BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter.
Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 0,5 mg entecavir (som monohydrat).

Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 1 mg entecavir (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt
Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 120,5 mg laktos.
Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 241 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter
Vit till benvit och triangulär tablett med BMS präglat på ena sidan och 1611 på den andra.

Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter
Rosa och triangulär tablett med BMS präglat på ena sidan och 1612 på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Baraclude är indicerat för behandling av kronisk infektion med hepatit B virus (HBV) (se avsnitt 5.1) hos vuxna med:

- kompenserad leversjukdom med tecken på aktiv virusreplikation, kvarstående förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.
- dekompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4).

För både kompenserad och dekompenserad leversjukdom är denna indikation baserad på data från kliniska studier på nukleosidnaiva patienter med HBeAg-positiv och HBeAg-negativ HBV-infektion. Beträffande patienter med lamivudinrefraktär hepatit B se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.

Baraclude är även indicerat för behandling av kronisk HBV-infektion hos nukleosidnaiva pediatriska patienter i åldern 2 till < 18 år med kompenserad leversjukdom som visar tecken på aktiv viral replikation och bibehållet förhöjd ALAT-nivå i serum, eller histologisk evidens på måttlig till svår leverinflammation och/eller fibros. Vid beslut att påbörja behandling hos pediatriska patienter, se avsnitt 4.2, 4.4, och 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall inledas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit B-infektion.

Dosering

Kompenserad leversjukdom

Nukleosidnaiva patienter: rekommenderad dos för vuxna är 0,5 mg en gång dagligen med eller utan föda.

Lamivudinrefraktära patienter (dvs. med tecken på viremi medan de står på lamivudin eller vid förekomst av resistensmutationer [LVDr] för lamivudin) (se avsnitt 4.4 och 5.1): är den rekommenderade dosen för vuxna 1 mg en gång dagligen, vilken måste tas på fastande mage (mer än 2 timmar före och mer än 2 timmar efter måltid) (se avsnitt 5.2). Vid förekomst av LVDr-mutationer bör kombinationsanvändning av entecavir plus ett andra antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entecavir) övervägas istället för monoterapi med entecavir (se avsnitt 4.4).

Dekompenserad leversjukdom

Rekommenderad dos för vuxna patienter med dekompenserad leversjukdom är 1 mg en gång dagligen, vilken måste tas på fastande mage (mer än 2 timmar före och mer än 2 timmar efter måltid) (se avsnitt 5.2). För lamivudinrefraktära patienter med hepatit B, se avsnitt 4.4 och 5.1.

Behandlingsduration
Den optimala behandlingstiden är ej känd. Avbrytande av behandlingen kan övervägas enligt följande:

- Hos HBeAg-positiva vuxna patienter bör behandlingen fortgå åtminstone tills 12 månader efter serokonversion av HBe uppnås (HBeAg- och HBV-DNA-förlust med påvisande av anti-HBe i två på varandra följande serumprover tagna med minst 3 - 6 månaders intervall) eller tills HBsAg-serokonversion uppnås, eller vid behandlingssvikt (se avsnitt 4.4).
- Hos HBeAg-negativa vuxna patienter bör behandlingen fortsätta åtminstone tills HBsAg-serokonversion uppnås, eller tills tecken på behandlingssvikt föreligger. Vid långtidsbehandling under mer än 2 år rekommenderas regelbunden utvärdering för att bekräfta att fortsatt behandling med den valda terapin fortfarande är lämplig för patienten.

Hos patienter med dekompenserad leversjukdom eller cirrhos rekommenderas inte behandlingsavbrott.

Pediatrisk population

För lämplig dosering hos den pediatriska populationen finns Baraclude oral lösning eller Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter tillgängliga.

Beslutet att behandla pediatriska patienter bör baseras på en noggrann genomgång av den enskilda patientens behov och hänsyn bör tas till aktuella pediatriska behandlingsriktlinjer, inklusive betydelsen av aktuell histologisk information. Fördelarna med långvarig virologisk suppression vid fortsatt terapi måste vägas mot risken med långvarig behandling, inklusive uppkomsten av resistent hepatit B-virus.

Serum-ALAT ska vara ihållande förhöjda i minst 6 månader före behandling av pediatriska patienter med kompenserad leversjukdom, orsakad av HBeAg-positiv kronisk hepatit B; och i minst 12 månader hos patienter med HBeAg-negativ sjukdom.

Pediatriska patienter med en kroppsvikt på minst 32,6 kg, bör administeras en daglig dos på en 0,5 mg tablett eller 10 ml (0,5 mg) av den orala lösningen, med eller utan måltid. Den orala lösningen bör användas till patienter som väger mindre än 32,6 kg.

Behandlingsduration för pediatriska patienter
Den optimala behandlingstiden är inte känd. Enligt nuvarande pediatriska behandlingsriktlinjer kan avbrytande av behandlingen övervägas vid följande situationer:

- Hos HBeAg-positiva pediatriska patienter bör behandlingen administreras i minst 12 månader efter att odetekterbar HBV-DNA och HBeAg serokonvertering (HBeAg-förlust och anti-HBe detekterbart vid två efterföljande serumprover minst 3-6 månader ifrån varandra) uppnåtts, eller

tills HBs-serokonvertering eller tills effekten av behandlingen försvunnit. Serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer ska följas regelbundet efter behandlingsavbrott (se avsnitt 4.4).

- Hos HBeAg-negativa pediatriska patienter bör behandlingen administreras tills HBs-serokonvertering eller tills effekten av behandlingen försvunnit.

Farmakokinetiken hos pediatriska patienter med njur- eller leversjukdom har inte studerats.

Äldre: ingen åldersrelaterad dosjustering erfordras. Dosen bör justeras med avseende på patientens njurfunktion (se doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion och avsnitt 5.2).

Kön och etnicitet: ingen dosjustering med avseende på kön eller etnicitet erfordras.

Nedsatt njurfunktion: utsöndringen av entecavir minskar med sjunkande kreatininclearance (se avsnitt 5.2). Dosjustering rekommenderas för patienter med kreatininclearence < 50 ml/min, inklusive patienter på hemodialys eller kontinuerlig peritonealdialys (CAPD). Reduktion av dygnsdosen med hjälp av Baraclude oral lösning rekommenderas enligt tabellen. Alternativt kan dosen justeras genom att öka doseringsintervallet enligt tabellen om inte den orala lösningen finns tillgänglig. De föreslagna dosjusteringarna är baserade på extrapolering av begränsade data. Säkerhet och effekt av dessa dosjusteringar har inte blivit kliniskt utvärderade. Virologiskt svar bör därför övervakas noggrant.

Kreatininclearance (ml/min)	**Baraclude dos***	
	Nukleosidnaiva patienter	**Lamivudinrefraktära eller dekompenserad leversjukdom**
≥ 50	0,5 mg en gång dagligen	1 mg en gång dagligen
30 - 49	0,25 mg en gång dagligen* ELLER 0,5 mg var 48:e timme	0,5 mg en gång dagligen
10 - 29	0,15 mg en gång dagligen* ELLER 0,5 mg var 72:a timme	0,3 mg en gång dagligen* ELLER 0,5 mg var 48:e timme
< 10 Hemodialys eller CAPD**	0,05 mg en gång dagligen* ELLER 0,5 mg var 5-7 dag	0,1 mg en gång dagligen* ELLER 0,5 mg var 72:a timme

* för doser < 0,5 mg Baraclude rekommenderas oral lösning.
** På hemodialys-dagar, administreras entecavir efter hemodialysen.

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering erfordras hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Baraclude ska intas oralt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion: dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). De föreslagna dosjusteringarna är baserade på extrapolering av begränsade data. Säkerhet och effekt av dessa dosjusteringar har inte blivit kliniskt utvärderade. Virologiskt svar bör därför övervakas noggrant.

Exacerbation av kronisk hepatit: spontana exacerbationer vid kronisk hepatit B är relativt vanligt och kännetecknas av övergående ökningar av ALAT i serum. Efter inledande av antiviral behandling kan serum-ALAT stiga hos vissa patienter allt eftersom HBV-DNA-nivån i serum sjunker (se avsnitt 4.8). Bland entecavirbehandlade patienter hade exacerbationer en mediantid till debut på 4 - 5 veckor under pågående behandling. Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen inte dessa ökningar i serum-ALAT av förhöjd bilirubinkoncentration i serum eller leverdekompensation. Patienter med avancerad leversjukdom eller cirrhos kan ha en högre risk för leverdekompensation efter exacerbation av hepatit och skall därför övervakas noggrant under behandling.

Akut exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandlingen (se avsnitt 4.2). Exacerbationer efter behandlingen är vanligen förenade med ökningar av HBV-DNA, och de flesta tycks vara självbegränsande. Allvarliga exacerbationer inklusive dödsfall har dock rapporterats.

Bland entecavirbehandlade nukleosidnaiva patienter, hade exacerbationer efter behandlingens avslutande en mediantid till debut på 23 - 24 veckor och de flesta rapporterades hos HBeAg-negativa patienter (se avsnitt 4.8). Leverfunktionen bör därför kontrolleras vid upprepade tillfällen med både klinisk uppföljning och laboratorieuppföljning under åtminstone 6 månader efter avslutad hepatit B-behandling. Om så är lämpligt kan återinsättande av hepatit B-behandling vara berättigat.

Patienter med dekompenserad leversjukdom: en högre förekomst av allvarliga leverbiverkningar (oavsett orsakssamband) har observerats hos patienter med dekompenserad leversjukdom, särskilt hos de med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klass C sjukdom, jämfört med förekomst hos patienter med kompenserad leverfunktion. Dessutom kan patienter med dekompenserad leversjukdom ha en högre risk för laktacidos och för specifika njurbiverkningar såsom hepatorenalt syndrom. Därför ska kliniska och laboratorieparametrar övervakas noggrant hos denna patientpopulation (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

Laktacidos och allvarlig hepatomegali med steatos: förekomst av laktacidos (utan hypoxemi), ibland med dödlig utgång, vanligen associerad med allvarlig hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av nukleosidanaloger. Eftersom entecavir är en nukleosidanalog kan denna risk inte uteslutas. Behandling med nukleosidanaloger skall utsättas när snabbt stigande aminotransferasnivåer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidos/laktacidos med okänd etiologi inträffar. Godartade gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar och buksmärta kan tyda på utveckling av laktacidos. Svåra fall, ibland med dödlig utgång, har associerats med pankreatit, leversvikt/leversteatos, njursvikt och högre nivåer av serumlaktat. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av nukleosidanaloger till varje patient (i synnerhet överviktiga kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom. Dessa patienter skall följas noggrant.

För att skilja på transaminasökningar som är svar på terapin och ökningar som eventuellt är relaterade till laktacidos, bör läkaren kontrollera att förändringarna i ALAT åtföljs av förbättringar av andra laboratoriemarkörer för kronisk hepatit B.

Resistens och särskild försiktighet för lamivudinrefraktära patienter: mutationer i HBV-polymeras, som kodar för lamivudinresistenta substitutioner, kan leda till senare uppkomst av sekundära substitutioner inklusive sådana som är associerade med entecavirresistens (ETVr). Hos en liten andel av lamivudinrefraktära patienter förekom ETVr substitutioner vid positionerna rtT184, rtS202 eller rtM250 initialt. Patienter med lamivudinresistent HBV löper större risk att utveckla senare entecavirresistens än patienter som saknar lamivudinresistens. Den kumulativa sannolikheten för utveckling av genotypisk entecavirresistens efter behandling under 1, 2, 3, 4 respektive 5 år i de lamivudinrefraktära studierna var 6%, 15%, 36%, 47% respektive 51%. Virologiskt svar skall kontrolleras ofta i den lamivudinrefraktära populationen och lämplig resistenstestning skall utföras. Hos patienter med ett suboptimalt virologiskt svar efter entecavirbehandling under 24 veckor skall en behandlingsmodifikation övervägas (se avsnitt 4.5 och 5.1). När behandling startas hos patienter med en dokumenterad anamnes av lamivudinresistent HBV bör kombinationsanvändning av entecavir plus

ett andra antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entecavir) övervägas i stället för monoterapi med entecavir.

Redan existerande lamivudinresistent HBV är associerat med en ökad risk för senare uppkomst av entecavirresistens oavsett grad av leversjukdom. Hos patienter med dekompenserad leversjukdom kan virologiskt genombrott vara associerat med allvarliga kliniska komplikationer av den underliggande leversjukdomen. Hos patienter med både dekompenserad leversjukdom och lamivudinresistent HBV bör därför användning av en kombination av entecavir och ett annat antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entecavir) övervägas istället för monoterapi med entecavir.

Pediatrisk population: en lägre andel virologiskt svar (HBV-DNA < 50 IE/ml) observerades hos pediatriska patienter med baslinje-HBV-DNA ≥ 8.0 $\log_{10}$ IE/ml (se avsnitt 5.1). Entecavir ska endast ges till dessa patienter om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för barnet (såsom resistens). Eftersom några pediatriska patienter kräver långtids- eller livslång hantering av kronisk aktiv hepatit B, ska entecavirs påverkan på framtida behandlingsalternativ övervägas.

