' Entecavir Accord.

Fertilità: studji tossikoloġiċi fl-annimali li ngħataw entecavir ma wrew ebda evidenza ta' fertilità indebolita (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament, għeja u ngħas mhux f'waqtu huma reazzjonijiet avversi komuni, u dawn jistgħu jfixxlu l-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

a. Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi f'pazjenti li kellhom mard tal-fwied stabbli, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kull gravità, li ta' l-inqas jista' jkollhom il-possibbiltà ta' relazzjoni ma' entecavir kienu l-uġigh ta' ras (9%), għeja (6%), sturdament (4%) u dardir (3%). Aggravamenti tal-epatite waqt u wara it-twaqqif tat-terapija b'entecavir ġew irrappurtati wkoll (ara sezzjonijiet 4.4 u ċ. *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*).

b. Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq u fuq erba' provi kliniċi fejn 1,720 pazjent b'infezzjoni kronika tal-epatite B u mard tal-fwied stabbli irċiew trattament *double blind* b'entecavir (n= 862), jew lamivudine (n= 858) sa 107 ġimgħat (ara sezzjoni 5.1). F'dawn l-istudji, il-profil tas-sigurtà li jinkludu anormalitajiet tal-laboratorju kienu komparabbli għal 0.5 mg ta' entecavir kuljum (679 pazjent *nucleoside-naive* ta' HBeAg pożittiv jew negattiv, ittrattati għal medjan ta' 53 ġimgħa), 1 mg ta' entecavir kuljum (183 pazjent refrattorju b'lamivudine ittrattati għal medjan ta' 69 ġimgħa) u lamivudine.

Reazzjonijiet avversi meqjusin li ta' l-inqas jistgħu jkun relatati ma' entecavir huma elenkati skont is-sistema ta' klassifika ta' l-organi. Il-frekwenza hija ddefinita bħala komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom.

Disturbi fis-sistema immuni:

rari : reazzjoni anafilattojdi

Disturbi psikjatriċi:

komuni : insomnja

Disturbi fis-sistema nervuża:

komuni : uġigh ta' ras, sturdament, hedla

Disturbi gastro-intestinali:

komuni : rimettar, dijarea, tqalligh, dispepsja

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

komuni : livelli oġħla ta' transaminases

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:

mhux komuni : raxx, alopeċja

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

komuni : għeja

Każijiet ta' aċidożi lattika ġew irrappurtati, marbuta ta' spiss ma' distabbilizzazzjoni tal-fwied, kundizzjonijiet mediċi serji oħra jew espożizzjonijiet għal prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Trattament itwal minn 48 ġimgha: kontinwazzjoni ta' trattament b'entecavir għal tul medju ta' 96 ġimgha ma wrietx sinjali godda dwar is-sigurtà tiegħu.

ċ. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi selettivi

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju: fi provi kliniċi b'pazjenti li qatt ma kienu kkurati fil-passat b'nukleoside, 5% kellhom livelli għoljin ta' ALT ta' > 3 darbiet tal-linja bażi, u < 1% kellhom livelli ta' ALT għoli ta' > darbtejn tal-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali ta' > darbtejn tal-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u ta' > darbtejn tal-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl sehhew f' < 1 % tal-pazjenti, livelli ta' amylase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 2% , livelli ta' lipase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 11% u plejtlits ta' < 50,000/mm³ f' < 1%.

Fi provi kliniċi b'pazjenti refrattorji b'lamivudin, 4% kellhom livelli oghla ta' ALT > 3 darbiet tal-linja bażi u < 1% kellhom livelli oghla ta' ALT ta' > darbtejn il-linja bażi b'bilirubina totali ta' > darbtejn tal-ULN u ta' > darbtejn tal-livell tal-linja bażi. Livelli ta' amylase ta' > 3 darbiet tal-livell fil-linja bażi sehhew fi 2% tal-pazjenti, livelli ta' lipase ta' > 3 darbiet tal-linja bażi fi 18% u plejtlits ta' < 50,000/mm³ f' < 1%.

Tahrix waqt it-trattament: fi studji fuq pazjenti *nucleoside naïve*, sehhew żjidiet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament b' > 10 darbiet il-ULN u > darbtejn iktar il-linja bażi f'pazjenti ttrattati b'entecavir meta mqabbla ma' 4% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine. Fi studji fuq pazjenti refrattarji għal lamivudine, sehhew żjidiet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet l-ULN u > darbtejn il-linja bażi fi 2% tal-pazjenti trattati b'entecavir meta mqabbla ma' 11% tal-pazjenti trattati b'lamivudine. Fost il-pazjenti ttrattati b'entecavir, iż-żjidiet fil-livelli ta' ALT waqt it-trattament feġġew wara medja ta' 4-5 ġimghat mill-bidu tat-trattament, u ġeneralment dawn irriżolvew ruħhom meta komplew it-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}/\text{mL}$ fil-viral load li ppreċediet jew li ħabtet maż-żjieda fl-ALT. Monitoraġġ perijodiku tal-funzjoni tal-fwied huwa rrakkomandat waqt it-trattament.

Tahrix wara li jitwaqqaf it-trattament: ġie rrapportat tahrix akut ta' epatite f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra l-virus ta' l-epatite B, inkluż terapija b'entecavir (ara sezzjoni 4.4). Fi studji f'pazjenti li huma *nucleoside naïve*, 6% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u 10% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine urew żjidiet fl-ALT (> 10 darbiet l-ULN u > darbtejn ir-referenza [il-minimu tal-linja bażi jew l-aħħar kejl fl-aħħar tad-dożi]) waqt *follow-up* ta' wara t-trattament. Fost pazjenti ttrattati b'entecavir li huma *nucleoside naïve*, żjidiet fl-ALT feġġew 23-24 ġimgha wara li waqqfu t-trattament, u 86% (24/28) taż-żjidiet fl-ALT sehhew f'pazjenti negattivi għal HBeAg. Fi studji f'pazjenti refrattarji għal lamivudine, b'numru limitat ta' pazjenti li kienu qegħdin jiġu osservati, 11% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u ebda pazjenti ttrattat b'lamivudine ma żviluppaw żjidiet fl-ALT waqt *follow-up* li sar wara t-trattament.

Fil-provi kliniċi, it-trattament b'entecavir twaqqaf jekk il-pazjenti laħqu effett pożittiv speċifikat minn qabel. Jekk it-trattament jitwaqqaf mingħajr ma jingħata kas ta' dan l-effett pożittiv, ir-rata tal-*flares* ta' ALT ta' wara t-trattament tista' tkun ikbar.

d. Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' entecavir f'pazjenti pedjatriċi minn sentejn sa < 18-il sena hija bbażata fuq żewġ provi kliniċi f'individwi b'infezzjoni HBV kronika; prova farmakokinetika ta' Fażi 2 (studju 028) u prova ta' Fażi 3 (studju 189) waħda. Dawn il-provi jipprovdu esperjenza f'195 individwu li qatt ma ħadu l-kura qabel b'nucleoside pożittiv għal HBeAg ikkurat b'entecavir għal perjodu medju ta' 99 ġimgha. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'individwi pedjatriċi li rċevew kura b'entecavir kienu konsistenti ma' dawk osservati fi provi kliniċi ta' entecavir fl-adulti. (ara a. Sommarju tal-profil ta' sigurtà u sezzjoni 5.1) bl-eċċezzjoni li ġejja f'pazjenti pedjatriċi:

- reazzjonijiet avversi komuni ħafna: newtropenija.

e. Popolazzjonijiet speċjali oħra

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli: il-profil tas-sigurezza ta' entecavir f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli ġie evalwat fi studju komparattiv open-label li fih il-pazjenti ntagħzlu b'mod każwali, li fih, pazjenti rċivew kura b'entecavir 1 mg/kuljum (n=102) jew adefovir dipivoxil 10 mg/kuljum (n = 89) (studju 048). Fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi li hemm referenza għalihom fis-sezzjoni *b*. *Lista f'għamla ta' tabella ta' reazzjonijiet avversi*, ġiet osservata reazzjoni avversa addizzjonali wahda [tnaqqis tal-bikarbonat fid-dem (2%)] f'pazjenti kkurati b'entecavir sa ġimgħa 48. Ir-rata kumulattiva ta' mwiet waqt l-istudju kienet ta' 23% (23/102), u b'mod ġenerali, il-kawżi tal-mewt kienu relatati mal-fwied, kif mistenni f'din il-popolazzjoni. Ir-rata kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' karċinoma epatoċellulari (HCC) kienet ta' 12% (12/102). B'mod ġenerali, avvenimenti avversi serji kienu relatati mal-fwied, bi frekwenza kumulattiva ta' waqt l-istudju ta' 69%. Pazjenti b'punteġġ għoli tas-CTP fil-linja bażi kienu f'riskju akbar li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-test tal-laboratorju: sa ġimgħa 48, fost il-pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli li ngħataw entecavir, l-ebda pazjent ma kellu żidiet fl-ALT kemm > 10 darbiet il-ULN u > darbtejn il-linja bażi, u 1% tal-pazjenti kellhom żidiet fl-ALT > darbtejn il-linja bażi flimkien ma' bilirubina totali > darbtejn il-ULN u > darbtejn il-linja bażi. Livelli ta' albumina ta' < 2.5 g/dl sehhew fi 30% tal-pazjenti, livelli ta' lipase > 3 darbiet il-linja bażi f'10% u plejtlits < 50,000/mm³ f'20%.

Esperjenza f'pazjenti infettati fl-istess ħin bl-HIV: il-profil tas-sigurtà ta' entecavir f'numru limitat ta' pazjenti infettati bl-HIV/HBV li kienu fuq lamivudine bħala parti mit-terapija HAART (terapija antiretrovirali attiva ħafna), kien simili għall-profil tas-sigurtà ta' dawg infettati bl-HBV biss (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru/età: ma kienx hemm differenza apparenti fil-profil tas-sigurtà ta' entecavir fir-rigward tal-ġeneru (≈25% tan-nisa fil-provi kliniċi) jew età (≈5% tal-pazjenti > 65 sena).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V*](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza limitata ta' doża eċċessiva ta' entecavir irrapportata f'pazjenti. Pazjenti b'saħħithom li rċevew sa 20 mg/jum sa 14-il ġurnata, u doži waħdiet sa 40 mg, ma kellhomx reazzjonijiet avversi mhux mistennija. Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent irid jiġi mmonitorjat għal evidenza ta' tossiċità u għandu jingħata trattament t'appoġġ bħas-soltu, skont il-bżonn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, nucleoside u nucleotide reverse transcriptase inhibitors
Kodiċi ATC: J05AF10

Mekkaniżmu ta' azzjoni: entecavir, analogue ta' guanosine nucleoside b'attività kontra polymerase tal-HBV, huwa fosforilat b'mod effiċjenti mal-forma attiva ta' triphosphat (TP), li għandha half-life ta' 15-il siegħa. Billi jikkompeti mas-sottostrat naturali deoxyguanosine TP, entecavir TP jaħdem billi ixejjen it-tlett attivitajiet tal-polymerase virali: (1) priming ta' polymerase ta' HBV, (2) traskrizzjoni

bil-maqlub ta' l-istrand negattiv tad-DNA mill-messaġġier pregenomiku RNA, u (3) sintesi ta' l-istrand pożittiv tad-DNA tal-HBV. Il- K_i ta' entecavir-TP għal polymerase tad-DNA ta' HBV huwa $0.0012 \mu\text{M}$. Entecavir-TP ifixkel polymerases tad-DNA α , β u δ fiċ-ċelloli b'valuri ta' K_i ta' 18 sa $40 \mu\text{M}$. Barra minn hekk, doża qawwija ta' entecavir ma kellha l-ebda reazzjoni negattiva fuq il-polymerase ta' γ jew is-sintesi tad-DNA fil-mitochondrion f'ċelloli HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Attività antivirali: entecavir impedixxa s-sintesi ta' DNA ta' HBV (tnaqqis ta' 50%, EC_{50}) f'konċentrazzjoni ta' $0.004 \mu\text{M}$ f'ċelloli HepG2 umani transinfettati b'HBV wild-type. Il-valur medju ta' EC_{50} għal entecavir kontra LVDr HBV (rtL180M u rtM204V) kien ta' $0.026 \mu\text{M}$ (medda ta' 0.010 - $0.059 \mu\text{M}$). Virusijiet rikombinanti li kien fihom sostituzzjonijiet reżistenti għal adefovir jew f'rtN236T jew f'rtA181V baqgħu suxxetibbli għal kollox għal entecavir.

Analizi ta' l-attività inibitorja ta' entecavir kontra gruppi ta' viruses HIV-1 iżolati minn pazjenti u minn kulturi fil-laboratorju li jużaw varjetà ta' ċelloli u kundizzjonijiet ta' assaġġi taw valuri EC_{50} li varjaw minn 0.026 sa $> 10 \mu\text{M}$; il-valuri EC_{50} l-baxxi ġew osservati meta ntuzaw livelli mnaqqsa tal-virus fl-assaġġ. F'kultura ta' ċelloli, entecavir magħżul għax kellu sostituzzjoni ta' M184I f'konċentrazzjonijiet mikromolari, ġiet ikkonfermata pressjoni inibitorja f'konċentrazzjonijiet għolja ta' entecavir. Varjanti ta' l-HIV li kien fihom is-sostituzzjoni ta' M184V tilfu s-suxxettibilità għal entecavir (ara sezzjoni 4.4).

F'assaġġi ta' kombinazzjoni ta' HBV f'kultura ta' ċelloli, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenefovir u zidovudine ma kienux antagonistiċi għall-attività ta' entecavir kontra HBV fuq medda wiesgħa ta' konċentrazzjonijiet. F'assaġġi antivirali ta' l-HIV, entecavir f'konċentrazzjonijiet mikromolari ma kienx antagonistiku għall-attività kontra l-HIV f'kultura ta' ċelloli ta' dawn is-sitt NRTI jew emtricitabine.

Reżistenza f'kultura ta' ċelloli: fir-rigward ta' HBV *wild-type*, virusijiet LVDr li fihom sostituzzjonijiet ta' rtM204V u rtL180M fir-*reverse transcriptase* juru suxxettibilità ta' 8 darbiet inqas għal entecavir. L-inkorporazzjoni ta' aċidu amminiku addizzjonali ETVr tbiddel l-rtT184, rtS202 jew l-rtM250 tnaqqas is-suxxettibilità għal entecavir f'kultura ta' ċelloli. Is-sostituzzjonijiet osservati fl-iżolati kliniċi (rtT184A, C, F, G, I, L, M jew S; rtS202 C, G jew I; u/jew rtM250I, L jew V) komplew inaqqsu s-suxxettibilità għal entecavir bejn 16 u 741 darba relattiv għall-virus *wild-type*. Rarez reżistenti għal lamivudine li jospitaw rtL180M u rtM204V flimkien mas-sostituzzjoni rtA181C ta' aċidu amminiku wrew tnaqqis ta' bejn 16 u 122 darba fis-suxxettibilità fenotipika għal entecavir. Is-sostituzzjonijiet ETVr fir-residwi rtT184, rtS202 u rtM250 wehdom għandhom biss effett modest fuq is-suxxettibilità għal entecavir, u ma ġewx osservati fin-nuqqas ta' sostituzzjonijiet LVDr f'aktar minn 1000 pazjent studjati. Ir-reżistenza hija medjata minn irbit anqas ta' l-inibitur mar-*reverse transcriptase* HBV mibdul, u l-HBV reżistenti juri kapaċità anqas li jimmultiplika f'kultura ta' ċelloli.

Esperjenza klinika: it-turija tal-benefiċċju hija bbażata fuq istoloġija, viroloġija, bijokimika u effetti seroloġiċi wara 48 ġimgħa ta' trattament fi provi kliniċi attivi kkontrollati ta' 1,633 adult b'epatite B kronika, b'evidenza ta' replikazzjoni virali u mard tal-fwied stabbli. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir ġew evalwati wkoll fi prova klinika kkontrollata b'mod attiv ta' 191 pazjent infettati b'HBV b'mard tal-fwied mhux stabbli u fi prova klinika ta' 68 pazjent ko-infettati b'HBV u b'HIV.

Fl-istudji f'pazjenti b'mard tal-fwied stabbli, it-titjib istoloġiku ġie definit bħala tnaqqis ta' ≥ 2 punti f'*Knodel necro-inflammatory score* mil-linja bażi mingħajr ma' l-*Knodel fibrosis score* imur għall-aġar. Effetti fuq pazjenti b'linja bażi ta' 4 fuq il-*Knodel Fibrosis Score* (ċirrozi) kienu komparabbli mal-effett totali fuq il-miżuri kollha ta' l-effikaċja totali (il-pazjenti kollha kellhom mard tal-fwied stabbli). Linji bażi għoljin ta' *Knodel necro-inflammatory scores* (> 10) ġew assoċjati ma' titjib ikbar fl-istoloġija f'pazjenti li huma *nucleoside naïve*. Livelli ta' ALT ta' linja bażi ta' $\geq$ darbtejn l-ULN u DNA ta' HBV ta' linja bażi $\leq 9.0 \log_{10}$ kopji/mL kienu t-tnejn li huma assoċjati ma' rati oġhla ta' titjib viroloġiku (Ġimgħa 48 DNA ta' HBV < 400 kopja/mL) f'pazjenti li huma *nucleoside naïve* u pożittivi għal HBeAg. Mingħajr ma ngħata kas tal-karatteristiċi tal-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew reazzjonijiet istoloġiċi u viroloġiċi pożittivi għat-trattament.

Esperjenza f'pazjenti li huma nucleoside naïve b'mard tal-fwied stabbli:

Ir-riżultati wara 48 ġimgħa ta' studji magħmulin b'mod każwali, *double blind* li jqabblu entecavir (ETV) ma' lamivudine (LVD) f'pazjenti pożittivi għal HBeAg (022) u f'pazjenti negattivi għal HBeAg (027) jidhru fit-tabella.