Levertransplanterade patienter: njurfunktionen bör noggrant utvärderas före och under entecavir-behandling hos levertransplanterade patienter, som samtidigt får ciklosporin eller takrolimus (se avsnitt 5.2).

Samtidig infektion med Hepatit C eller D: det finns inga data om effekten av entecavir hos patienter med samtidig infektion med hepatit C- eller D-virus.

Patienter med samtidig infektion med humant immunbristvirus (HIV)/HBV och som inte samtidigt får antiretroviral behandling: entecavir har inte utvärderats hos patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte samtidigt behandlades för HIV. Uppkomst av HIV-resistens har observerats när entecavir användes för att behandla kronisk hepatit B infektion hos patienter med HIV infektion, som inte fick antiretroviral behandling (HAART) (se avsnitt 5.1). Entecavirbehandling ska därför inte ges till patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte får HAART. Entecavir har inte studerats som en behandling av HIV infektion och rekommenderas inte för detta ändamål.

Patienter med samtidig HIV/HBV infektion som samtidigt får antiretroviral behandling: entecavir har studerats hos 68 vuxna med samtidig HIV/HBV infektion som samtidigt behandlades med en HAART regim innehållande lamivudin (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga om effekten av entecavir hos HBeAg-negativa patienter med samtidig HIV. Begränsade data föreligger på patienter med samtidig HIV som har lågt antal CD4-celler (< 200 celler/mm^3).

Allmänt: patienterna bör upplysas om att behandling med entecavir inte har visats minska risken för överföring av HBV och att lämpliga försiktighetsåtgärder fortfarande måste vidtas.

Laktos: detta läkemedel innehåller 120,5 mg laktos i varje 0,5 mg daglig dos eller 241 mg laktos i varje 1 mg daglig dos.
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, eller med glukos-galaktosmalabsorption. En laktosfri oral lösning av Baraclude finns tillgänglig för dessa individer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Då entecavir huvudsakligen utsöndras genom njurarna (se avsnitt 5.2), kan samtidig administrering av läkemedel som minskar njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion öka serumkoncentrationerna av något av läkemedlen. Förutom för lamivudin, adefovirdipivoxil och tenofovirdisoproxilfumarat har effekterna av samtidig administrering av entecavir med läkemedel, som utsöndras genom njurarna eller påverkar njurarna, ej utvärderats. Patienterna bör noga övervakas med avseende på biverkningar när entecavir administreras tillsammans med sådana läkemedel.

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan entecavir och adefovir eller tenofovir observerades.

Entecavir är varken substrat för, eller inducerare eller hämmare av cytokrom P450(CYP450)-enzymsystemet (se avsnitt 5.2). Därför är CYP450-medierade läkemedelsinteraktioner osannolika med entecavir.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast genomförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor: eftersom den eventuella risken för ett växande foster inte är känd, rekommenderas kvinnor i fertil ålder att använda en effektiv preventivmetod.

Graviditet: adekvata data från behandling av gravida kvinnor med entecavir saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Baraclude skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.Data saknas om effekten av entecavir på överföring av HBV från moder till det nyfödda barnet. Därför skall lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas för att förebygga neonatal överföring av HBV.

Amning: det är okänt om entecavir utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att entecavir utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Baraclude.

Fertilitet: inga tecken på nedsatt fertilitet uppvisades efter toxikologiska studier hos djur som administrerats entecavir (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Yrsel, trötthet och sömnighet är vanliga biverkningar som kan försämra förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattad säkerhetsprofil
I kliniska studier med patienter med kompenserad leversjukdom var de vanligaste biverkningarna, oavsett svårighetsgrad med möjlig relation till entecavir, huvudvärk (9%), trötthet (6%), yrsel (4%) och illamående (3%). Exacerbation av hepatit under och efter avslutad entecavirbehandling har också rapporterats (se avsnitt 4.4 samt *c. Beskrivning av utvalda biverkningar*).

b. Tabulerad lista med biverkningar
Bedömning av biverkningar baseras på biverkningar som rapporterats efter marknadsföringen samt fyra kliniska studier i vilka 1 720 patienter med kronisk hepatit B-infektion och kompenserad leversjukdom fick dubbelblindad behandling med entecavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i upp till 107 veckor (se avsnitt 5.1). Säkerhetsprofilerna, inklusive laboratorieavvikelser, i dessa studier var jämförbara för entecavir 0,5 mg dagligen (679 nukleosidnaiva HBeAg-positiva eller -negativa patienter behandlade under en medianduration av 53 veckor), entecavir 1 mg dagligen (183 lamivudinrefraktära patienter behandlade under en medianduration av 69 veckor), och lamivudin.

Biverkningar som betraktades som möjligen relaterade till behandling med entecavir listas enligt organsystem. Frekvensen definieras som mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet:	sällsynta: anafylaktoid reaktion.
Psykiska störningar:	vanliga: sömnlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet:	vanliga: huvudvärk, yrsel, somnolens.
Magtarmkanalen:	vanliga: kräkningar, diarré, illamående, dyspepsi.
Lever och gallvägar:	vanliga: ökning av transaminaser.
Hud och subkutan vävnad:	mindre vanliga: utslag, alopeci.
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället:	vanliga: trötthet.

Fall av laktacidos har rapporterats, ofta i samband med leverdekompensation, allvarliga medicinska tillstånd eller exponering av droger (se avsnitt 4.4).

Behandling under mer än 48 veckor: fortsatt behandling med entecavir under en medianduration av 96 veckor visade ej några nya säkerhetssignaler.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Avvikande laboratorievärden: I kliniska prövningar med nukleosidnaiva patienter hade 5% ALAT-ökningar > 3 gånger baseline och < 1% hade ALAT-ökningar > 2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin > 2 gånger övre normala gränsvärdet (ULN) och > 2 gånger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl förekom hos < 1% av patienterna, amylasnivåer > 3 gånger baseline hos 2%, lipasnivåer > 3 gånger baseline hos 11% och trombocyter < 50 000/ mm^3 hos < 1%.

I kliniska studier med lamivudinrefraktära patienter, hade 4% ALAT-ökningar > 3 gånger baseline och < 1% hade ALAT-ökningar > 2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin > 2 gånger ULN och > 2 gånger baseline. Amylasnivåer > 3 gånger baseline hos 2%, lipasnivåer > 3 gånger baseline hos 18% och trombocyter < 50 000/mm^3 hos < 1%.

<u>Exacerbationer under behandlingen:</u> i studier med nukleosidnaiva patienter förekom ALAT-ökningar > 10 gånger ULN och > 2 gånger baseline hos 2% av patienter behandlade med entecavir mot 4% hos patienter behandlade med lamivudin. I studier med lamivudinrefraktära patienter förekom ALAT-ökningar > 10 gånger ULN och > 2 gånger baseline hos 2% av patienter behandlade med entecavir mot 11% hos patienter behandlade med lamivudin. ALAT-ökningar hos entecavir behandlade patienter hade en mediantid till debut på 4 - 5 veckor och försvann vanligen under fortsatt behandling. I de flesta fall observerades en reduktion av virusmängden med $\geq 2 \log_{10}$/ml, vilket föregick eller förekom samtidigt med ALAT-ökningen. Periodisk kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandling.

<u>Exacerbationer efter avslutad behandling:</u> akuta exacerbationer av hepatit har rapporterats hos patienter som har avslutat antiviral hepatit B-terapi, inklusive terapi med entecavir (se avsnitt 4.4). I studier på nukleosidnaiva patienter fick 6% av entecavirbehandlade patienter och 10% av lamivudinbehandlade patienter ALAT-ökningar (> 10 gånger ULN och > 2 gånger referensvärdet [det lägsta av antingenbaseline eller sista “end of dosing”-mätningen]) vid uppföljning efter avslutad behandling. Hos entecavirbehandlade nukleosidnaiva patienter hade ALAT-ökningarna en mediantid till debut på 23 - 24 veckor och 86% (24/28) av ALAT-ökningarna förekom hos HBeAg-negativa patienter. I studier på lamivudinrefraktära patienter med bara ett begränsat antal uppföljda patienter hade 11% av entecavirbehandlade och inga lamivudinbehandlade patienter utvecklat ALAT-ökningar under uppföljningen efter avslutad behandling.

I de kliniska studierna avslutades behandlingen med entecavir om patienten uppnådde ett fördefinierat behandlingssvar. Om behandlingen avslutas utan hänsyn till behandlingsvar kan frekvensen av ALAT-ökningar bli högre.

d. Pediatrisk population

Säkerheten med entecavir hos pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder baseras på två kliniska studier med försökspersoner med kronisk HBV-infektion; en fas 2 farmakokinetisk studie (studie 028) och en fas 3-studie (studie 189). Dessa studier tillhandahåller erfarenhet från 195 HBeAg-positiva nukleosid-behandlingsnaiva försökspersoner behandlade med entecavir i en medianduration på 99 veckor. Biverkningarna som observerats hos pediatriska försökspersoner som fick behandling med entecavir motsvarade de som sågs i kliniska studier med entecavir hos vuxna (se a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen och avsnitt 5.1) med följande undantag för pediatriska patienter:

- mycket vanliga biverkningar: neutropeni.

e. Andra specialpopulationer

Erfarenheter från patienter med dekompenserad leversjukdom: säkerhetsprofilen för entecavir hos patienter med dekompenserad leversjukdom utvärderades i en randomiserad, öppen jämförande studie där patienterna behandlades med entecavir 1 mg/dag (n = 102) eller adefovir dipivoxil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). I förhållande till biverkningarna beskrivna i avsnitt *b. Tabulerad lista med biverkningar*, observerades ytterligare en biverkning [minskning av bikarbonat i blodet (2%)] hos entecavirbehandlade patienter fram till och med vecka 48. Den kumulativa andelen dödsfall under studien var 23% (23/102). Som förväntat i denna population var dödsorsaken generellt leverrelaterad. Den kumulativa andelen av hepatocellulärt karcinom (HCC) under studien var 12% (12/102). Allvarliga biverkningar var generellt leverrelaterade, med en kumulativ frekvens under studien på 69%. Patienter med hög CTP-score vid baseline hade högre risk att utveckla allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).

Avvikande laboratorievärden: fram till och med vecka 48 hade ingen av de entecavirbahandlade patienterna med dekompenserad leversjukdom förhöjda ALAT-nivåer med både > 10 gånger ULN och > 2 gånger baseline. 1% av patienterna hade förhöjda ALAT-nivåer > 2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin > 2 gånger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl förekom hos 30% av patienterna, lipasnivåer > 3 gånger baseline hos 10% och trombocyter < 50 000/mm^3 hos 20%.

Erfarenhet från patienter med samtidig HIV: säkerhetsprofilen för entecavir hos ett begränsat antal patienter med samtidig HIV/HVB på en HAART-regim (Highly active antiretroviral therapy) innehållande lamivudin var liknande den hos mono-infekterade HBV-patienter (se avsnitt 4.4).

Kön/ålder: det fanns ingen tydlig skillnad i säkerhetsprofilen för entecavir med avseende på kön (cirka 25% kvinnor i de kliniska studierna) eller ålder (cirka 5% av patienterna > 65 år).

Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Erfarenhet av överdosering med entecavir hos patienter är begränsad. Friska individer som fick upp till 20 mg/dag i upp till 14 dagar och engångsdoser på upp till 40 mg fick inga oväntade biverkningar. Om överdosering sker måste patienten övervakas med avseende på tecken på toxicicitet och ges understödjande standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosid- och nukloetidanaloger
ATC-kod: J05AF10

Verkningsmekanism: entecavir, en guanosin-nukleosidanalog med aktivitet mot HBV polymeras, fosforyleras effektivt till den aktiva trifosfatformen (TF), som har en intracellulär halveringstid på 15 timmar. Genom att konkurrera med det naturliga substratet deoxiguanosin-TF hämmar entecavir -TF funktionellt de 3 aktiviteterna hos det virala polymeraset: (1) priming av HBV-polymeraset, (2) omvänd transkription av den negativa DNA-strängen från pregenomiskt messenger RNA och (3) syntes av den positiva HBV-DNA-strängen. K_i för HBV-DNA-polymeras är 0,0012 μM för entecavir. Entecavir -TF är en svag hämmare av cellulärt DNA-polymeras α, β och δ med en K_i på 18 till 40 μM. Dessutom har höga exponeringar för entecavir inga negativa effekter på γ-polymeras eller syntes av mitokondrie-DNA i HepG2-celler (K_i > 160 μM).