	Nucleoside Naïve			
	Pożittivi għal HBeAg (studju 022)		Negattivi għal HBeAg (studju 027)	
	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum	ETV 0.5 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Titijib istoloġiku ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrosis score aħjar	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrosis score aghar	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Tnaqqis fil-viral load (log ₁₀ kopji/mL) ^c	-6.86*	-5.39	-5.04*	-4.53
DNA ta' HBV ma jistax jiġi osservat (< 300 kopja/mL skont PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizzazzjoni ta' l-ALT (≤ 1 x ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Sirokonversjoni ta' HBeAg	21%	18%		

*valur p vs lamivudine < 0.05

^a pazjenti b'istoloġija ta' linja bażi li tista' tiġi evalwata (Knodel Necroinflammatory Score ta' linja bażi ≥ 2)

^b punt aħhari primarju

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/mL)

Esperjenza f'pazjenti li huma refrattarji għal lamivudine b'mard tal-fwied stabbli:

Fi studju b'mod każwali, *double blind* f'pazjenti pożittivi għal HBeAg u refrattorji għal lamivudine (026), b'85% tal-pazjenti jippreżentaw mutazzjonijiet ta' LVD fil-linja bażi, pazjenti li rċewew lamivudine malli dahl fuq il-linja bażi jew qalbu għal 1 mg ta' entecavir darba kuljum, mingħajr washout u mingħajr perijodu ta' overlap (n= 141), jew komplew b'100 mg ta' lamivudine darba kuljum (n= 145). Ir-riżultati wara 48 ġimgħa jidhru fit-tabella.

	Rifrattorji għal Lamivudine	
	Pożittivi għal HBeAg (studju 026)	
	ETV 1.0 mg darba kuljum	LVD 100 mg darba kuljum
n	124 ^a	116 ^a
Titijib istoloġiku ^b	55%*	28%
Ishak fibrosis score aħjar	34%*	16%
Ishak fibrosis score aghar	11%	26%
n	141	145
Tnaqqis fil-viral load (log ₁₀ kopji/mL) ^c	-5.11*	-0.48
DNA ta' HBV ma jistax jiġi osservat (< 300 kopja/mL skont PCR) ^c	19%*	1%
Normalizzazzjoni ta' l-ALT (≤ 1 x ULN)	61%*	15%
Sirokonversjoni ta' HBeAg	8%	3%

*valur p vs lamivudine < 0.05

^a pazjenti b'istoloġija ta' linja bażi li tista' tiġi evalwata (Knodel Necroinflammatory Score ta' linja bażi ≥ 2)

^b punt aħhari primarju.

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopja/mL)

Riżultati wara 48 ġimgħa ta' trattament:

It-trattament twaqqaf meta ntlahqu l-kriterji għall-effett li kienu speċifikati minn qabel jew fit-48 ġimgħa jew waqt it-tieni sena tat-trattament. Il-kriterji kienu tnaqqis tal-virus HBV (DNA ta' HBV < 0.7 MEq/mL minn bDNA) u tnaqqis fl-HBeAg (f'pazjenti pożittivi għall-HBeAg) jew ALT < 1.25 drabi l-ULN (f'pazjenti negattivi għall-HBeAg). Pazjenti b'rispons pożittiv ġew segwiti għal 24 ġimgħa oħra bla trattament. Pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għar-rispons viroloġiku iżda mhux il-kriterji għar-rispons seroloġiku jew bijokimiku komplew bit-trattament *blinded*. Pazjenti li ma kellhomx rispons viroloġiku ġew offruti trattament alternattiv.

Nucleoside-naive:

Pożittivi għal HBeAg (studju 022): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 354) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 80% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR, 87% għal normalizzazzjoni ta' ALT, 31% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (5% għal tnaqqis ta' HBsAg). Għal lamivudine (n= 355), ir-rati kienu 39% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR, 79% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT, 26% għal sirokonversjoni ta' HBeAg u 2% għal sirokonversjoni ta' HBsAg (3% għal tnaqqis ta' HBsAg). Fl-aħħar tad-dożi, fost pazjenti li komplew it-trattament b'entecavir għal aktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 81% mill-243 pazjent ttrattat b'entecavir u 39% mill-164 pazjent ttrattat b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni fl-ALT ($\leq 1 \times$ ULN) seħħet f'79% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'68% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine.

Negattivi għal HBeAg (studju 027): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 325) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 94% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR u 89% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT meta mqabbel ma' 77% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR u 84% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT f'pazjenti ttrattati b'lamivudine (n= 313).

Għal 26 pazjent li ġew ittrattati b'entecavir u 28 pazjent li ġew ittrattati għal iktar minn 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 96% ta' dawk il-pazjenti ittrattati b'entecavir u 64% ta' dawk il-pazjenti ttrattati b'lamivudine kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR fl-aħħar tad-dożi. In-normalizzazzjoni ta' l-ALT ($\leq 1 \times$ ULN) instabet f'27% tal-pazjenti ttrattati b'entecavir u f'21% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine fl-aħħar tad-dożi.

Għal pazjenti li ssodisfaw il-kriterji li ġew definiti fi protokoll, it-titjib kompli matul il-*follow-up* ta' 24 ġimgħa wara t-trattament f'75% (83/111) tal-pazjenti li rrispondew għal entecavir kontra 73% (68/93) għal dawk li rrispondew għal lamivudine fi studju 022 u 46% (131/286) ta' dawk li rrispondew għal entecavir meta mqabbel ma' 31% (79/253) għal pazjenti li rrispondew għal lamivudine fi studju 027. Wara 48 ġimgħa ta' *follow-up* wara t-trattament, numru sustanzjali ta' pazjenti negattivi għal HBeAg irkadew.

Riżultati tal-bijopsija tal-fwied: minn studji importanti hafna fuq 57 pazjent *nucleoside-naive* 022 (pożittivi għall-HBeAg) u 027 (negattiv għall-HBeAg) li ħadu sehem fi studju *rollover* fit-tul, li kienu evalwati bl-istoloġija tal-fwied fit-tul. Id-doża ta' entecavir kien ta' 0.5 mg kuljum fl-istudji importanti hafna (medja tal-espożizzjoni ta' 85 ġimgħa) u 1 mg kuljum fl-istudju *rollover* (medja tal-espożizzjoni ta' 177 ġimgħa), u 51 pazjent fl-istudju *rollover* inizjalment ukoll irċiew lamivudine (medjan ta' tul ta' żmien ta' 29 ġimgħa). Minn dawn il-pazjenti, 55/57 (96%) kellhom titjib istoloġiku kif definit qabel (ara hawn fuq), u 50/57 (88%) kellhom tnaqqis ta' ≥ 1 punt fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak. Għal pazjenti b'punteġġ fil-linja bażi tal-fibrozi ta' Ishak ta' ≥ 2 , 25/43 (58%) kellhom tnaqqis ta' ≥ 2 punti. L-għaxar (10/10) pazjenti kollha b'fibrozi avvanzata jew ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' 4, 5 jew 6) kellhom tnaqqis ta' ≥ 1 punt (it-tnaqqis medjan mil-linja bażi kien ta' 1.5 punti). Fil-hin tal-bijopsija għal żmien fit-tul, il-pazjenti kellhom DNA tal-HBV ta' < 300 kopji/mL u 49/57 (86%) kellhom ALT tas-serum ta' $\leq$ darba ULN. Is-57 pazjenti kollha baqgħu pożittivi għal HBsAg.

Rifrattorji għal Lamivudine:

Pożittivi għal HBeAg (studju 026): trattament b'entecavir sa 96 ġimgħa (n= 141) irriżulta f'rati ta' titjib kumulattiv ta' 30% għal DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR, 85% għal normalizzazzjoni ta' l-ALT u 17% għal sirokonversjoni ta' l-HBeAg.

Għas-77 pazjent li komplew it-trattament b'entecavir għal iktar min 52 ġimgħa (medja ta' 96 ġimgħa), 40% tal-pazjenti kellhom DNA ta' HBV < 300 kopja/mL skont il-PCR waqt li normalizzazzjoni ta' l-ALT ($\leq 1 \times \text{ULN}$) instabet f'81% tal-pazjenti fl-aħħar tad-dożi.

Età/ġeneru:

Ma tfaċċat l-ebda differenza fl-effikaċja ta' entecavir fuq il-bażi tal-ġeneru ($\approx 25\%$ tan-nisa fi provi kliniċi) jew età ($\approx 5\%$ tal-pazjenti > 65 sena).

Studju ta' Segwitu fit-Tul

Studju 080 kien studju randomizzat, ta' osservazzjoni, open-label ta' Fażi 4 biex jivvaluta r-riskji fit-tul ta' trattament b'entecavir (ETV, n=6,216) jew trattament ieħor ta' standard ta' kura ta' nukleosid (aċidu) għall-HBV (mhux ETV) (n=6,162) sa 10 snin f'individwi b'infezzjoni tal-HBV kronika (CHB). L-avvenimenti tal-eżitu kliniku prinċipali vvalutati f'dan l-istudju kienu b'mod ġenerali neoplażmi malinni (avveniment kompost ta' neoplażmi malinni ta' HCC u mhux HCC), progressjoni tal-marda HBV relatata mal-fwied, neoplażmi malinni mhux HCC, HCC, u mwiet, inkluż imwiet relatati mal-fwied. F'dan l-istudju, ETV ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' neoplażmi malinni meta mqabbel mal-użu ta' mhux ETV, kif ivvalutat minn jew il-punt tat-tmiem tal-kompost tan-neoplażmi malinni globali (ETV n=331, mhux ETV n=337; HR=0.93 [0.8-1.1]), jew il-punt tat-tmiem individwali ta' neoplażmu malinn mhux HCC (ETV n=95, mhux ETV n=81; HR=1.1 [0.82-1.5]). L-avvenimenti rrapportati għal progressjoni tal-marda tal-HBV relatata mal-fwied u HCC kienu komparabbli kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV. It-tumur malinn irrappurtat bl-aktar mod komuni kemm fil-grupp ta' ETV kif ukoll fil-grupp ta' mhux ETV kien HCC segwit minn tumuri malinni gastrointestinali.

Gruppi speċjali

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux stabbli: fi studju 048, 191 pazjent b'infezzjoni HBV kronika pożittiva jew negattiva tal-HBeAg u b'evidenza ta' distabbilizzazzjoni epatika, definita bħala punteġġ CTP ta' 7 jew ogħla, ingħataw entecavir 1 mg darba kuljum jew adefovir dipivoxil 10 mg darba kuljum. Il-pazjenti kienu jew qatt ma ħadu kura għal HBV jew kienu ġew ikkurati qabel (eskluża kura minn qabel b'entecavir, adefovir dipivoxil, jew tenofovir disoproxil fumarate). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom punteġġ CTP medju ta' 8.59 u 26% tal-pazjenti kellhom CTP klassi Ċ. Il-punteġġ tal-Mudell għall-Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmiem (MELD - Model for End Stage Liver Disease) kien 16.23. L-HBV DNA medju fis-serum skont PCR kien $7.83 \log_{10}$ kopji/mL u l-ALT medju tas-serum kien 100 U/l; 54% tal-pazjenti kienu HBeAg pożittivi, u 35% tal-pazjenti kellhom sostituzzjonijiet tal-LVDr fil-linja bażi. Entecavir kien superjuri għal adefovir dipivoxil fil-punt primarju tat-tmiem tal-effikaċja tal-bidla medja mil-linja bażi fid-DNA tal-HBV fis-serum skont PCR f'ġimgħa 24. Ir-rizultati għall-punti tat-tmiem tal-istudju magħżulin f'ġimgħat 24 u 48 huma murija fit-tabella.

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum	ETV 1 mg darba kuljum	Adefovir Dipivoxil 10 mg darba kuljum
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Proporzjon ma setax jiġi osservat (< 300 kopja/mL) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Bidla medja mil-linja bażi (log ₁₀ kopji/mL) ^c	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Punteġġ CTP stabbli jew imtejjeb ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Punteġġ MELD Bidla medja mil-linja bażi ^{c,e}	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Telf ta' HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizzazzjoni ta': ^f				
ALT (≤1 X ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina (≥1 X LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Hin protrombin (≤1 X ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Assaġġ Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 kopja/mL).

^b NC=F (ma rnexxilux jastral sat-tmiem=nuqqas ta' suċċess), dan ifisser li waqfien mill-kura qabel il-ġimgha tal-analizi, inklużi raġunijiet bħal mewt, nuqqas ta' effikaċja, episodju avvers, nuqqas ta' konformità/loss-to-follow-up, huma meqjusin bħala nuqqas ta' suċċess (eż., DNA tal-HBV ≥ 300 kopja/mL)

^c NC=M (ma rnexxilhomx jaslu sat-tmiem=mhux magħduda)

^d Definit bħala zieda jew ebda bidla mil-linja bażi fl-iskor CTP.

^e Punteġġ MELD medju tal-linja bażi kien 17.1 għal ETV u 15.3 għal adefovir dipivoxil.

^f Denominatur huwa pazjenti b'valuri anormali fil-linja bażi.

* p<0.05

ULN=limitu ta' fuq tan-normal, LLN=limitu ta' isfel tan-normal.

Il-hin għall-bidu ta' HCC jew mewt (skont liema seħħ l-ewwel) kien komparabbli fiż-żewġ gruppi ta' kura; ir-rati kumulattivi ta' mwiet waqt l-istudju kienu 23% (23/102) u 33% (29/89) għal pazjenti kkurati b'entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament, u r-rati kumulattivi waqt l-istudju ta' HCC kienu 12% (12/102) u 20% (18/89) għal entecavir u adefovir dipivoxil, rispettivament. Għal pazjenti b'sostituzzjonijiet ta' LVDr fil-linja bażi, il-perċentwal ta' pazjenti b'HBV DNA < 300 kopja/mL kien 44% għal entecavir u 20% għal adefovir f'ġimgha 24, u 50% għal entecavir u 17% għal adefovir f'ġimgha 48.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li jkunu qed jingħataw HAART fl-istess hin: fl-istudju 038 kien hemm 67 pazjent pożittiv għal HBeAg u pazjent wiehed negattiv għal HBeAg li kienu infettati wkoll bl-HIV. Il-pazjenti kellhom HIV stabbli u kkontrollata (HIV RNA < 400 kopji/mL) b'rikorrenza tal-viremja ta' l-HBV fuq reġimen b'lamivudine bħala parti mit-terapija HAART. Ir-reġimen ta' HAART ma nkludewx emtricitabine jew tenofovir disoproxil fumarate. Fil-linja bażi, pazjenti trattati b'entecavir kellhom terapija preċedenti b'lamivudine għal medja ta' 4.8 snin u ammont medju ta' CD4 ta' 494 ċelloli/mm³ (b'5 pazjenti biss li kellhom ammont ta' CD4 < 200 ċellola/mm³). Il-pazjenti komplew il-programm tagħhom ta' lamivudine u ġew assenjati biex iżidu jew 1 mg ta' entecavir darba kuljum (n= 51) jew placebo (n= 17) għal 24 ġimgha u dan tkompla b'24 ġimgha ohra fejn kollha rċewew entecavir. Fl-24 ġimgha, it-tnaqqis fil-viral load ta' l-HBV kien ferm ogħla b'entecavir (-3.65 meta mqabbel ma' żjieda ta' 0.11 log₁₀ kopji/mL). Għal pazjenti li oriġinarjament ġew assenjati għal trattament b'entecavir, it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV wara 48 ġimgha kien -4.20 log₁₀ kopji/mL,

normalizzazzjoni ta' l-ALT seħhet f'37% tal-pazjenti b'ALT ta' linja bażi anormali u hadd minnhom ma' lahaq sirokonversjoni ta' HBeAg.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV li ma jkunux qed jingħataw HAART fl-istess hin: entecavir ma ġiex evalwat f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li ma kinux qegħdin jirċievu fl-istess hin kura effettiva kontra l-HIV. Ġie rrapportat tnaqqis fl-HIV RNA f'pazjenti infettati fl-istess hin bl-HIV/HBV li kienu qegħdin jingħataw monoterapija b'entecavir mingħajr HAART. F'xi każijiet, kienet osservata għażla tal-varjant ta' l-HIV M184V, u dan għandu implikazzjonijiet għall-għażla tar-reġimen ta' HAART li l-pazjent jista' jiehu fil-futur. Għalhekk, entecavir m'għandux jintuża f'dawn iċ-ċirkustanzi minhabba l-potenzjal għall-iżvilupp ta' reżistenza ta' l-HIV (ara sezzjoni 4.4).

Riċevituri tat-trapjant tal-fwied: is-sigurtà u l-effikaċja ta' entecavir 1 mg darba kuljum ġew evalwati fi studju single-arm ta' 65 pazjent li rċeview trapjant tal-fwied minhabba kumplikazzjonijiet ta' infezzjoni ta' HBV kronika u kellhom HBV DNA <172 IU/mL (madwar 1000 kopja/mL) meta sar it-trapjant. Il-popolazzjoni tal-istudju kienu 82% irġiel, 39% Kawkasi, u 37% Asjatiċi, b'età medja ta' 49 sena; 89% tal-pazjenti kellhom il-marda negattiva għal HBeAg meta sar it-trapjant. Mill-61 pazjent li kienu evalwabbli għall-effikaċja (irċeview entecavir għal tal-anqas 1 xahar), 60 irċeview ukoll epatite B immuni globulina (HBIG) bħala parti mill-kors tal-profilassi ta' wara t-trapjant. Minn dawn is-60 pazjent, 49 irċeview aktar minn 6 xhur ta' terapija ta' HBIG. Fil-Ġimgha 72 ta' wara t-trapjant, l-ebda wiehed mill-55 każ osservat ma kellu rikorrenza viroloġika tal-HBV [definita bħala HBA DNA ≥ 50 IU/mL (madwar 300 kopja/mL)] u ma kien hemm l-ebda rikorrenza viroloġika rrapportata meta sar l-iċċensurar tas-6 pazjenti l-oħra. Il-61 pazjenti kollha ma kellhomx HBsAg wara t-trapjant, u 2 minn dawn tal-aħħar saru HBsAg pożittivi minkejja l-fatt li żammew HBV DNA (<6 IU/mL) li ma dehrx. Il-frekwenza u n-natura tal-effetti mhux mixtieqa f'dan l-istudju kienu konsistenti ma' daww li kienu mistennija f'pazjenti li kienu rċeview trapjant tal-fwied u l-profil tas-sigurtà magħrufa ta' entecavir.