Antiviral aktivitet: entecavir hämmade HBV-DNA-syntes (50% reduktion, EC_{50}) vid en koncentration på 0,004 μM hos humana HepG2-celler transfekterade med vildtyp-HBV. Medianvärdet av EC_{50} för entecavir mot LVDr-HBV (rtL180M och rtM204V) var 0,026 μM (intervall 0,010 - 0,059 μM). Rekombinanta virus som kodar för adefovirresistenta substitutioner vid antingen rtN236T eller rtA181V förblev fullt känsliga för entecavir.

En analys av entecavirs hämmande aktivitet mot en rad HIV-1 isolat från laboratorium och klinik, gav EC_{50} värden från 0,026 till > 10 μM vid användning av olika celler och testmetoder; de lägre EC_{50} värdena observerades då lägre virushalter användes vid testet. Entecavir selekterar fram M184I substitution i mikromolära koncentrationer i cellkultur, vilket bekräftar hämmande aktivitet vid höga entecavirkoncentrationer. HIV-varianter innehållande M184V-substitution visade minskad känslighet för entecavir (se avsnitt 4.4).

I kombinationstester med HBV i cellkultur, var varken abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin antagonister till anti-HBV-effekten av entecavir över ett brett område av koncentrationer. I antivirala HIV-tester var mikromolära koncentrationer av entecavir ej någon antagonist till anti-HIV-aktiviteten i cellkultur för dessa sex NRTI eller emtricitabin.

Resistens i cellodling: i jämförelse med vildtyp-HBV, uppvisade LVDr-virus som innehöll rtM204V- och rtL180M-substitutioner i omvänt transkriptas en 8-faldigt minskad känslighet för entecavir. Ytterligare tillägg av ETVr-aminosyreförändringar vid rtT184, rtS202 eller rtM250 minskade känsligheten för entecavir i cellodlingar. Substitutioner som iakttogs i kliniska isolat (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; och/eller rtM250I, L eller V) minskade ytterligare känsligheten för entecavir 16- till 741-faldigt i jämförelse med vildtyp-virus. Lamivudinresistenta stammar innehållande rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyrasubstitution rtA181C gav 16-122-faldig reduktion i entecavirfenotypisk känslighet. Enbart ETVr-substitutionerna vid positionerna rtT184, rtS202 och rtM250 har var för sig endast en måttlig effekt på entecavirkänslighet, och har inte iakttagits i frånvaro av LVDr-substitutioner i mer än 1000 patientprov som har sekvensbestämts. Resistens förmedlas genom minskad bindning av hämmaren till förändrat HBV omvänt transkriptas och resistent HBV uppvisar en minskad replikationsförmåga i cellodlingar.

Klinisk erfarenhet: demonstrationen av fördelarna med entecavir baseras på histologiska, virologiska, biokemiska och serologiska svar efter 48 veckors behandling i kontrollerade kliniska studier inkluderade 1 633 vuxna patienter med kronisk hepatit B-infektion, tecken på virusreplikation och kompenserad leversjukdom. Säkerheten och effekten av entecavir utvärderades också i en kontrollerad klinisk studie med 191 HBV-infekterade patienter med dekompenserad leversjukdom samt i en klinisk studie med 68 patienter med samtidig HBV och HIV-infektion.

I studier på patienter med kompenserad leversjukdom definierades histologisk förbättring som en reduktion med ≥ 2 poäng från baseline i Knodells nekroinflammationsskala utan försämring i Knodells fibrosskala. Terapisvaren hos patienter med ett ingångsvärde på 4 (cirrhos) i Knodells fibrosskala var generellt jämförbara med terapisvaren hos patienter som hade kompenserad leversjukdom. Höga baseline i Knodells nekroinflammationsskala (> 10) associerades med större histologisk förbättring hos nukleosidnaiva patienter. ALAT nivåer ≥ 2 gånger ULN och HBV DNA ≤ 9,0 $\log_{10}$ kopior/ml vid behandlingsstart var båda associerade med högre virologiskt svar (vecka 48 HBV DNA < 400 kopior/ml) hos nukelosidnaiva HBeAg-positiva patienter. Oavsett utgångsvärden vid behandlingsstart visade majoriteten av patienterna histologiskt och virologiskt behandlingssvar.

Erfarenhet från nukleosidnaiva patienter med kompenserad leversjukdom:
Resultat uppnådda efter 48 veckors behandling i randomiserade dubbelblinda studier som jämförde entecavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg positiva (022) och HBeAg negativa (027) patienter presenteras i tabellen.

	Nukleosidnaiva			
	HBeAg-positiva (studie 022)		HBeAg-negativa (studie 027)	
	ETV 0,5 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen	ETV 0,5 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologisk förbättring[b]	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrosscore förbättring	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrosscore försämring	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Reduktion av virusmängd ($\log_{10}$ kopior/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA ej påvisbar (< 300 kopior/ml vid PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
ALAT normalisering (≤ 1 gånger ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg Serokonversion	21%	18%		

*p-värde vs lamivudin < 0,05
[a] patienter med evaluerbar ingångs-histologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng)
[b] en primär endpoint
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/ml)

Erfarenhet från lamivudinrefraktära patienter med kompenserad leversjukdom:
I en randomiserad dubbelblind studie på HBeAg-positiva lamivudinrefraktära patienter (026), där 85% av patienterna uppvisade LVDr-mutationer vid ingång i studien, ställdes patienter som fick lamivudin vid studiens början antingen på entecavir 1 mg en gång dagligen, utan varken “washout”- eller överlappningsperiod (n = 141), eller fortsatte med lamivudin 100 mg en gång dagligen (n = 145). Resultaten efter 48 veckors behandling presenteras i tabellen.

	Lamivudinrefraktära	
	HBeAg-positiva (studie 026)	
	ETV 1,0 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen
n	124[a]	116[a]
Histologisk förbättring[b]	55%*	28%
Ishak fibrosscore förbättring	34%*	16%
Ishak fibrosscore försämring	11%	26%
n	141	145
Reduktion av virusmängd (log_{10} kopior/ml)[c]	-5,11*	-0,48
HBV-DNA ej påvisbar (< 300 kopior/ml vid PCR)[c]	19%*	1%
ALAT normalisering (≤ 1 gånger ULN)	61%*	15%
HBeAg Serokonversion	8%	3%

*p-värde vs lamivudin < 0,05
[a] patienter med evaluerbar ingångs-histologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng)
[b] en primär endpoint
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/ml)

Resultat efter mer än 48 veckors behandling:
Behandlingen avslutades när fördefinierade svarskriterier uppnåddes antingen vid 48 veckor eller under andra behandlingsåret. Svarskriterier var reduktion av HBV (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml av bDNA) och förlust av HBeAg (hos HBeAg-positiva patienter eller ALAT < 1,25 gånger ULN hos HBeAg-negativa patienter). Patienter som uppvisade terapisvar följdes i ytterligare 24 veckor utan behandling. Patienter som uppnådde virologiska, men ej serologiska eller biokemiska, svarskriterier fortsatte på blindad behandling. Patienter som ej svarade virologiskt erbjöds alternativ terapi.

Nukleosidnaiva:
HBeAg-positiva (studie 022): behandling med entecavir i upp till 96 veckor (n = 354) resulterade i en kumulativ svarsfrekvens på 80% för HBV-DNA < 300 kopior/ml med PCR, 87% för normalisering av ALAT, 31% för HBeAg serokonversion och 2% för HBsAg serokonversion (5% för HBsAg-förlust). För lamivudin (n = 355) var de kumulativa svarsfrekvenserna 39% för HBV-DNA < 300 kopior/ml, 79% för normalisering av ALAT, 26% för HBeAg serokonversion och 2% för HBsAg serokonversion (3% för HBsAg-förlust).
Vid behandlingens avslutande efter mer än 52 veckor (medianduration 96 veckor) hade 81% av 243 entecavir behandlade och 39% av 164 lamivudinbehandlade patienter, HBV-DNA < 300 kopior/ml medan ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) observerades hos 79% av entecavir behandlade och 68% lamivudinbehandlade patienter.

HBeAg-negativa (studie 027): behandling med entecavir i upp till 96 veckor (n = 325) resulterade i kumulativa svarsfrekvenser på 94% för HBV-DNA < 300 kopior/ml med PCR och 89% för normalisering av ALAT jämfört med 77% för HBV-DNA < 300 kopior/ml och 84% för normalisering av ALAT hos lamivudinbehandlade patienter (n = 313).
Av 26 entecavir behandlade och 28 lamivudinbehandlade patienter som fortsatte behandlingen under mer än 56 veckor (medianduration 96 veckor) hade 96% respektive 64% HBV-DNA < 300 kopior/ml och 27% respektive 21% ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) vid behandlingens slut.

Hos patienter som uppnådde protokolldefinierade svarskriterier kvarstod behandlingssvaret vid uppföljningen 24 veckor efter avslutad behandling hos 75% (83/111) av patienter som svarade på entecavir jämfört med 31% (68/93) av patienter som svarade på lamivudin i studie 022 och hos 46% (131/286) av patienter som svarade på entecavir jämfört med 31% (79/253) av patienter som svarade på lamivudin i studie 027. Vid uppföljning 48 veckor efter avslutad behandling hade en betydande andel av HBeAg negativa patienter förlorat sitt behandlingssvar.

Leverbiopsiresultat: 57 patienter från registreringsstudierna 022 (HBeAg-positiva) och 027 (HBeAg-negativa) på nukleosidnaiva patienter, ingick i en långsiktig rollover-studie och utvärderades för långsiktigt leverhistologiskt behandlingssvar. Entecavirdoseringen var 0.5 mg dagligen i registreringsstudierna (medelexponering 85 veckor) och 1 mg dagligen i rollover-studien (medelexponering 177 veckor), och 51 patienter i rollover-studien fick initialt även lamivudin (medianbehandlingstid 29 veckor). I denna patientgrupp hade 55/57 (96%) en histologisk förbättring såsom tidigare definierats (se ovan), och 50/57 (88%) hade en minskning ≥ 1 poäng av Ishak fibrosscore. För patienter med ett Ishak fibrosscore ingångsvärde på ≥ 2, hade 58% (25/43) en minskning med ≥ 2 poäng. Alla patienter (10/10) med avancerad fibros eller cirrhos vid start (Ishak fibrosscore 4, 5 eller 6) hade en minskning med ≥ 1 poäng (medianminskning från behandlingsstart var 1,5 poäng). Vid tidpunkten för långtidsbiopsin hade alla patienter HBV DNA < 300 kopior/ml och 49/57 (86%) hade serum ALAT ≤ 1 gånger ULN. Alla 57 patienter förblev HBsAg-positiva.

Lamivudinrefraktära:
HBeAg-positiva (studie 026): behandling med entecavir i upp till 96 veckor (n = 141) resulterade i en kumulativ svarsfrekvens på 30% för HBV-DNA < 300 kopior/ml med PCR och 85% för normalisering av ALAT och 17% för HBeAg serokonversion.
Av de 77 patienter som fortsatte behandlingen längre än 52 veckor (medianduration 96 veckor), hade 40% HBV-DNA < 300 kopior/ml och 81% ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) vid behandlingens slut.

Ålder/Kön:
Det fanns ingen tydlig skillnad i effekt för entecavir baserat på kön (cirka 25% kvinnor i de kliniska studierna) eller ålder (cirka 5% patienter > 65 år).

Långsiktig uppföljningsstudie
Studie 080 var en randomiserad, observerande öppen fas 4-studie för att bedöma långsiktiga risker med entecavirbehandling (ETV, n = 6216) eller annan standardbehandling, HBV-nukleosid (syra) (icke-ETV), (n = 6162) i upp till 10 år hos personer med kronisk HBV-infektion. De huvudsakliga kliniska utfallshändelserna utvärderade i studien var övergripande maligna neoplasmer (sammansatta händelser av HCC och icke-HCC maligna neoplasmer), leverrelaterad progredierande HBV, icke-HCC-maligna neoplasmer, HCC och dödsfall, inklusive leverrelaterade dödsfall. I denna studie var ETV inte förknippat med en ökad risk för maligna neoplasmer i jämförelse med användning av icke-ETV, vilket utvärderades av antingen den sammansatta endpointen för övergripande maligna neoplasmer (ETV n = 331, icke-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]), eller den individuella endpointen för icke-HCC malignt neoplasm (ETV n = 95, icke-ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). De rapporterade händelserna för leverrelaterad progredierande HBV och HCC var jämförbara i både ETV och icke-ETV-grupperna. Den vanligaste rapporterade maligniteten i både ETV- och icke-ETV-grupperna var HCC följt av gastrointestinala maligniteter.