Popolazzjoni pedjatrika: Studju 189 huwa studju fuq l-effikaċja u s-sigurtà ta' entecavir fost 180 tfal u adolexxenti li qatt ma hadu l-kura qabel b'nucleoside minn sentejn sa < 18-il sena b'infezzjoni tal-epatite B kronika pożittiva għal HBeAg, mard tal-fwied kumpensat, u ALT għoli. L-individwi kienu randomizzati (2:1) biex jirċievu kura blinded b'entecavir 0.015 mg/kg sa 0.5 mg/jum (N = 120) jew placebo (N = 60). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-grupp ta' età (sentejn sa 6 snin; > 6 sa 12-il sena; u > 12 sa < 18-il sena). Id-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-mard HBV kienu komparabbli bejn iż-żewġ fergħat ta' kura u fil-koorti kollha. Fil-livell tal-istudju, l-HBV DNA medju kien 8.1 log₁₀ IU/mL u l-ALT medju kien 103 U/l fost il-popolazzjoni tal-istudju. Ir-riżultati għall-punti ta' tmiem ta' effikaċja ewlenin fil-Ġimgha 48 u fil-Ġimgha 96 huma ppreżentati hawn taħt.

	Entecavir		Placebo*
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/mL u serokonverżjoni ^a HBeAg	24.2%	35.8%	3.3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a	49.2%	64.2%	3.3%
serokonverżjoni ^a HBeAg	24.2%	36.7%	10.0%
normalizzazzjoni ^a ALT	67.5%	81.7%	23.3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a			
Linja Bażi HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/mL	82.6% (38/46)	82.6% (38/46)	6.5% (2/31)
Linja Bażi HBV DNA ≥ 8 log ₁₀ IU/mL	28.4% (21/74)	52.7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (ma rriexx il-valur ta' l-istudju=falliment)

* Pazjenti randomizzati għall-placebo li ma kellhomx serokonverżjoni HBe- sa Ġimgha 48 qalbu għal entecavir b'tikketta mikxufa għat-tieni sena tal-istudju; għalhekk id-data ta' paragon randomizzata hija disponibbli biss f'Ġimgha 48.

Il-valutazzjoni tar-reżistenza pedjatrika hija bbażata fuq data minn pazjenti pedjatriki li qatt ma ħadu kura b'nucleoside qabel b'infezzjoni HBV kronika b'HBeAg-pożittiv f'żewġ provi kliniċi (028 u 189) Iż-żewġ provi jipprovdu data ta' reżistenza f'183 pazjent ikkurat u mmonitorjat fis-Sena 1 u 180 pazjent ikkurat u mmonitorjat fis-Sena 2. L-evalwazzjonijiet ġenotipici twettqu għall-pazjenti kollha b'kampjuni disponibbli li kellhom avvanz viroloġiku f'Ġimgha 96 jew HBV DNA ≥ 50 IU/mL f'Ġimgha 48 jew 96. Matul is-Sena 2 instabet reżistenza ġenotopika għal ETV f'2 pazjenti (1.1% probabbiltà kumulattiva ta' reżistenza f'Sena 2).

Reżistenza klinika fl-Adulti: il-pazjenti fil-provi kliniċi inizjalment ittrattati b'entecavir 0.5 mg (nucleoside-naive) jew 1.0 mg (lamivudine-riftrattori) u b'kejl tal-PCR HBV DNA waqt it-terapija f'Ġimgha 24 jew wara ġew immonitorjati għar-reżistenza.

Sa Ġimgha 240 fi studji dwar pazjenti li qatt ma ħadu nukleoside, evidenza ġenotipika ta' sostituzzjonijiet ETVr f'rtT184, rtS202, jew rtM250 kienet identifikati fi 3 pazjenti kkurati b'entecavir, u 2 minnhom kellhom *breakthrough* viroloġiku (ara t-tabella). Dawn is-sostituzzjonijiet kienu osservati biss fil-preżenza ta' sostituzzjonijiet LVDr (rtM204V u rtL180M).

Reżistenza Ġenotipika Ġdida għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti li Qatt ma Ħadu Nukleoside					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 ^a	Sena 4 ^a	Sena 5 ^a
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għal-reżistenza ^b	663	278	149	121	108
Pazjenti f'sena speċifika b':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	1	1	1	0	0
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġika ^d	1	0	1	0	0
Probabbiltà kumulattiva ta':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġika ^d	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

^a Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' doża ta' 1 mg ta' entecavir għal 147 minn 149 pazjent f'Sena 3 u fil-pazjenti kollha fi Snin 4 u 5 u ta' terapija kkombinata ta' entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 20 ġimgha għal 130 minn 149 pazjenti f'Sena 3 u għal ġimgha wahda għal 1 minn 121 pazjent f'Sena 4 fi studju *rollover*.

^b Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

^c Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

^d Żieda ta' $\geq 1 \log_{10}$ fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmiem tal- *windowed time point*.

Sostituzzjonijiet ETVr (flimkien mas-sostituzzjonijiet LVDr rtM204V/I $\pm$ rtL180M) ġew osservati fil-linja bażika f'izolati minn 10/187 (5%) pazjenti riftrattori għal lamivudine ttrattati b'entecavir u mmonitorjati għar-reżistenza, li juri li t-trattament preċedenti b'lamivudine jista' jagħżel dawn is-sostituzzjonijiet tar-reżistenza u li dawn jistgħu jeżistu bi frekwenza baxxa qabel it-trattament b'entecavir. Sa Ġimgha 240, 3 mill-10 pazjenti esperjenzaw *breakthrough* viroloġiku (żieda ta' $\geq 1 \log_{10}$ 'il fuq min-nadir). Ir-reżistenza għal entecavir li titfaċċa fl-istudji fuq pazjenti riftrattori għal lamivudine sa Ġimgha 240 hija ppreżentata fil-qosor f'din it-tabella.

Reżistenza Ġenotipika għal Entecavir Sa Sena 5, Studji dwar Pazjenti Refrattarji għal Lamivudine					
	Sena 1	Sena 2	Sena 3 ^a	Sena 4 ^a	Sena 5 ^a
Pazjenti kkurati u mmonitorjati għal reżistenza ^b	187	146	80	52	33
Pazjenti f'sena speċifika b':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	11	12	16	6	2
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Probabbiltà kumulattiva ta':					
- ETVr ^c ġenotipika ġdida	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- ETVr ^c ġenotipika bi <i>breakthrough</i> viroloġiku ^d	1.1% ^e	10.7% ^e	27% ^e	41.3% ^e	43.6% ^e

^a Ir-riżultati jirriflettu l-użu ta' terapija kkombinata b'entecavir-lamivudine (segwita minn terapija fit-tul b'entecavir) għal medjan ta' 13-il ġimgha għal 48 minn 80 pazjent f'Sena 3, medjan ta' 38 ġimgha għal 10 minn 52 pazjent f'Sena 4, u għal 16-il ġimgha għal 1 minn 33 pazjent f'Sena 5 fi studju *rollover*.

^b Jinkludi pazjenti b'mill-inqas kejl wiehed tad-DNA tal-HBV minn PCT waqt li l-pazjent ikun qed jiehu t-terapija, fi jew wara ġimgha 24 sa ġimgha 58 (Sena 1), wara ġimgha 58 sa ġimgha 102 (Sena 2), wara ġimgha 102 sa ġimgha 156 (Sena 3), wara ġimgha 156 sa ġimgha 204 (Sena 4), jew wara ġimgha 204 sa ġimgha 252 (Sena 5).

^c Il-pazjenti għandhom ukoll sostituzzjonijiet LVDr.

^d Żieda ta' $\geq 1 \log_{10}$ fuq l-inqas ammont fid-DNA tal-HBV minn PCR, ikkonfermat b'kejl sussegwenti jew fit-tmiem tal-*windowed time point*.

^e ETVr li ssehh fi kwalunkwe sena; *breakthrough* viroloġiku f'sena speċifika.

Fost il-pazjenti refrattarji għal lamivudine b'DNA tal-HBV fil-linja bażi ta' $< 10^7 \log_{10}$ kopji/mL, 64% (9/14) kisbu DNA tal-HBV ta' < 300 kopji/mL f'Ġimgha 48. Dawn l-14-il pazjent kellhom rata iktar baxxa ta' reżistenza għal entecavir ġenotipiku (probabbiltà kumulattiva ta' 18.8% sa 5 snin ta' *follow-up*) milli fil-popolazzjoni totali tal-istudju (ara t-tabella). Flimkien ma' dan, pazjenti refrattarji għal lamivudine li kisbu DNA tal-HBV ta' $< 10^4 \log_{10}$ kopji/mL minn PCR f'Ġimgha 24, kellhom rata ta' reżistenza iktar baxxa minn f'dawk li ma kisbuhix (probabbiltà kumulattiva wara 5 sena ta' 17.6% [n=50] kontra 60.5% [n=135], rispettivament).