<u>*Specialpopulationer*</u>
Patienter med dekompenserad leversjukdom: i studie 048 fick 191 patienter med HBeAg-positiv eller negativ kronisk HBV-infektion och tecken på hepatisk dekompensation, definierad som CTP-score ≥ 7, entecavir 1 mg en gång dagligen eller adefovir dipivoxil 10 mg en gång dagligen. Patienterna var antingen HBV-behandlingsnaiva eller hade fått tidigare behandling (dock ej behandling med entecavir, adefovir dipivoxil eller tenofovir disoproxilfumarat). Vid baseline hade patienterna ett CTP-score medelvärde på 8,59 och 26% av patienterna klassificerades som CTP klass C. Medelutgångsvärdet för *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) score var 16,23. Medelvärdet för HBV DNA mätt med PCR i serum var 7,83 $\log_{10}$ kopior/ml och medelvärdet av ALAT i serum var 100 U/l. Vid baseline var 54% av patienterna HBeAg-positiva och 35% av patienterna hade LVDr-substitutioner. Entecavir överträffade adefovir dipivoxil i den primära effektparametern medelförändring från baseline av HBV DNA, mätt med PCR i serum vecka 24. Resultat från utvalda studie-endpoints vid vecka 24 och 48 redovisas i tabellen nedan.

	Vecka 24		Vecka 48	
	ETV 1 mg en gång dagligen	Adefovir Dipivoxil 10 mg en gång dagligen	ETV 1 mg en gång dagligen	Adefovir Dipivoxil 10 mg en gång dagligen
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Andel ej påvisbar (<300 kopior/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Medelförändring från baseline (log_{10} kopior/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil eller förbättrad CTP-score[b,d]	66%	71%	61%	67%
MELD-score Medelförändring från baseline[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg förlust [b]	1%	0	5%	0
Normalisering av: [f]				
ALAT (≤1 gånger ULN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 gånger LLN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 gånger ULN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombintid (≤1 gånger ULN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

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

[b] NC=F (noncompleter=failure), betyder att behandlingsavbrott före analysveckan, inklusive anledningar så som dödsfall, avsaknad av effekt, biverkningar, icke-följsamhet/avsaknad av uppföljning, räknas som misslyckande (t.ex. HBV DNA ≥ 300 kopior/ml)

[c] NC=M (noncompleter=missing)

[d] Definieras som minskning eller ingen förändring av CTP-score från baseline.

[e] Medelvärdet av MELD-score vid baseline var 17,1 för ETV och 15,3 för adefovir dipivoxil.

[f] Nämnaren är patienter med onormala värden vid baseline.

* $p<0,05$

ULN= övre normala gränsvärdet, LLN=nedre normala gränsvärdet.

Tid till debut av HCC eller dödsfall (vilket som än inträffar först) var jämförbar mellan de två behandlingsgrupperna. Andelen kumulativa dödsfall under studien var 23% (23/102) och 33% (29/89) för patienter som behandlades med entecavir respektive adefovir dipivoxil. Den kumulativa andelen HCC under studien var 12% (12/102) för entecavir och 20% (18/89) för adefovir dipivoxil. För patienter med LVDr substitutioner vid baseline var den procentuella andelen patienter med HBV DNA <300 kopior/ml 44% för entecavir och 20% för adefovir vid vecka 24 och 50% för entecavir och 17% för adefovir vid vecka 48.

Patienter med samtidig HIV/HBV-infektion som samtidigt behandlas med HAART: Studie 038 inkluderade 67 HBeAg positiva patienter och 1 HBeAg negativ patient med samtidig HIV-infektion. Patienterna hade en stabil kontrollerad HIV-infektion (HIV-RNA < 400 kopior/ml) med återfall i HBV-viremi på en HAART-regim som innehöll lamivudin. HAART-regimerna innehöll inte emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat. Vid start hade entecavirbehandlade patienter en medianduration av tidigare lamivudinbehandling på 4,8 år och ett medianvärde för antalet CD4-celler på 494 celler/mm^3 (endast 5 patienter med CD4 antal < 200 celler/mm^3). Patienterna fortsatte sin lamuvidin-regim och fick tillägg av antingen entecavir 1 mg en gång dagligen (n = 51) eller placebo (n = 17) under 24 veckor följt av ytterligare 24 veckor när alla fick entecavir. Vid 24 veckor var minskningen i virusmängd signifikant större med entecavir (-3,65 jämfört med en ökning av 0,11 log_{10} kopior/ml). För patienter som ursprungligen fick entecavirbehandling, var minskningen i

HBV-DNA vid 48 veckor -4,20 log_{10} kopior/ml, ALAT-normalisering hade skett hos 37% av patienter med förhöjda ALAT vid baseline och ingen av patienterna uppnådde HBeAg serokonversion.

Patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte samtidigt behandlas med HAART: entecavir har inte utvärderats hos patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte samtidigt behandlades för HIV. Minskning i HIV RNA har rapporterats hos patienter med samtidig HIV/HBV infektion som behandlades med entecavir monoterapi utan HAART. I vissa fall har selektion av HIV variant M184V observerats, vilket har konsekvenser för valet av HAART-regimer som patienten kan behandlas med i framtiden. Entecavir skall därför inte användas till denna patientpopulation på grund av risken för att utveckla HIV resistens (se avsnitt 4.4).

Levertransplanterade patienter: säkerhet och effekt av entecavir 1 mg en gång dagligen bedömdes i en enarmad studie på 65 patienter som genomgick levertransplantation för komplikationer av kronisk HBV-infektion, och som hade HBV-DNA < 172 IU/ml (cirka 1000 kopior/ml) vid transplantationstillfället. Studiepopulationen bestod av 82 % män, 39 % kaukasier och 37 % asiater, med en medelålder på 49 år. 89 % av patienterna hade HBeAg-negativ sjukdom vid transplantationstillfället. Av de 61 patienter som kunde utvärderas för effektivitet (behandlades med entecavir i minst 1 månad), mottog 60 patienter även hepatit B-immunoglobulin (HBIg) som en del av den profylaktiska behandlingsregimen efter transplantationen. Av dessa 60 patienter, mottog 49 HBIg-behandling i mer än 6 månader. Vid vecka 72 efter transplantationen, hade ingen av de 55 studerade patienterna drabbats av virologiskt återfall av HBV [definierat som HBV-DNA ≥ 50 IU/ml (cirka 300 kopior/ml)] och inget virologiskt återfall rapporterades vid tid för censring hos de övriga 6 patienterna. Samtliga 61 patienter hade HBsAG-förlust efter transplantationen och 2 av dessa blev senare HBsAG-positiva trots upprätthållande av odetekterbara nivåer av HBV-DNA (< 6 IU/ml). I studien var frekvenser och typer av biverkningar i enlighet med vad som förväntas av patienter som har genomgått en levertransplantation och den kända säkerhetsprofilen av entecavir.

Pediatrisk population: Studie 189 är en studie av effekten och säkerheten med entecavir bland 180 nukleosid-behandlingsnaiva barn och ungdomar från 2 till < 18 års ålder med HBeAg-positiv kronisk hepatit B-infektion, kompenserad leversjukdom, och eleverad ALAT. Patienterna randomiserades (2:1) till att få blindad behandling med antingen entecavir 0,015 mg/kg upp till 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen baserades på åldersgrupp (2 till 6 år; > 6 till 12 år; och > 12 till < 18 år). Baslinje-demografier och HBV-sjukdomskarakteristika var jämförbara mellan de 2 behandlingsarmarna och mellan åldersgrupperna. Vid studiestart var medelvärdet påHBV-DNA 8,1 log_{10} IE/ml och medelvärdet på ALAT var103 E/l inom studiepopulationen. Resultaten för de primära effektmåtten vid vecka 48 och vecka 96 presenteras i tabellen nedan.

	Entecavir		**Placebo***
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/ml and HBeAg serokonversion[a]	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]	49,2%	64,2%	3,3.%
HBeAg serokonversion[a]	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normalisering[a]	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]			
Baslinje-HBV DNA < 8 log_{10} IE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Baslinje-HBV DNA ≥ 8 log_{10} IE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a] NC=F (noncompleter=failure)
* Patienter som randomiserats till placebo och som inte har HBe- serokonversion vid vecka 48 flyttades över till oblindat entecavir i andra året av studien; därför är randomiserade jämförelsedata endast tillgängliga till och med vecka 48.

Den pediatriska resistensbedömningen grundar sig på data från nukleosid-behandlingsnaiva pediatriska patienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infektion i två kliniska prövningar (028 och 189). De två studierna ger resistensdata hos 183 patienter som behandlats och övervakats under år 1

och 180 patienter som behandlats och övervakats under år 2. Genotypiska utvärderingar utfördes för alla patienter med tillgängliga prover som hade virologiskt genombrott under vecka 96 eller HBV-DNA ≥ 50 IE/ml vid vecka 48 eller vecka 96. Under år 2 upptäcktes genotypisk resistens mot ETV hos 2 patienter (1,1% kumulativ sannolikhet för resistens genom år 2).

Klinisk resistens hos vuxna: patienter i kliniska prövningar som behandlades initialt med entecavir 0,5 mg (nukleosidnaiva) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktära) och med PCR HBV DNA mätning under pågående behandling vid eller efter vecka 24 undersöktes för resistens.
I de nukleosidnaiva studierna till och med vecka 240 iakttogs genotypiska data som talar för ETVr-substitutioner vid rtT184, rtS202, eller rtM250 hos tre patienter som behandlades med entecavir. Två av dessa patienter upplevde virologisk manifestering (se tabell). Dessa substitutioner observerades endast i närvaro av LVDr substitutioner (rtM204V och rtL180M).

Utveckling av genotypisk entecavirresistens till och med År 5, nukleosidnaiva studier					
	År 1	År 2	År 3[a]	År 4[a]	År 5[a]
Patienter som behandlats och undersökts för resistens[b]	663	278	149	121	108
Patienter under specificerat år med:					
utveckling av genotypisk ETVr[c]	1	1	1	0	0
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering[d]	1	0	1	0	0
Kumulativ sannolikhet för:					
- utveckling av genotypisk ETVr[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering [d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Resultaten avspeglar bruket av en dos entecavir 1 mg för 147 av 149 patienter under År 3 och hos samtliga patienter under År 4 och 5 en kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (därefter långtidsbehandling med entecavir) under en mediantid på 20 veckor för 130 av 149 patienter under År 3 och under 1 vecka för 1 av 121 patienter under År 4 i en förlängningsstudie.
[b] Inkluderar patienter med minst en HBV DNA-mätning med PCR under pågående behandling vid eller efter vecka 24 till och med vecka 58 (År 1), efter vecka 58 till och med vecka 102 (År 2), efter vecka 102 till och med vecka 156 (år 3), efter vecka 156 till och med vecka 204 (År 4) eller efter vecka 204 till och med vecka 252 (År 5).
[c] Patienter har även LVDr substitutioner.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ ökning över minimivärdet i HBV DNA mätt med PCR, bekräftad med successiva mätningar eller vid slutet av det utvalda tidsintervallet.

ETVr-substitutioner (utöver LVDr-substitutioner rtM204V/I ± rtL180M) observerades vid utgången i isolat från 10/187 (5%) lamivudinrefraktära patienter som behandlades med entecavir och undersöktes för resistens. Detta tyder på att föregående lamivudinbehandling kan selektera dessa resistenssubstitutioner och att de kan förekomma med låg frekvens före entecavirbehandling. Fram till och med vecka 240, utvecklade 3 av 10 patienter virologisk manifestering (≥ 1 $\log_{10}$ ökning över minimivärdet). Utvecklingen av entecavirresistens i lamivudinrefraktära studier till och med vecka 240 sammanfattas i tabellen.

Genotypisk entecavirresistens till och med År 5, lamivudinrefraktära studier					
	År 1	År 2	År 3 [a]	År 4 [a]	År 5 [a]
Patienter som behandlats och undersökts för resistens[b]	187	146	80	52	33
Patienter under specificerat år med :					
- utveckling av genotypisk ETVr[c]	11	12	16	6	2
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering [d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Kumulativ sannolikhet för:					
- utveckling av genotypisk ETVr[c]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering [d]	1,1%[e]	10,7% [e]	27% [e]	41,3% [e]	43,6% [e]

[a] Resultaten avspeglar bruket av kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (därefter långtidsbehandling med entecavir) under en mediantid på 13 veckor för 48 av 80 patienter under År 3, under en mediantid på 38 veckor för 10 av 52 patienter under År 4 och under 16 veckor för 1 av 33 patienter under År 5 i en förlängningsstudie.
[b] Inkluderar patienter med minst en HBV DNA-mätning med PCR under pågående behandling vid eller efter vecka 24 till och med vecka 58 (År 1), efter vecka 58 till och med vecka 102 (år 2), eller efter vecka 102 till och med vecka 156 (år 3), efter vecka 156 till och med vecka 204 (år 4), eller efter vecka 204 till och med vecka 252 (år 5).
[c] Patienter har även LVDr substitutioner.
[d] $\geq 1 \log_{10}$ ökning över minimivärdet i HBV DNA mätt med PCR, bekräftad med successiva mätningar eller vid slutet av det utvalda tidsintervallet.
[e] ETVr som förekommer vilket år som helst; virologisk manifestering under specificerat år.

Bland lamivudinrefraktära patienter med baseline på HBV DNA $<10^7 \log_{10}$ kopior/ml, uppnådde 64% (9/14) HBV DNA <300 kopior/ml vid vecka 48. Dessa 14 patienter hade en lägre frekvens av genotypisk entecavirresistens (kumulativ sannolikhet 18,8% till och med 5 års uppföljning) än hos den totala studiepopulationen (se tabell). Dessutom hade lamivudinrefraktära patienter som uppnådde HBV DNA $<10^4 \log_{10}$ kopior /ml med PCR vid vecka 24 en lägre frekvens av resistens än hos de som inte gjorde det (5års kumulativ sannolikhet 17,6% [n=50] jämfört med 60,5% [n=135]).

Integrerad analys av fas 2 och 3 kliniska studier: I en integrerad analys, efter godkännande för försäljning, av entecavirresistensdata från 17 fas 2 och 3 kliniska studier, upptäcktes en framträdande entecavirresistensassocierad substitution rtA181C hos 5 av 1461 patienter under behandling med entecavir. Denna substitution upptäcktes endast i närvaro av lamivudinresistensassocierade substitutioner rtL180M plus rtM204V.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: entecavir absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer förekommande mellan 0,5 - 1,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten har ej bestämts. Baserat på utsöndring i urinen av oförändrad substans har biotillgängligheten uppskattats till minst 70%. Det föreligger dos-proportionella ökningar i C_{max} - och AUC-värden efter multipla doser varierande från 0,1 - 1 mg. Steady-state uppnås mellan 6 - 10 dagar efter dosering en gång dagligen med cirka 2-faldig ackumulering. C_{max} och C_{min} vid steady-state är 4,2 respektive 0,3 ng/ml vid en dos av 0,5 mg, och 8,2 respektive 0,5 ng/ml vid 1 mg. Tabletten och den orala lösningen var bioekvivalenta hos friska individer; därför är båda beredningsformerna utbytbara mot varandra.

Administrering av 0,5 mg entecavir tillsammans med en fettrik måltid (945 kcal, 54 g fett) eller en lätt måltid (379 kcal, 8,2 g fett) orsakade minimal fördröjning av absorptionen. (1 - 1,5 timmar efter föda jämfört med 0,75 timmar fastande), en minskning i C_{max} med 44 - 46%, och en minskning av AUC med 18 - 20%. De lägre C_{max} - och AUC-värdena vid intag tillsammans med föda anses inte ha klinisk betydelse hos nukleosidnaiva patienter, men skulle kunna påverka effekten hos lamivudinrefraktära patienter (se avsnitt 4.2).

Distribution: den uppskattade distributionsvolymen för entecavir överskrider den totala volymen kroppsvätska. Proteinbindningen till humana serumproteiner *in vitro* är cirka 13%.

Biotransformation: entecavir är varken substrat för, eller inducerare eller hämmare av CYP450-enzymsystemet. Efter administrering av ^{14}C-entecavir observerades inga oxidativa- eller acetylerade metaboliter och minimala mängder av fas-2-metaboliter, glukuronider och sulfatkonjugat.

Elimination: entecavir elimineras huvudsakligen genom njurarna och 75% av dosen återfinns som oförändrad substans i urinen vid steady-state. Renala clearance är oberoende av dos och varierar mellan 360 - 471 ml/min vilket antyder att entecavir undergår både glomerulär filtrering och tubulär sekretion. Sedan maximala nivåer uppnåtts, minskar plasmakoncentrationerna av entecavir bi-exponentiellt, med en terminal halveringstid på cirka 128 - 149 timmar. Observerat ackumulationsindex är cirka 2 gånger med dosering en gång dagligen vilket antyder en effektiv halveringstid för ackumulering på omkring 24 timmar.

Nedsatt leverfunktion: farmakokinetiska parametrar hos patienter med moderat- eller allvarlig nedsättning av leverfunktionen var liknande dem hos patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion: clearance av entecavir minskar med minskande kreatininclearance. En 4-timmarsperiod med hemodialys avlägsnade cirka 13% av dosen och 0,3% avlägsnades genom CAPD. Farmakokinetiken av entecavir efter en engångsdos av 1 mg hos patienter (utan kronisk hepatit B-infektion) visas i tabellen nedan.

	Ingångsvärde för kreatininclearance (ml/min)					
	Ej nedsatt > 80	**Mild** > 50; ≤ 80	**Måttlig** 30-50	**Svår** 20-< 30	**Svår hanterad med hemodialys**	**Svår hanterad med CAPD**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Efter levertransplantation: exponering för entecavir hos HBV-infekterade, levertransplanterade patienter på en stabil dos av ciklosporin A eller tacrolimus (n = 9) var cirka 2 gånger exponeringen hos friska individer med normal njurfunktion. Förbättrad njurfunktion bidrog till ökningen av exponeringen för entecavir hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Kön: AUC var 14% högre hos kvinnor än hos män på grund av skillnader i njurfunktion och vikt. Efter justering för skillnader i kreatininclearance och kroppsvikt var det ingen skillnad i exponering mellan manliga och kvinnliga individer.

Äldre: effekten av ålder på farmakokinetiken av entecavir utvärderades genom att jämföra äldre individer i åldrarna 65 - 83 år (medelålder för kvinnor 69 år, män 74 år) med unga individer i åldrarna 20 - 40 år (medelålder kvinnor 29 år, män 25 år). AUC var 29% högre hos äldre än hos unga, huvudsakligen beroende på skillnader i njurfunktion och kroppsvikt. Efter justering för skillnader i

kreatininclearance och kroppsvikt hade äldre en 12,5% högre AUC än unga. I en populations-farmakokinetisk analys avseende patienter i åldrarna 16 - 75 år identifierades inte ålder som en faktor som signifikant påverkar farmakokinetiken av entecavir.

Ras: I en populationsfarmakokinetisk analys identifierades inte ras som en faktor som signifikant påverkar farmakokinetiken av entecavir. Slutsatser kunde dock endast dras för de kaukasiska och asiatiska grupperna eftersom det var för få individer i de andra kategorierna.

Pediatrisk population: Entecavirs farmakokinetik vid steady-state utvärderades (studie 028) hos 24 nukleosidnaiva HBeAg-positiva pediatriska försökspersoner i åldrarna 2 till < 18 år, med kompenserad leversjukdom. Exponeringen för entecavir bland nukleosidnaiva försökspersoner som fick entecavirdoser på 0,015 mg/kg upp till högst 0,5 mg, en gång dagligen, motsvarade exponeringen som uppnåddes hos vuxna som fick doser på 0,5 mg en gång dagligen. Cmax, AUC(0-24) och Cmin för dessa försökspersoner var respektive 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml och 0,28 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepade doser på hund, sågs reversibel perivaskulär inflammation i centrala nervsystemet för vilken icke-effekt-doser motsvarade exponeringar för 19 och 10 gånger de hos människa (vid 0,5 mg respektive 1 mg). Dessa fynd observerades inte i toxicitetsstudier på andra arter, inklusive apa, med upprepade doser av entecavir dagligen under 1 år i exponeringar på ≥ 100 gånger de hos människa.

I reproduktions-toxikologiska studier där djur administrerats entecavir i upp till 4 veckor, sågs inget tecken på nedsatt fertilitet hos han- eller honråtta vid höga exponeringar. Testikelförändringar (degeneration av sädesledare) noterades i toxicitetsstudier med upprepade doser på gnagare och hund vid exponeringar ≥ 26 gånger de hos människa. Inga testikulära förändringar sågs i en 1 års studie på apa.

Icke-effekt-nivå (NOEL) för embryotoxicitet eller modertoxocitet hos dräktig råtta och kanin som administrerats entecavir motsvarade exponering ≥ 21 gånger de hos människa. Hos råtta observerades modertoxicitet, embryofetal toxicitet (resorptioner), lägre fetal kroppsvikt, missbildning av svans och kota, minskad förbening (kota, revben och falang), samt extra lumbalkotor och revben vid höga exponeringar. Hos kanin observerades embryo-fetal toxicitet (resorptioner), minskad förbening (hyoid) och en ökad förekomst av ett 13:e revben vid höga exponeringar. I en peri-postnatal studie på råtta observerades inga oönskade effekter på avkomma. I en separat studie där entecavir 10 mg/kg administrerades till dräktiga, digivande råttor visades både fetal exponering för entecavir och utsöndring av entecavir i mjölk. Hos juvenila råttor som administrerades entecavir från dag 4 till 80 efter födseln, noterades en måttligt reducerad akustisk reaktion på plötsliga ljud under återhämtningsfasen (dag 110 till 114 efter födseln) men inte under doseringsperioden, vid AUC-värden ≥ 92 gånger de humana, vid dosering 0,5 mg eller motsvarande pediatrisk dos. Med tanke på exponeringsmariginalen anses detta fynd sannolikt inte ha någon klinisk betydelse.

Inga tecken på genotoxicitet sågs i Ames mikrobiella mutationstest, i ett genmutationstest på däggdjursceller, eller i ett transformationstest med embryoceller från syrisk hamster. En mikrokärnstudie och en DNA-reparationsstudie på råtta var också negativa. Entecavir hade klastogen effekt på humana lymfocytkulturer vid koncentrationer avsevärt högre än de som erhålles kliniskt.

Två års cancerstudier: i mus observerades ökningar i förekomsten av lungtumörer i handjur vid exponeringar ≥ 4 och ≥ 2 gånger de hos människa vid 0,5 mg respektive 1 mg. Tumörutveckling föregicks av pneumocyt-proliferation i lunga vilket ej sågs hos råtta, hund eller apa, vilket tyder på att en nyckelhändelse i utveckling av lungtumör observerad hos mus sannolikt var artspecifik. Ökad förekomst av andra tumörer inklusive hjärngliom hos han- och honråttor, leverkarcinom hos hanmöss, godartade kärltumörer hos honmöss och leveradenom samt leverkarcinom hos honråtta sågs endast vid höga livstidsexponeringar. Icke-effekt-nivån kunde dock inte fastställas med noggrannhet. Fyndens relevans för människa är okänd. För klinisk data, se avsnitt 5.1.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter
Tablettkärna:
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon

Tabletthölje:
Titandioxid
Hypromellos
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E433)

Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter
Tablettkärna:
Krospovidon
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon

Tabletthölje:
Titandioxid
Hypromellos
Makrogol 400
Röd järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tryckförpackningar:
Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen.

Burkar:
Förvaras vid högst 25°C. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller antingen:
- 30 x 1 filmdragerad tablett; 3 blisterkartor med 10 x 1 filmdragerad tablett var och en i aluminium/aluminium perforerade endosblisters eller
- 90 x 1 filmdragerad tablett; 9 blisterkartor med 10 x 1 filmdragerad tablett var och en i aluminium/aluminium perforerade endosblisters

Burk av “High density polyethylen” (HDPE) med barnsäker förslutning av polypropen innehållande 30 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och typer av behållare att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter

Tryckförpackningar:	EU/1/06/343/003
	EU/1/06/343/006
Burkar:	EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter

Tryckförpackningar:	EU/1/06/343/004
	EU/1/06/343/007
Burkar:	EU/1/06/343/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 26 juni 2006
Datum för förnyat godkännande: 26 juni 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 0,05 mg/ml oral lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 0,05 mg entecavir (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt
380 mg maltitol/ml
1,5 mg metylhydroxibensoat/ml
0,18 mg propylhydroxibensoat/ml
0.3 mg natrium/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös till blekgul lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Baraclude är indicerat för behandling av kronisk infektion med hepatit B virus (HBV) (se avsnitt 5.1) hos vuxna med:

- kompenserad leversjukdom med tecken på aktiv virusreplikation, kvarstående förhöjd alaninaminotransferasnivå (ALAT) i serum och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.
- dekompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.4).

För både kompenserad och dekompenserad leversjukdom är denna indikation baserad på data från kliniska studier på nukleosidnaiva patienter med HBeAg-positiv och HBeAg-negativ HBV-infektion. Beträffande patienter med lamivudinrefraktär hepatit B se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.

Baraclude är även indicerat för behandling av kronisk HBV-infektion hos nukleosidnaiva pediatriska patienter i åldern 2 till < 18 år med kompenserad leversjukdom som visar tecken på aktiv viral replikation och bibehållet förhöjd ALAT-nivå i serum, eller histologisk evidens på måttlig till svår leverinflammation och/eller fibros. Vid beslut att påbörja behandling hos pediatriska patienter, se avsnitt 4.2, 4.4, och 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall inledas av läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit B-infektion.

Det rekommenderas att doseringsskeden sköljes med vatten efter varje daglig dos.

Dosering

Kompenserad leversjukdom

Nukleosidnaiva patienter: rekommenderad dos för vuxna är 0,5 mg en gång dagligen med eller utan föda.