Analizi integrata tal-Provi Kliniċi ta' Fazijiet 2 u 3: F'analizi integrata wara l-approvazzjoni tad-dejta dwar ir-reżistenza għal entecavir minn 17-il prova klinika ta' Fazijiet 2 u 3, instabet sostituzzjoni rtA181C emergenti assoċjata mar-reżistenza għal entecavir f'5 minn 1461 individwi waqt it-trattament b'entecavir. Din is-sostituzzjoni nstabt biss fil-preżenza tas-sostituzzjonijiet rtL180M u rtM204V assoċjati mar-reżistenza għal lamivudine.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment: entecavir jiġi assorbit malajr, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jsehhu bejn 0.5-1.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ma ġietx stabbilita. Fuq il-bażi ta' l-eskrezzjoni urinarja ta' prodott medikinali mhux mibdul, il-bijodisponibilità ġiet stmata li minn ta' l-inqas hi 70%. Hemm żjieda proporzjonata mad-doża f' C_{mas} u l-valuri ta' l-AUC wara numru ta' doži li jvarjaw minn 0.1-1 mg. Konċentrazzjoni fissa tintlaħaq bejn 6-10 t'ijiem wara doża waħda kuljum għal bejn wiehed u iehor id-doppju. C_{mas} u C_{min} f'konċentrazzjoni fissa huma 4.2 u 0.3 ng/mL, rispettivament, għal doża ta' 0.5 mg, u 8.2 u 0.5 ng/mL, rispettivament għal 1 mg. Il-pillola u s-soluzzjoni orali huma bijoekwivalenti f'suġġetti b'saħħithom; għalhekk iż-żewġ forom jistgħu jissostitwixxu lil xulxin.

Għoti ta' 0.5 mg ta' entecavir ma' ikla standard b'hafna xaħam (945 kcal, 54.6 g ta' xaħam) jew ikla hafifa (379 kcal, 8.2 g xaħam) irriżulta f'dewmien minimu fl-assorbiment (1-1.5 sigħat bl-ikel vs 0.75 sigħat sajjma), u tnaqqis f' C_{mas} ta' 44-46%, u tnaqqis f'AUC ta' 18-20%. Is- C_{mas} il-baxx u l-AUC meta jittiehdu ma' l-ikel mhumix ikkunsidrati ta' rilevanza klinika f'pazjenti li huma *nucleoside naïve* imma jistgħu jaffettwaw l-effikaċja f'pazjenti refrattorji għal lamivudine (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni: il-volum stmat tad-distribuzzjoni ta' entecavir huwa iżjed mill-volum totali ta' ilma fil-gisem. Ir-rabta ta' entecavir mal-proteini fis-serum uman *in vitro* huwa ta' madwar 13%.

Bijotrasformazzjoni: entecavir mhuwiex sottostrat, inibitur jew *inducer* tas-sistema ta' enzimi CYP450. Wara l-ghoti ta' ^{14}C -entecavir, l-ebda metaboliti ta' ossidazzjoni jew ta' aċetilizzazzjoni u ammonti żgħar ta' metaboliti tat-tieni fażi ma ġew osservati.

Eliminazzjoni: entecavir huwa eliminat b'mod predominanti mill-kliewi b'irkupru tal-prodott mediċinali mhux mibdul mill-awrina f'konċentrazzjoni fissa ta' madwar 75% tad-doża. Il-*clearance* tal-kliewi huwa indipendenti mid-doża u jvarja bejn 360-471 mL/min; dan jissuġġerixxi li entecavir jintrema fl-urina kemm minn filtrazzjoni glomerulari kif ukoll minn sekrezzjoni netta tubulari. Wara li jilhqu l-ogħla livelli, il-konċentrazzjonijiet ta' entecavir fil-plażma jtbaxxew b'mod bi-esponenzjali b'*half-life* ta' l-eliminazzjoni terminali ta' ≈ 128 -149 sigħat. L-indiċi ta' l-akkumulazzjoni tal-prodott mediċinali osservat kien $\approx$ darbtejn dak ta' b'doża waħda kuljum; dan jissuġġerixxi *half-life* ta' akkumulazzjoni effettiva ta' bejn wiehded u ieħor, 24 siegħa.

Indeboliment tal-fwied: il-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment moderat jew gravi tal-fwied kienu simili għal ta' dawg f'pazjenti b'funzjoni normali.

Indeboliment tal-kliewi: il-*clearance* ta' entecavir skont il-*clearance* tal-kreatinina. Perijodu ta' 4 sigħat ta' emodjalizi neħħa $\approx 13\%$ tad-doża, u 0.3% tneħħew b'CAPD. Il-farmakokinetika ta' entecavir wara doża waħda ta' 1 mg f'pazjenti mingħajr infezzjoni kronika ta' l-epatite B jidhru fit-tabella:

	Clearance tal-Kreatinina ta' Linja Bażi (mL/min)					
	Normali > 80	Hafif > 50; ≤ 80	Moderat 30-50	Sever 20- < 30	Sever Immaniġġjat b'Emodjalizi	Sever Immaniġġj at b'CAPD
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C _{mas} (ng/mL)	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
(CV%)	(30.7)	(37.2)	(22.7)	(33.8)	(56.4)	(29.7)
AUC _(0-T) (ng·h/mL)	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
(CV)	(25.6)	(22.8)	(22.7)	(31.5)	(28.4)	(11.6)
CLR (mL/min)	383.2	197.9	135.6	40.3	Mhux	Mhux
(SD)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)	applikabbli	applikabbli
CLT/F (mL/min)	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7
(SD)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)

Wara trapjant tal-fwied: 9 pazjenti li kellhom bżonn trapjant tal-fwied minhabba HBV u kienu fuq doża stabbli ta' cyclosporine A jew tacrolimus, kellhom bżonn ta' doża ta' entecavir id-doppju jekk kellhom mard tal-fwied milli kieku ma kellhomx (ara sezzjoni 4.4).

Ġeneru: l-AUC kien 14% oġhla fin-nisa meta mqabbel ma' dak ta' l-irġiel, minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u fil-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-*clearance* tal-kreatinina u l-piż tal-gisem ma kien hemm ebda differenza fid-doża bejn nisa u rġiel.

Anzjani: l-effett ta' l-età fuq il-farmakokinetika ta' entecavir ġie evalwat billi suġġetti anzjani ta' età bejn 65-83 (età medja ta' 69 fin-nisa, 74 fl-irġiel) tqabblu ma' suġġetti li għadhom żgħar fl-età, jiġifieri ta' bejn 20-40 sena (età medja ta' 29 fin-nisa, 25 fl-irġiel). L-AUC kien 29% oġhla fl-anzjani milli fis-suġġetti li għadhom żgħar, l-iktar minhabba d-differenzi fil-funzjoni renali u l-piż. Wara aġġustament għad-differenzi fil-*clearance* tal-kreatinina u l-piż tal-gisem, is-suġġetti anzjani kellhom

AUC 12.5% oghla minn suġġetti żgħar. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kopriet pazjenti ta' età bejn 16-75 sena ma wrietx li l-età għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' entecavir.

Razza: l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wrietx li r-razza għandha effett b'mod sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' entecavir. Madankollu l-konkluzjonijiet jistgħu jsiru biss għall-gruppi Asjatiċi u Kawkażi għax kien hemm ftit wisq suġġetti fil-kategoriji l-oħra.

Popolazzjoni pedjatrika: il-farmakokinetika fi stat fiss ta' entecavir ġiet evalwata (studju 028) f'24 individwu pedjatriku pożittiv għal HBeAg li qatt ma kienet nucleoside qabel minn sentejn sa <18-il sena b'mard tal-fwied kumpensat. L-espożizzjoni għal entecavir fost individwi li jirċievu dożi darba kuljum ta' entecavir 0.015 mg/kg sa doża massima ta' 0.5 mg kienet simili għall-espożizzjoni miksuba f'pazjenti adulti li jirċievu dożi darba kuljum ta' 0.5 mg. Is-C_{max}, l-AUC (0-24), u s-C_{min} għal dawn l-individwi kienu 6.31 ng/mL, 18.33 ng h/mL, u 0.28 ng/mL, rispettivament.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tossikoloġiċi b'dożi ripetuti fuq il-klieb, ġiet osservata infjammazzjoni perivaskulari reversibbli fis-sistema nervuża ċentrali, li għaliha, dożi bla effett ikkorrispondew għal dożi ta' 19 u 10 darbiet daww fl-umani (f'0.5 u 1 mg rispettivament). Dan l-effett ma deherx fi studji b'dożi ripetuti fi speċi oħra, inklużi xadini li ngħataw entecavir kuljum għal sena b'dożi ≥ 100 darba daww fl-umani.

Fi studji riproduttivi tossikoloġiċi, li fihom l-annimali ngħataw entecavir għal mhux iktar minn 4 ġimgħat, ma kien hemm ebda sinjali ta' nuqqas ta' fertilità fil-firien irġiel jew nisa wara dożi għoljin. Bidliet testikolari (deġenerazzjoni tubulari seminiferuża) kienu evidenti fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta f'annimali li jgerrmu u klieb b'dożi ≥ 26 darba daww fl-umani. Ebda tibdil testikolari ma kien evidenti fi studju ta' sena fix-xadini.