Lamivudinrefraktära patienter (dvs. med tecken på viremi medan de står på lamivudin eller vid förekomst av resistensmutationer [LVDr] för lamivudin) (se avsnitt 4.4 och 5.1): är den rekommenderade dosen för vuxna 1 mg en gång dagligen, vilken måste tas på fastande mage (mer än 2 timmar före eller mer än 2 timmar efter måltid) (se avsnitt 5.2). Vid förekomst av LVDr-mutationer bör kombinationsanvändning av entecavir plus ett andra antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entecavir) övervägas istället för monoterapi med entecavir (se avsnitt 4.4).

Dekompenserad leversjukdom

Rekommenderad dos för vuxna patienter med dekompenserad leversjukdom är 1 mg en gång dagligen, vilken måste tas på fastande mage (mer än 2 timmar före och mer än 2 timmar efter måltid) (se avsnitt 5.2). För lamivudinrefraktära patienter med hepatit B, se avsnitt 4.4 och 5.1.

Behandlingsduration
Den optimala behandlingstiden är ej känd. Avbrytande av behandlingen kan övervägas enligt följande:

- Hos HBeAg-positiva vuxna patienter bör behandlingen fortgå åtminstone tills 12 månader efter serokonversion av HBe uppnås (HBeAg- och HBV-DNA-förlust med påvisande av anti-HBe i två på varandra följande serumprover tagna med minst 3 - 6 månaders intervall, eller tills HBsAg-serokonversion uppnås, eller vid behandlingssvikt (se avsnitt 4.4).
- Hos HBeAg-negativa vuxna patienter bör behandlingen fortsätta åtminstone tills HBsAg-serokonversion uppnås, eller tills tecken på behandlingssvikt föreligger. Vid långtidsbehandling under mer än 2 år rekommenderas regelbunden utvärdering för att bekräfta att fortsatt behandling med den valda terapin fortfarande är lämplig för patienten.

Hos patienter med dekompenserad leversjukdom eller cirrhos rekommenderas inte behandlingsavbrott.

Pediatrisk population

Beslutet att behandla pediatriska patienter bör baseras på en noggrann genomgång av den enskilda patientens behov och hänsyn bör tas till aktuella pediatriska behandlingsriktlinjer, inklusive betydelsen av aktuell histologisk information. Fördelarna med långvarig virologisk suppression vid fortsatt terapi måste vägas mot risken med långvarig behandling, inklusive uppkomsten av resistent hepatit B-virus.

Serum-ALAT ska vara ihållande förhöjda i minst 6 månader före behandling av pediatriska patienter med kompenserad leversjukdom, orsakad av HBeAg-positiv kronisk hepatit B; och i minst 12 månader hos patienter med HBeAg-negativ sjukdom.

Rekommenderad daglig engångsdos för pediatriska patienter som väger minst 10 kg, presenteras i tabellen nedan. Patienterna kan inta dosen med eller utan måltid. Den orala lösningen bör användas till patienter med en kroppsvikt lägre än 32,6 kg. Pediatriska patienter med en kroppsvikt på minst 32,6 kg, bör administeras 10 ml (0,5 mg) av den orala lösningen eller en 0,5 mg tablett en gång dagligen.

Dosering för nukleosidnaiva pediatriska patienter i åldern 2 till < 18 år	
Kroppsvikt[a]	**Rekommenderad dos av oral lösning, en gång dagligen[b]**
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml

20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Minst 32,6 kg[b]	10,0 ml

[a] Kroppsvikt ska avrundas till närmaste 0,1 kg.

[b] Barn med kroppsvikt på minst 32,6 kg ska ges 10,0 ml (0,5 mg) oral lösning eller en 0,5 mg tablett en gång dagligen.

Behandlingsduration för pediatriska patienter
Den optimala behandlingstiden är inte känd. Enligt nuvarande pediatriska behandlingsriktlinjer kan avbrytande av behandlingen övervägas vid följande situationer:

- Hos HBeAg-positiva pediatriska patienter bör behandlingen administreras i minst 12 månader efter att odetekterbar HBV-DNA och HBeAg serokonvertering (HBeAg-förlust och anti-HBe detekterbart vid två efterföljande serumprover minst 3-6 månader ifrån varandra) uppnåtts, eller tills HBs-serokonvertering eller tills effekten av behandlingen försvunnit. Serum-ALAT och HBV-DNA-nivåer ska följas regelbundet efter behandlingsavbrott (se avsnitt 4.4).
- Hos HBeAg-negativa pediatriska patienter bör behandlingen administreras tills HBs-serokonvertering eller tills effekten av behandlingen försvunnit.

Farmakokinetiken hos pediatriska patienter med njur- eller leversjukdom har inte studerats.

Äldre: ingen åldersrelaterad dosjustering erfordras. Dosen bör justeras med avseende på patientens njurfunktion (se doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion och avsnitt 5.2).

Kön och etnicitet: ingen dosjustering med avseende på kön eller etnicitet erfordras.

Nedsatt njurfunktion: utsöndringen av entecavir minskar med sjunkande kreatininclearance (se avsnitt 5.2). Dosjustering rekommenderas för patienter med kreatininclearence < 50 ml/min, inklusive patienter på hemodialys eller kontinuerlig peritonealdialys (CAPD). Reduktion av dygnsdosen med hjälp av Baraclude oral lösning rekommenderas enligt tabellen. Alternativt, om inte den orala lösningen finns tillgänglig, kan dosen justeras genom att öka doseringsintervallet enligt tabellen. De föreslagna dosjusteringarna är baserade på extrapolering av begränsade data. Säkerhet och effekt av dessa dosjusteringar har inte blivit kliniskt utvärderade. Virologiskt svar bör därför övervakas noggrant.

Kreatininclearance (ml/min)	Baraclude dos	
	Nukleosidnaiva patienter	**Lamivudinrefraktära eller dekompenserad leversjukdom**
≥ 50	0,5 mg en gång dagligen	1 mg en gång dagligen
30 - 49	0,25 mg en gång dagligen ELLER 0,5 mg var 48:e timme	0,5 mg en gång dagligen
10 - 29	0,15 mg en gång dagligen ELLER 0,5 mg var 72:a timme	0,3 mg en gång dagligen ELLER 0,5 mg var 48:e timme
< 10 Hemodialys eller CAPD**	0,05 mg en gång dagligen ELLER 0,5 mg var 5-7 dag	0,1 mg en gång dagligen ELLER 0,5 mg var 72:a timme

** På hemodialys-dagar, administreras entecavir efter hemodialysen.

Nedsatt leverfunktion: ingen dosjustering erfordras hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Baraclude ska intas oralt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion: dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). De föreslagna dosjusteringarna är baserade på extrapolering av begränsade data. Säkerhet och effekt av dessa dosjusteringar har inte blivit kliniskt utvärderade. Virologiskt svar bör därför övervakas noggrant.

Exacerbation av kronisk hepatit: spontana exacerbationer vid kronisk hepatit B är relativt vanligt och kännetecknas av övergående ökningar av ALAT i serum. Efter inledande av antiviral behandling kan serum-ALAT stiga hos vissa patienter allt eftersom HBV-DNA-nivån i serum sjunker (se avsnitt 4.8). Bland entecavirbehandlade patienter hade exacerbationer en mediantid till debut på 4 - 5 veckor under pågående behandling. Hos patienter med kompenserad leversjukdom åtföljs vanligen inte dessa ökningar i serum-ALAT av förhöjd bilirubinkoncentration i serum eller leverdekompensation. Patienter med avancerad leversjukdom eller cirrhos kan ha en högre risk för leverdekompensation efter exacerbation av hepatit och skall därför övervakas noggrant under behandling.

Akut exacerbation av hepatit har även rapporterats hos patienter efter utsättande av hepatit B-behandlingen (se avsnitt 4.2). Exacerbationer efter behandlingen är vanligen förenade med ökningar av HBV-DNA, och de flesta tycks vara självbegränsande. Allvarliga exacerbationer inklusive dödsfall har dock rapporterats.

Bland entecavirbehandlade nukleosidnaiva patienter, hade exacerbationer efter behandlingens avslutande en mediantid till debut på 23 - 24 veckor och de flesta rapporterades hos HBeAg-negativa patienter (se avsnitt 4.8). Leverfunktionen bör därför kontrolleras vid upprepade tillfällen med både klinisk uppföljning och laboratorieuppföljning under åtminstone 6 månader efter avslutad hepatit B-behandling. Om så är lämpligt kan återinsättande av hepatit B-behandling vara berättigat.

Patienter med dekompenserad leversjukdom: en högre förekomst av allvarliga leverbiverkningar (oavsett orsakssamband) har observerats hos patienter med dekompenserad leversjukdom, särskilt hos de med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klass C sjukdom, jämfört med förekomst hos patienter med kompenserad leverfunktion. Dessutom kan patienter med dekompenserad leversjukdom ha en högre risk för laktacidos och för specifika njurbiverkningar såsom hepatorenalt syndrom. Därför ska kliniska och laboratorieparametrar övervakas noggrant hos denna patientpopulation (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

Laktacidos och allvarlig hepatomegali med steatos: förekomst av laktacidos (utan hypoxemi), ibland med dödlig utgång, vanligen associerad med allvarlig hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av nukleosidanaloger. Eftersom entecavir är en nukleosidanalog kan denna risk inte uteslutas. Behandling med nukleosidanaloger skall utsättas när snabbt stigande aminotransferasnivåer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidos/laktacidos med okänd etiologi inträffar. Godartade gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar och buksmärta kan tyda på utveckling av laktacidos. Svåra fall, ibland med dödlig utgång, har associerats med pankreatit, leversvikt/leversteatos, njursvikt och högre nivåer av serumlaktat. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av nukleosidanaloger till varje patient (i synnerhet överviktiga kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom. Dessa patienter skall följas noggrant.

För att skilja på transaminasökningar som är svar på terapin och ökningar som eventuellt är relaterade till laktacidos, bör läkaren kontrollera att förändringarna i ALAT åtföljs av förbättringar av andra laboratoriemarkörer för kronisk hepatit B.

Resistens och särskild försiktighet för lamivudinrefraktära patienter: mutationer i HBV-polymeras, som kodar för lamivudinresistenta substitutioner, kan leda till senare uppkomst av sekundära substitutioner inklusive sådana som är associerade med entecavirresistens (ETVr). Hos en liten andel av lamivudinrefraktära patienter förekom ETVr substitutioner vid positionerna rtT184, rtS202 eller rtM250 initialt. Patienter med lamivudinresistent HBV löper större risk att utveckla senare entecavirresistens än patienter som saknar lamivudinresistens. Den kumulativa sannolikheten för utveckling av genotypisk entecavirresistens efter behandling under 1, 2, 3, 4 respektive 5 år i de lamivudinrefraktära studierna var 6%, 15%, 36%, 47% respektive 51%. Virologiskt svar skall kontrolleras ofta i den lamivudinrefraktära populationen och lämplig resistenstestning skall utföras. Hos patienter med ett suboptimalt virologiskt svar efter entecavirbehandling under 24 veckor skall en behandlingsmodifikation övervägas (se avsnitt 4.5 och 5.1). När behandling startas hos patienter med en dokumenterad anamnes av lamivudinresistent HBV bör kombinationsanvändning av entecavir plus ett andra antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entecavir) övervägas i stället för monoterapi med entecavir.

Redan existerande lamivudinresistent HBV är associerat med en ökad risk för senare uppkomst av entecavirresistens oavsett grad av leversjukdom. Hos patienter med dekompenserad leversjukdom kan virologiskt genombrott vara associerat med allvarliga kliniska komplikationer av den underliggande leversjukdomen. Hos patienter med både dekompenserad leversjukdom och lamivudinresistent HBV bör därför användning av en kombination av entecavir och ett annat antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entecavir) övervägas istället för monoterapi med entecavir.

Pediatrisk population: en lägre andel virologiskt svar (HBV-DNA < 50 IE/ml) observerades hos pediatriska patienter med baslinje-HBV-DNA ≥ 8.0 $\log_{10}$ IE/ml (se avsnitt 5.1). Entecavir ska endast ges till dessa patienter om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för barnet (såsom resistens). Eftersom några pediatriska patienter kräver långtids- eller livslång hantering av kronisk aktiv hepatit B, ska entecavirs påverkan på framtida behandlingsalternativ övervägas.

Levertransplanterade patienter: njurfunktionen bör noggrant utvärderas före och under entecavirbehandling hos levertransplanterade patienter, som samtidigt får ciklosporin eller takrolimus (se avsnitt 5.2).

Samtidig infektion med Hepatit C eller D: det finns inga data om effekten av entecavir hos patienter med samtidig infektion med hepatit C- eller D-virus.

Patienter med samtidig infektion med humant immunbristvirus (HIV)/HBV och som inte samtidigt får antiretroviral behandling: entecavir har inte utvärderats hos patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte samtidigt behandlades för HIV. Uppkomst av HIV resistens har observerats när entecavir användes för att behandla kronisk hepatit B infektion hos patienter med HIV infektion, som inte fick antiretroviral behandling (HAART) (se avsnitt 5.1). Entecavirbehandling ska därför inte ges till patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte får HAART. Entecavir har inte studerats som en behandling av HIV infektion och rekommenderas inte för detta ändamål.