F'firien u fniek tqal li ngħataw entecavir, il-livelli ta' bla effett għall-embrijotossicità u għat-tossicità materna jikkorrispondu għal dożi ≥ 21 darba daww fl-umani. Fil-firien, ġew osservati tossicità materna, tossicità embrijo-fetali (riassorbimenti), piż inqas tal-ġisem tal-fetu, malformazzjonijiet fid-denb u vertebri, ossifikazzjoni imnaqqsa (vertebri, sternbrae u flangi) u vertebra tal-ġenbejn u kustilji addizzjonali wara dożi qawwija. Fil-fniek, tossicità embrijo-fetali (assorbiment mill-ġdid), ossifikazzjoni imnaqqsa (*hyoid*), u incidenza ikbar tat-13-il kustilja ġew osservati b'dożi qawwija. Fi studji fuq il-firien eżattament wara t-twelid tagħhom, ma ġew osservati ebda reazzjonijiet ta' dannu fil-frieħ. Fi studju separat fejn entecavir ingħata b'doża ta' 10 mg/kg lil firien tqal u li kienu qed iredgħu, entecavir instab kemm fil-fetu kif ukoll fil-ħalib tal-omm. Fil-firien ta' età żgħira mogħtija entecavir minn 4 ijiem sa 80 jum wara t-twelid, ġie osservat rispons moderatament imnaqqas għal ħasda akustika matul il-perjodu ta' rkupru (110-114-il jum wara t-twelid) iżda mhux matul il-perjodu ta' dożaġġ f'valuri AUC ≥ 92 darba daww fil-bnedmin fuq doża ta' 0.5 mg jew doża pedjatrika ekwivalenti. Minhabba l-margini tal-espożizzjoni, din is-sejba hija meqjusa ta' sinifikat kliniku mhux probabbli.

L-ebda evidenza ta' ġenotossicità ma ġiet osservata f'*Ames microbial mutagenicity assay*, *cell gene mutation cell assay* tal-mammiferi u *transformation assay* b'ċelloli embrijoniċi ta' ħamsters tas-Sirja. Studju tal-mikronukleju u studju tat-tiswija tad-DNA fil-firien kienu negattivi ukoll. Entecavir kien klastoġeniku għal kulturi tal-limfoċiti umani f'koncentrazzjonijiet sostanzjalment oghla minn daww li ntlahqu klinikament.

Studji ta' sentejn fuq il-karċinogenicità: fi ġrieden irġiel, ġew osservati żjidi fl-incidenza ta' tumuri tal-pulmun b'dożi ta' ≥ 4 u $\geq$ darbtejn daww fl-umani b'doża ta' 0.5 mg u 1 mg rispettivament. Qabel l-iżvilupp ta' tumuri kien hemm proliferazzjoni tal-pneumoċiti fil-pulmun li ma ġietx osservata fil-firien, fil-klieb jew fix-xadini, u dan jindika li dan l-avveniment prinċipali fl-iżvilupp ta' tumor fil-pulmun osservat fil-ġrieden probabbli huwa speċifiku għall-ispeċi. Incidenzi oghla ta' tumuri oħra inklużi glijomi tal-moħħ f'firien nisa u rġiel, karċinomi tal-fwied fi ġrieden irġiel, tumuri vaskulari beninji fi ġrieden nisa u adenoma u karċinomi tal-fwied f'firien nisa, deheru biss b'dożi qawwija matul ħajjithom. Madankollu l-livelli ta' bla effett ma setgħux jiġu stabbiliti b'mod preċiż. Il-possibbiltà li

jsir tbassir minn dawn is-sejbiet fuq l-umani għadha mhix magħrufa. Għad-*data* klinika, ara sezzjoni 5.1.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Calcium carbonate

Starch, Pregelatinized

Carmellose sodium

Soy polysaccharides

Citric acid monohydrate

Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola:

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Polysorbate 80

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara li tiftaħ il-flixxun uża fi żmien 90 gurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kull kartuna fiha jew:

- 30 x 1 pillola miksija b'rita; 3 folji ta' 10 x 1 pillola miksija b'rita, kull waħda f'folji ta' doża waħda, mtaqbin ta' Alu/Alu, jew
- 90 x 1 pillola miksija b'rita; 9 folji ta' 10 x 1 pillola miksija b'rita, kull waħda f'folji ta' doża waħda, mtaqbin ta' Alu/Alu.

Flixxun ta' *high-density polyethylene* (HDPE) li fih kaxxetta ta' silica gel b'għeluq tal-polypropylene magħmul apposta biex it-tfal ma jkunux jistgħu jifthuh, li fih 30 pillola miksija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Pakketti tal-flixkun: EU/1/17/1211/001

Pakketti tal-folji: EU/1/17/1211/002

EU/1/17/1211/003

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

Pakketti tal-flixkun: EU/1/17/1211/004

Pakketti tal-folji: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA (PREŻENTAZZJONIJIET TAL-FLIXKUN U TAL-FOLJI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 0.5 mg entecavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll polysaccharides tas-sojja. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett tal-folji:

30 x 1 pillola miksija b'rita

90 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-flixkun:

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Pakkett tal-flixkun:

Wara li tiftah il-flixkun użah fi żmien 90 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pakkett tal-flixkun:	EU/1/17/1211/001	30 pillola miksija b'rita
Pakkett tal-folji:	EU/1/17/1211/002	30 x 1 pillola miksija b'rita
	EU/1/17/1211/003	90 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entecavir Accord 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KLIEM FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 0.5 mg entecavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll polysaccharides tas-sojja. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara li tiftaħ il-flixkun użah fi żmien 90 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1211/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI/ FOLJA ALU-ALU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli
entecavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FUS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KLIEM FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA (PREŻENTAZZJONIJIET FUQ IL-FLIXKUN U L-FOLJI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 1 mg entecavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll polysaccharides ta' soġġa. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett tal-folji:

30 x 1 pillola miksija b'rita

90 x 1 pillola miksija b'rita

Pakkett tal-flixkun:

30 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Pakkett tal-flixkun:

Wara li tiftah il-flixkun użah fi żmien 90 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pakkett tal-flixkun:	EU/1/17/1211/004	30 pillola miksija b'rita
Pakkett tal-folji:	EU/1/17/1211/005	30 x 1 pillola miksija b'rita
	EU/1/17/1211/006	90 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entecavir Accord 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KLIEM FUQ IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita
entecavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 1 mg entecavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll polysaccharides ta' soġġa. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara li tiftaħ il-flixkun użah fi żmien 90 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Accord

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/17/1211/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI/FOLJA ALU-ALU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entecavir Accord 1 mg pilloli
entecavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita
Entecavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Entecavir Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Entecavir Accord
3. Kif għandek tiehu Entecavir Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Entecavir Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Entecavir Accord u għalxiex jintuża

Il-pilloli Entecavir Accord huma mediċini kontra virusijiet, użati sabiex jitrattaw infezzjoni kronika (fit-tul) bil-virus ta' l-epatite B (HBV) fl-adulti. Entecavir Accord jista' jintuża fuq persuni li għandhom ħsara fil-fwied iżda li l-fwied tagħhom ikun għadu jahdem tajjeb (marda tal-fwied ikkumpensata) u f'persuni li l-fwied tagħhom ikollu ħsara u ma jahdimx kif suppost (marda tal-fwied dekkompensata).

Il-pilloli Entecavir Accord jintużaw ukoll biex jikkuraw infezzjoni HBV kronika (fit-tul) fi tfal u adolexxenti li għandhom sentejn sa anqas minn 18-il sena. Entecavir Accord jista' jintuża fi tfal li l-fwied tagħhom ikollu ħsara iżda xorta jkun qed jahdem kif suppost (marda tal-fwied kumpensata).

Infezzjoni bil-virus ta' epatite B tista' twassal għal ħsara fil-fwied. Entecavir Accord inaqqas l-ammont tal-virus f'gismek, u jtejjeb il-kundizzjoni tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Entecavir Accord

Tihux Entecavir Accord

- **jekk inti allergiku** għal entecavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Entecavir Accord.

- **jekk qatt kellek xi problemi fil-kliwi**, għid lit-tabib tiegħek. Dan huwa importanti minhabba li Entecavir Accord jiġi eliminat mill-gisem permezz tal-kliwi u jista' jkollok bżonn aġġustament tad-doża jew ta' l-iskeda ta' dożaġġ.
- **tiqafx tiehu Entecavir Accord mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek** minhabba li l-epatite tiegħek tista' tiggrava wara li twaqqaf it-trattament. Meta t-trattament tiegħek bi Entecavir Accord jitwaqqaf, it-tabib tiegħek ikompli jimmonitorjak u jehodlok it-testijiet tad-demm għal bosta xhur.

- **iddiskuti mat-tabib tieghek jekk il-fwied tieghek jahdimx sew u, jekk le, x'jista' jigr i jekk tiehu Entecavir Accord.**
- **jekk inti infettat/a wkoll bl-HIV** (virus ta' l-immunodeficijenza umana) kun cert li tghid lit-tabib tieghek. M'ghandekx tiehu Entecavir Accord jekk ghandek infezzjoni bl-epatite B sakemm ma tkunx qed tiehu medicini għall-HIV fl-istess hin, billi l-effikaċja ta' trattament futur kontra l-HIV tista' tonqos. Entecavir Accord ma jikkontrollax l-infezzjoni ta' l-HIV tieghek.
- **jekk tiehu Entecavir Accord xorta tista' tinfetta nies ohra bil-virus ta' l-epatite B (HBV)** permezz ta' kuntatt sesswali jew fluwidi tal-gisem (inkluż kontaminazzjoni bid-demm). Għalhekk, huwa importanti li jittiehdu prekawzjonijiet xierqa sabiex oħrajn ma jigux infettati bl-HBV. Hemm vaċċin disponibbli biex jipprotegi lil dawk f'riskju li jigu infettati bl-HBV.
- **Entecavir Accord jappartjeni għal kategorija ta' medicini li jistghu jikkawżaw aċidozi lattika** (eċċess ta' aċidu lattiku f'demmek) u tkabbir tal-fwied. Sintomi bħal dardir, rimettar u uġiġh fl-istonku jistghu jindikaw l-iżvilupp ta' aċidozi lattika. Dan l-effett sekondarju rari iżda serju, xi kultant kien fatali. Aċidozi lattika ssehh aktar spiss fin-nisa, b'mod partikolari jekk huma hoxxin hafna. It-tabib tieghek sejjer jimmonitorja regolament meta tkun qed tircievi Entecavir Accord.
- **jekk qabel inghatajt kura għal epatite B kronika, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek.**

Tfal u adolexxenti

Entecavir Accord ma għandux jintuza għal tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu anqas minn 10 kg.