Patienter med samtidig HIV/HBV infektion som samtidigt får antiretroviral behandling: entecavir har studerats hos 68 vuxna med samtidig HIV/HBV infektion som samtidigt behandlades med en HAART regim innehållande lamivudin (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga om effekten av entecavir hos HBeAg-negativa patienter med samtidig HIV. Begränsade data föreligger på patienter med samtidig HIV som har lågt antal CD4-celler (< 200 celler/mm^3).

Allmänt: patienterna bör upplysas om att behandling med entecavir inte har visats minska risken för överföring av HBV och att lämpliga försiktighetsåtgärder fortfarande måste vidtas.

Maltitol: Baraclude oral lösning innehåller maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans. Baraclude tabletter innehåller inte maltitol och kan tas av patienter med fruktosintolerans.

Parahydroxibensoater: Baraclude oral lösning innehåller konserveringsmedlen metylhydroxibensoat och propylhydroxibensoat som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd).

Natrium: Varje ml av detta läkemedel innehåller 0,015 mmol (eller 0,3 mg) natrium.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Då entecavir huvudsakligen utsöndras genom njurarna (se avsnitt 5.2), kan samtidig administrering av läkemedel som minskar njurfunktionen eller konkurrerar om aktiv tubulär sekretion öka serumkoncentrationerna av något av läkemedlen. Förutom för lamivudin, adefovirdipivoxil och tenofovirdisoproxilfumarat har effekterna av samtidig administrering av entecavir med läkemedel som utsöndras genom njurarna eller påverkar njurarna ej utvärderats. Patienterna bör noga övervakas med avseende på biverkningar när entecavir administreras tillsammans med sådana läkemedel.

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan entecavir och adefovir eller tenofovir observerades.

Entecavir är ej ett substrat för, en inducerare eller en hämmare av cytochrome P450 (CYP450) enzymsystemet (se avsnitt 5.2). Därför är CYP450-medierade läkemedelsinteraktioner osannolika med entecavir.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast genomförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor: eftersom den eventuella risken för ett växande foster inte är känd, rekommenderas kvinnor i fertil ålder att använda en effektiv preventivmetod.

Graviditet: adekvata data från behandling av gravida kvinnor med entecavir saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Baraclude skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Data saknas om effekten av entecavir på överföring av HBV från moder till det nyfödda barnet. Därför skall lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas för att förebygga neonatal överföring av HBV.

Amning: det är okänt om entecavir utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att entecavir utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Baraclude.

Fertilitet: inga tecken på nedsatt fertilitet uppvisades efter toxikologiska studier hos djur som administrerats entecavir (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Yrsel, trötthet och sömnighet är vanliga biverkningar som kan försämra förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattad säkerhetsprofil
I kliniska studier med patienter med kompenserad leversjukdom var de vanligaste biverkningarna, oavsett svårighetsgrad med möjlig relation till entecavir, huvudvärk (9%), trötthet (6%), yrsel (4%) och illamående (3%). Exacerbation av hepatit under och efter avslutad entecavirbehandling har också rapporterats (se avsnitt 4.4 samt *c. Beskrivning av utvalda biverkningar*).

b. Tabulerad lista med biverkningar
Bedömning av biverkningar baseras på biverkningar som rapporterats efter marknadsföringen samt fyra kliniska studier i vilka 1 720 patienter med kronisk hepatit B-infektion och kompenserad leversjukdom fick dubbelblindad behandling med entecavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i upp till 107 veckor (se avsnitt 5.1). Säkerhetsprofilerna, inklusive laboratorieavvikelser, i dessa studier var jämförbara för entecavir 0,5 mg dagligen (679 nukleosidnaiva HBeAg-positiva eller -negativa patienter behandlade under en medianduration av 53 veckor), entecavir 1 mg dagligen (183 lamivudinrefraktära patienter behandlade under en medianduration av 69 veckor), och lamivudin.

Biverkningar som betraktades som möjligen relaterade till behandling med entecavir listas enligt organsystem. Frekvensen definieras som mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet:	sällsynta: anafylaktoid reaktion.
Psykiska störningar:	vanliga: sömnlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet:	vanliga: huvudvärk, yrsel, somnolens.
Magtarmkanalen:	vanliga: kräkningar, diarré, illamående, dyspepsi.
Lever och gallvägar:	vanliga: ökning av transaminaser.
Hud och subkutan vävnad:	mindre vanliga: utslag, alopeci.
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället:	vanliga: trötthet.

Fall av laktacidos har rapporterats, ofta i samband med leverdekompensation, allvarliga medicinska tillstånd eller exponering av droger (se avsnitt 4.4).

Behandling under mer än 48 veckor: fortsatt behandling med entecavir under en medianduration av 96 veckor visade ej några nya säkerhetssignaler.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Avvikande laboratorievärden: I kliniska prövningar med nukleosidnaiva patienter hade 5% ALAT-ökningar > 3 gånger baseline och < 1% hade ALAT-ökningar > 2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin > 2 gånger övre normala gränsvärdet (ULN) och > 2 gånger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl förekom hos < 1% av patienterna, amylasnivåer > 3 gånger baseline hos 2%, lipasnivåer > 3 gånger baseline hos 11% och trombocyter < 50 000/ mm^3 hos < 1%.

I kliniska studier med lamivudinrefraktära patienter, hade 4% ALAT-ökningar > 3 gånger baseline och < 1% hade ALAT-ökningar > 2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin > 2 gånger ULN och > 2 gånger baseline. Amylasnivåer > 3 gånger baseline hos 2%, lipasnivåer > 3 gånger baseline hos 18% och trombocyter < 50 000/mm^3 hos < 1%.

Exacerbationer under behandlingen: i studier med nukleosidnaiva patienter förekom ALAT-ökningar > 10 gånger ULN och > 2 gånger baseline hos 2% av patienter behandlade med entecavir mot 4% hos patienter behandlade med lamivudin. I studier med lamivudinrefraktära patienter förekom ALAT-ökningar > 10 gånger ULN och > 2 gånger baseline hos 2% av patienter behandlade med entecavir mot 11% hos patienter behandlade med lamivudin. ALAT-ökningar hos entecavirbehandlade patienter hade en mediantid till debut på 4 - 5 veckor och försvann vanligen under fortsatt behandling. I de flesta fall observerades en reduktion av virusmängden med $\geq 2 \log_{10}$/ml, vilket föregick eller förekom samtidigt med ALAT-ökningen. Periodisk kontroll av leverfunktionen rekommenderas under behandling.

Exacerbationer efter avslutad behandling: akuta exacerbationer av hepatit har rapporterats hos patienter som har avslutat antiviral hepatit B-terapi, inklusive terapi med entecavir (se avsnitt 4.4). I studier på nukleosidnaiva patienter fick 6% av entecavirbehandlade patienter och 10% av lamivudinbehandlade patienter ALAT-ökningar (> 10 gånger ULN och > 2 gånger referensvärdet [det lägsta av antingen baseline eller sista “end of dosing”-mätningen]) vid uppföljning efter avslutad behandling. Hos entecavirbehandlade nukleosidnaiva patienter hade ALAT-ökningarna en mediantid till debut på 23 - 24 veckor och 86% (24/28) av ALAT-ökningarna förekom hos HBeAg-negativa patienter. I studier på lamivudinrefraktära patienter med bara ett begränsat antal uppföljda patienter hade 11% av entecavirbehandlade och inga lamivudinbehandlade patienter utvecklat ALAT-ökningar under uppföljningen efter avslutad behandling.

I de kliniska studierna avslutades behandlingen med entecavir om patienten uppnådde ett fördefinierat behandlingssvar. Om behandlingen avslutas utan hänsyn till behandlingsvar kan frekvensen av ALAT-ökningar bli högre.

d. Pediatrisk population

Säkerheten med entecavir hos pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder baseras på två kliniska studier med försökspersoner med kronisk HBV-infektion; en fas 2 farmakokinetisk studie (studie 028) och en fas 3-studie (studie 189). Dessa studier tillhandahåller erfarenhet från 195 HBeAg-positiva nukleosid-behandlingsnaiva försökspersoner behandlade med entecavir i en medianduration på 99 veckor. Biverkningarna som observerats hos pediatriska försökspersoner som fick behandling med entecavir motsvarade de som sågs i kliniska studier med entecavir hos vuxna (se a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen och avsnitt 5.1) med följande undantag för pediatriska patienter:

- mycket vanliga biverkningar: neutropeni.

e. Andra specialpopulationer

Erfarenheter från patienter med dekompenserad leversjukdom: säkerhetsprofilen för entecavir hos patienter med dekompenserad leversjukdom utvärderades i en randomiserad, öppen jämförande studie där patienterna behandlades med entecavir 1 mg/dag (n = 102) eller adefovir dipivoxil 10 mg/dag (n = 89) (studie 048). I förhållande till biverkningarna beskrivna i avsnitt *b. Tabulerad lista med biverkningar*, observerades ytterligare en biverkning [minskning av bikarbonat i blodet (2%)] hos entecavirbehandlade patienter fram till och med vecka 48. Den kumulativa andelen dödsfall under studien var 23% (23/102). Som förväntat i denna population var dödsorsaken generellt leverrelaterad.

Den kumulativa andelen av hepatocellulärt karcinom (HCC) under studien var 12% (12/102). Allvarliga biverkningar var generellt leverrelaterade, med en kumulativ frekvens under studien på 69%. Patienter med hög CTP-score vid baseline hade högre risk att utveckla allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).

Avvikande laboratorievärden: fram till och med vecka 48 hade ingen av de entecavirbahandlade patienterna med dekompenserad leversjukdom förhöjda ALAT-nivåer med både > 10 gånger ULN och > 2 gånger baseline. 1% av patienterna hade förhöjda ALAT-nivåer > 2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin > 2 gånger baseline. Albuminnivåer < 2,5 g/dl förekom hos 30% av patienterna, lipasnivåer > 3 gånger baseline hos 10% och trombocyter < 50 000/mm^3 hos 20%.

Erfarenhet från patienter med samtidig HIV: säkerhetsprofilen för entecavir hos ett begränsat antal patienter med samtidig HIV/HVB på en HAART-regim (Highly active antiretroviral therapy) innehållande lamivudin var liknande den hos mono-infekterade HBV-patienter (se avsnitt 4.4).

Kön/ålder: det fanns ingen tydlig skillnad i säkerhetsprofilen för entecavir med avseende på kön (cirka 25% kvinnor i de kliniska studierna) eller ålder (cirka 5% av patienterna > 65 år).

Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Erfarenhet av överdosering med entecavir hos patienter är begränsad. Friska individer som fick upp till 20 mg/dag i upp till 14 dagar och engångsdoser på upp till 40 mg fick inga oväntade biverkningar. Om överdosering sker måste patienten övervakas med avseende på tecken på toxicicitet och ges understödjande standardbehandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosid- och nukloetidanaloger
ATC-kod: J05AF10

Verkningsmekanism: entecavir, en guanosin-nukleosidanalog med aktivitet mot HBV polymeras, fosforyleras effektivt till den aktiva trifosfatformen (TF), som har en intracellulär halveringstid på 15 timmar. Genom att konkurrera med det naturliga substratet deoxiguanosin-TF hämmar entecavir-TF funktionellt de 3 aktiviteterna hos det virala polymeraset: (1) priming av HBV-polymeraset, (2) omvänd transkription av den negativa DNA-strängen från pregenomiskt messenger RNA och (3) syntes av den positiva HBV-DNA-strängen. K_i för HBV-DNA-polymeras är 0,0012 μM för entecavir. Entecavir-TF är en svag hämmare av cellulärt DNA-polymeras α, β och δ med en K_i på 18 till 40 μM. Dessutom har höga exponeringar för entecavir inga negativa effekter på γ-polymeras eller syntes av mitokondrie-DNA i HepG2-celler (K_i > 160 μM).

Antiviral aktivitet: entecavir hämmade HBV-DNA-syntes (50% reduktion, EC_{50}) vid en koncentration på 0,004 μM hos humana HepG2-celler transfekterade med vildtyp-HBV. Medianvärdet av EC_{50} för entecavir mot LVDr-HBV (rtL180M och rtM204V) var 0,026 μM (intervall 0,010 - 0,059 μM). Rekombinanta virus som kodar för adefovirresistenta substitutioner vid antingen rtN236T eller rtA181V förblev fullt känsliga för entecavir.

En analys av entecavirs hämmande aktivitet mot en rad laboratorie- och kliniska HIV-1 isolat gav, vid användning av olika celler och testmetoder, EC_{50} värden från 0,026 till > 10 μM; de lägre EC_{50}

värdena observerades då lägre virushalter användes vid testet. Entecavir selekterar fram M184I substitution i mikromolära koncentrationer i cellkultur, vilket bekräftar hämmande aktivitet vid höga entecavirkoncentrationer. HIV varianter innehållande M184V substitution visade minskad känslighet för entecavir (se avsnitt 4.4).