Medicini ohra u Entecavir Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Entecavir Accord ma' ikel u xorb

Hafna drabi tista' tiehu Entecavir Accord kemm ma' l-ikel kif ukoll fuq stonku vojt. Madankollu, jekk qabel kellek trattament b'medicina bis-sustanza attiva lamivudine għandek tqis dan li ġej. Jekk tkun qlibt għal Entecavir Accord minhabba li t-trattament b'lamivudine ma kienx qiegħed jahdem, għandek tiehu Entecavir Accord fuq stonku vojt darba kuljum. Jekk il-marda tal-fwied tieghek tkun f'fażi avvanzata hafna, it-tabib tieghek ser jghidlek ukoll biex tiehu Entecavir Accord fuq stonku vojt. Stonku vojt ifisser tal-anqas sagħtejn wara xi ikla u tal-anqas sagħtejn qabel l-ikla li jmiss. Il-farmakokinetika f'pazienti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi ma ġietx studjata.

Tqala, treddiġh u fertilità

Għid lit-tabib tieghek jekk inti tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila. Ma ntweriex li Entecavir Accord huwa bla periklu biex jintuza matul it-tqala. Entecavir Accord ma għandux jintuza matul tqala sakemm dan ma jiġix speċifikament issuggerit mit-tabib tieghek. Huwa importanti li n-nisa, li qegħdin f'età li jkollhom it-tfal, u li jkun qegħdin jircievu t-trattament bi Entecavir Accord jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex jevitaw li jinqabdu tqal.

It-treddiġh m'huwiex irrakkomandat waqt trattament bi Entecavir Accord. Avża lit-tabib tieghek jekk inti qiegħda tredda'. M'huwiex magħruf jekk entecavir, is-sustanza attiva fi Entecavir Accord, johroġx fil-halib tas-sider tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sturdament, nuqqas ta' sahha (gheja) u hedla (ngħas tqil) huma effetti sekondarji komuni, u dawn jistghu jfixxlu l-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk għandek xi dubju ikkonsulta lit-tabib tieghek.

Entecavir Accord fih polysaccharides tas-sojja u sodju

Din il-medicina fiha polysaccharides tas-sojja. Jekk inti allergiku għas-sojja, tużax din il-medicina.

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull pillola, jigifieri essenzjalment "hielsa mis-sodju".

3. Kif ghandek tiehu Entecavir Accord

Mhux il-pazjenti kollha jistghu jiehdu l-istess doza ta' Entecavir Accord.

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek ta'ccerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Ghal adulti, id-doza rakkomandata hija jew 0.5 mg jew 1 mg darba kuljum li tittiehed oralment (mill-halq).

Id-doza tieghek tiddependi fuq:

- jekk inti gejtx ittrattat ghal infezzjoni b'HBV qabel, u liema medicina hadt.
- jekk ghandekx problemi fil-kliewi. It-tabib tieghek jista' jippreskrivi doza inqas ghalik jew jordnalek tehodha anqas ta' spiss minn darba kuljum.
- il-kundizzjoni tal-fwied tieghek.

Ghal tfal u adolexxenti (minn sentejn sa inqas minn 18-il sena), huma disponibbli pilloli ta' 0.5 mg ta' Entecavir Accord jew tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali ta' entecavir.

It-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jiddeciedi d-doza t-tajba abba'zi tal-piz tat-tifel tieghek. Tfal li jiznu tal-inqas 32.6 kg jistghu jiehdu pillola ta' 0.5 mg jew tista' tkun disponibbli soluzzjoni orali ta' entecavir. Ghal-pazjenti li jiznu 10 kg sa 32.5 kg, hija rakkomandata soluzzjoni orali ta' entecavir. Id-doza'ggi kollha ser jittiehdu darba kuljum oralment (mill-halq). M'hemm ebda rakkomandazzjoni ghal entecavir fi tfal li ghandhom inqas minn sentejn jew li jiznu inqas minn 10 kg.

It-tabib tieghek jaghtik parir fuq id-doza li hija tajba ghalik. Dejjem hu d-doza rakkomandata mit-tabib tieghek sabiex tkun zgur li l-medicina tieghek hija effettiva ghal kollox u sabiex tnaqqas l-izvilupp ta' rezistenza ghat-trattament. Hu Entecavir Accord ghal kemm jghidlek it-tabib tieghek. It-tabib tieghek jghidlek jekk u meta ghandek twaqqaf it-trattament.

Xi pazjenti ghandhom jiehdu Entecavir Accord fuq stonku vojta (ara **Entecavir Accord ma' ikel u xorb f' Sezzjoni 2**). Jekk it-tabib tieghek jghidlek biex tiehu Entecavir Accord fuq stonku vojta, stonku vojta ifisser tal-anqas saghtejn wara ikla u tal-anqas saghtejn qabel l-ikla li jmiss.

Entecavir Accord huwa disponibbli biss bhala pilloli miksijin b'rita ta' 0.5 mg u 1 mg. Ghal pazjenti li mhumieks kapa'ci jibilghu pilolli, jew ghal dawks li ghalihom huwa rakkomandat tnaqqis fid-doza, jistghu jkunu disponibbli prodotti oħrajn li fihom entecavir b'formulazzjonijiet aktar adattati.

Jekk tiehu Entecavir Accord aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Entecavir Accord

Huwa importanti li ma taqbez ebda doza. Jekk taqbez doza ta' Entecavir Accord, hudha malajr kemm jista' jkun, u mbagħad hu d-doza li jkun imissek skont il-programm fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun wasal il-hin tad-doza l-oħra li jkun imissek, tihux id-doza li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doza skedata ta' wara, fil-hin li jkun imissek tohodha. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

Twaqqafx Entecavir Accord minghajr il-parir tat-tabib tieghek

Xi nies isofru minn sintomi ta' epatite serji hafna meta jieqfu jiehdu Entecavir Accord. Ghid lit-tabib tieghek minnufih b'kull bidla fis-sintomi li jkollok wara li tkun waqqaft it-trattament.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Pazjenti ttrattati bi Entecavir Accord rrapportaw l-effetti sekondarji li ġejjin:

Adulti

- komuni (għallinqas pazjent 1 minn kull 100): uġiġħ ta' ras, insomnja (diffikultà biex wiehed jorqod), gheja (gheja kbira), sturdament, nġhas (hedla), rimettar, dijarea, dardir, dispepsja (indigestjoni), u livelli oġħla ta' enzimi tal-fwied fid-demm.
- mhux komuni (tal-anqas 1 f'kull 1,000 pazjent): raxx, telf ta' xagħar.
- rari (tal-anqas 1 f'kull 10,000 pazjent): reazzjoni allergika severa.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji li esperjenzaw tfal u adolexxenti huma simili għal dawk li esperjenzaw l-adulti kif deskritt hawn fuq bid-differenza ta' dan li ġej:

Komuni ħafna (tal-anqas 1 minn kull 10 pazjenti): livelli baxxi ta' newtrofili (tip wiehed ta' ċelluli bojod fid-demm, li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjoni).

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen ENTECAVIR ACCORD

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun, folja jew kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Wara li tiftaħ il-flixkun użat fi żmien 90 jum.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Entecavir Accord

Is-sustanza attiva hi entecavir.

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 0.5 mg ta' entecavir.

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola fiha entecavir monohydrate ekwivalenti għal 1 mg ta' entecavir.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: Calcium carbonate, starch, pregelatinized, carmellose sodium, soy polysaccharides, citric acid monohydrate, sodium stearyl fumarate.

Kisja tal-pillola:

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, polysorbate 80.

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita

Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, iron oxide red (E172).

Ara sezzjoni 2 “Entecavir Accord fih polysaccharides tas-sojja u sodju”.

Kif jidher Entecavir Accord u l-kontenut tal-pakkett

Entecavir Accord 0.5 mg pilloli miksijin b'rita: Lewn abjad għal abjad fl-isfar, għamla trijangulari, biconvex pilloli miksijin b'rita mmarkati b'“J” fuq naħa u “110” fuq naħa oħra.

Entecavir Accord 1 mg pilloli miksijin b'rita: Lewn roża, għamla trijangulari, biconvex pilloli miksijin b'rita mmarkati b'“J” fuq naħa u “111” fuq naħa oħra.

Entecavir Accord jiġu f'kaxxa tal-kartun li fihom 30 x 1 or 90 x 1 pillola miksija b'rita (f'folji ta' doża waħda) u fi fliexken li fihom 30 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.