I HBV kombinationstester i cellkultur, var inte abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin antagonister till anti-HBV-effekten av entecavir över ett brett område av koncentrationer. I antivirala HIV tester var mikromolära koncentrationer av entecavir ej en antagonist till anti-HIV-aktiviteten i cellkultur för dessa sex NRTI eller emtricitabin.

Resistens i cellodling: i jämförelse med vildtyp-HBV, uppvisade LVDr-virus som innehöll rtM204V- och rtL180M-substitutioner i omvänt transkriptas en 8-faldigt minskad känslighet för entecavir. Ytterligare tillägg av ETVr- aminosyreförändringar vid rtT184, rtS202 eller rtM250 minskade känsligheten för entecavir i cellodlingar. Substitutioner som iakttogs i kliniska isolat (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; och/eller rtM250I, L eller V) minskade ytterligare känsligheten för entecavir 16- till 741-faldigt i jämförelse med vildtyp-virus. Lamivudinresistenta stammar innehållande rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyrasubstitution rtA181C gav 16-122-faldig reduktion i entecavirfenotypisk känslighet. Enbart ETVr-substitutionerna vid positionerna rtT184, rtS202 och rtM250 har var för sig endast en måttlig effekt på entecavirkänslighet, och har inte iakttagits i frånvaro av LVDr-substitutioner i mer än 1000 patientprov som har sekvensbestämts. Resistens förmedlas genom minskad bindning av hämmaren till förändrat HBV omvänt transkriptas, och resistent HBV uppvisar en minskad replikationsförmåga i cellodlingar.

Klinisk erfarenhet: demonstrationen av fördelarna med entecavir baseras på histologiska, virologiska, biokemiska och serologiska svar efter 48 veckors behandling i kontrollerade kliniska studier inkluderade 1 633 vuxna patienter med kronisk hepatit B-infektion, tecken på virusreplikation och kompenserad leversjukdom. Säkerheten och effekten av entecavir utvärderades också i en kontrollerad klinisk studie med 191 HBV-infekterade patienter med dekompenserad leversjukdom samt i en klinisk studie med 68 patienter med samtidig HBV och HIV-infektion.

I studier på patienter med kompenserad leversjukdom definierades histologisk förbättring som en reduktion med ≥ 2 poäng från baseline i Knodells nekroinflammationsskala utan försämring i Knodell fibrosskala. Terapisvaren hos patienter med ett ingångsvärde på 4 (cirrhos) i Knodell fibrosskala var generellt jämförbara med terapisvaren hos patienter som hade kompenserad leversjukdom. Höga baseline i Knodells nekroinflammationsskala (> 10) associerades med större histologisk förbättring hos nukleosidnaiva patienter. ALAT nivåer ≥ 2 gånger ULN och HBV DNA ≤ 9,0 $\log_{10}$ kopior/ml vid behandlingsstart var båda associerade med högre virologiskt svar (vecka 48 HBV DNA < 400 kopior/ml) hos nukelosid-naiva HBeAg-positiva patienter. Oavsett utgångsvärden vid behandlingsstart visade majoriteten av patienterna histologiskt och virologiskt behandlingssvar.

Erfarenhet från nukleosidnaiva patienter med kompenserad leversjukdom:
Resultat uppnådda efter 48 veckors behandling i randomiserade dubbelblinda studier som jämförde entecavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg positiva (022) och HBeAg negativa (027) patienter presenteras i tabellen.

	Nukleosidnaiva			
	HBeAg-positiva (studie 022)		HBeAg-negativa (studie 027)	
	ETV 0,5 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen	ETV 0,5 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Histologisk förbättring[b]	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrosscore förbättring	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrosscore försämring	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Reduktion av virusmängd (log_{10} kopior/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA ej påvisbar (< 300 kopior/ml vid PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
ALAT normalisering (≤ 1 gånger ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg Serokonversion	21%	18%		

*p-värde vs lamivudin < 0,05
[a] patienter med evaluerbar ingångs-histologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng)
[b] en primär endpoint
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/ml)

Erfarenhet från lamivudinrefraktära patienter med kompenserad leversjukdom:
I en randomiserad dubbelblind studie på HBeAg-positiva lamivudinrefraktära patienter (026) där 85% av patienterna uppvisade LVDr-mutationer vid ingång i studien, ställdes patienter som fick lamivudin vid studiens början antingen på entecavir 1 mg en gång dagligen, utan varken “washout”- eller överlappningsperiod (n = 141), eller fortsatte med lamivudin 100 mg en gång dagligen (n = 145). Resultaten efter 48 veckors behandling presenteras i tabellen.

	Lamivudinrefraktära	
	HBeAg-positiva (studie 026)	
	ETV 1,0 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen
n	124[a]	116[a]
Histologisk förbättring[b]	55%*	28%
Ishak fibrosscore förbättring	34%*	16%
Ishak fibrosscore försämring	11%	26%
n	141	145
Reduktion av virusmängd (log_{10} kopior/ml)[c]	-5,11*	-0,48
HBV-DNA ej påvisbar (< 300 kopior/ml vid PCR)[c]	19%*	1%
ALAT normalisering (≤ 1 gånger ULN)	61%*	15%
HBeAg Serokonversion	8%	3%

*p-värde vs lamivudin < 0,05
[a] patienter med evaluerbar ingångs-histologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng)
[b] en primär endpoint
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/ml)

Resultat efter mer än 48 veckors behandling:
Behandlingen avslutades när predefinierade svarskriterier uppnåddes antingen vid 48 veckor eller under andra behandlingsåret. Svarskriterier var reduktion av HBV (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml av bDNA) och förlust av HBeAg (hos HBeAg-positiva patienter eller ALAT < 1,25 gånger ULN hos

HBeAg-negativa patienter). Patienter som uppvisade terapisvar följdes i ytterligare 24 veckor utan behandling. Patienter som uppnådde virologiska men ej serologiska eller biokemiska svarskriterier fortsatte på blindad behandling. Patienter som ej svarade virologiskt erbjöds alternativ terapi.

Nukleosidnaiva:
HBeAg-positiva (studie 022): behandling med entecavir i upp till 96 veckor (n = 354) resulterade i en kumulativ svarsfrekvens på 80% för HBV-DNA < 300 kopior/ml med PCR, 87% för normalisering av ALAT, 31% för HBeAg serokonversion och 2% för HBsAg serokonversion (5% för HBsAg-förlust). För lamivudin (n = 355) var de kumulativa svarsfrekvenserna 39% för HBV-DNA < 300 kopior/ml 79% för normalisering av ALAT, 26% för HBeAg serokonversion och 2% för HBsAg serokonversion (3% för HBsAg-förlust).
Vid behandlingens avslutandeefter mer än 52 veckor (medianduration 96 veckor) hade 81% av 243 entecavirbehandlade och 39% av 164 lamivudinbehandlade patienter, HBV-DNA < 300 kopior/ml medan ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) observerades hos 79% av entecavirbehandlade och 68% lamivudinbehandlade patienter.

HBeAg-negativa (studie 027): behandling med entecavir i upp till 96 veckor (n = 325) resulterade i kumulativa svarsfrekvenser på 94% för HBV-DNA < 300 kopior/ml med PCR och 89% för normalisering av ALAT jämfört med 77% för HBV-DNA < 300 kopior/ml och 84% för normalisering av ALAT hos lamivudinbehandlade patienter (n = 313).
Av 26 entecavirbehandlade och 28 lamivudinbehandlade patienter som fortsatte behandlingen under mer än 56 veckor (medianduration 96 veckor) hade 96% respektive 64% HBV-DNA < 300 kopior/ml och 27% respektive 21%. ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) vid behandlingens slut.

Hos patienter som uppnådde protokolldefinierade svarskriterier kvarstod behandlingssvaret vid uppföljningen 24 veckor efter avslutad behandling hos 75% (83/111) av patienter som svarade på entecavir jämfört med 31% (68/93) av patienter som svarade på lamivudin i studie 022 och hos 46% (131/286) av patienter som svarade på entecavir jämfört med 31% (79/253) av patienter som svarade på lamivudin i studie 027. Vid uppföljning 48 veckor efter avslutad behandling hade en betydande andel av HBeAg negativa patienter förlorat sitt behandlingssvar.

Leverbiopsiresultat: 57 patienter från registreringsstudierna 022 (HBeAg-positiva) och 027 (HBeAg-negativa) på nukleosidnaiva patienter, ingick i en långsiktig rollover-studie och utvärderades för långsiktigt leverhistologiskt behandlingssvar. Entecavirdoseringen var 0.5 mg dagligen i registreringsstudierna (medelexponering 85 veckor) och 1 mg dagligen i rollover-studien (medelexponering 177 veckor), och 51 patienter i rollover-studien fick initialt även lamivudin (medianbehandlingstid 29 veckor). I denna patientgrupp hade 55/57 (96%) en histologisk förbättring såsom tidigare definierats (se ovan), och 50/57 (88%) hade en minskning ≥ 1 poäng av Ishak fibrosscore. För patienter med ett Ishak fibrosscore ingångsvärde på ≥ 2, hade 58% (25/43) en minskning med ≥ 2 poäng. Alla patienter (10/10) med avancerad fibros eller cirrhos vid start (Ishak fibrosscore 4, 5 eller 6) hade en minskning med ≥ 1 poäng (medianminskning från behandlingsstart var 1,5 poäng). Vid tidpunkten för långtidsbiopsin hade alla patienter HBV DNA < 300 kopior/ml och 49/57 (86%) hade serum ALAT ≤ 1 gånger ULN. Alla 57 patienter förblev HBsAg-positiva.

Lamivudinrefraktära:
HBeAg-positiva (studie 026): behandling med entecavir i upp till 96 veckor (n = 141) resulterade i en kumulativ svarsfrekvens på 30% för HBV-DNA < 300 kopior/ml med PCR och 85% för normalisering av ALAT och 17% för HBeAg serokonversion.
Av de 77 patienter som fortsatte behandlingen längre än 52 veckor (medianduration 96 veckor), hade 40% HBV-DNA < 300 kopior/ml och 81% ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) vid behandlingens slut.

Ålder/Kön:
Det fanns ingen tydlig skillnad i effekt för entecavir baserat på kön (cirka 25% kvinnor i de kliniska studierna) eller ålder (cirka 5% patienter > 65 år).

Långsiktig uppföljningsstudie

Studie 080 var en randomiserad, observerande öppen fas 4-studie för att bedöma långsiktiga risker med entecavirbehandling (ETV, n = 6216) eller annan standardbehandling, HBV-nukleosid (syra) (icke-ETV), (n = 6162) i upp till 10 år hos personer med kronisk HBV-infektion. De huvudsakliga kliniska utfallshändelserna utvärderade i studien var övergripande maligna neoplasmer (sammansatta händelser av HCC och icke-HCC maligna neoplasmer), leverrelaterad progredierande HBV, icke-HCC-maligna neoplasmer, HCC och dödsfall, inklusive leverrelaterade dödsfall. I denna studie var ETV inte förknippat med en ökad risk för maligna neoplasmer i jämförelse med användning av icke-ETV, vilket utvärderades av antingen den sammansatta endpointen för övergripande maligna neoplasmer (ETV n = 331, icke-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]), eller den individuella endpointen för icke-HCC malignt neoplasm (ETV n = 95, icke-ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). De rapporterade händelserna för leverrelaterad progredierande HBV och HCC var jämförbara i både ETV och icke-ETV-grupperna. Den vanligaste rapporterade maligniteten i både ETV- och icke-ETV-grupperna var HCC följt av gastrointestinala maligniteter.

Specialpopulationer

Patienter med dekompenserad leversjukdom: i studie 048 fick 191 patienter med HBeAg-positiv eller negativ kronisk HBV-infektion och tecken på hepatisk dekompensation, definierad som CTP-score ≥ 7, entecavir 1 mg en gång dagligen eller adefovir dipivoxil 10 mg en gång dagligen. Patienterna var antingen HBV-behandlingsnaiva eller hade fått tidigare behandling (dock ej behandling med entecavir, adefovir dipivoxil eller tenofovir disoproxilfumarat). Vid baseline hade patienterna ett CTP-score medelvärde på 8,59 och 26% av patienterna klassificerades som CTP klass C. Medelutgångsvärdet för *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) score var 16,23. Medelvärdet för HBV DNA mätt med PCR i serum var 7,83 $\log_{10}$ kopior/ml och medelvärdet av ALAT i serum var 100 U/l. Vid baseline var 54% av patienterna HBeAg-positiva och 35% av patienterna hade LVDr-substitutioner. Entecavir överträffade adefovir dipivoxil i den primära effektparametern medelförändring från baseline av HBV DNA, mätt med PCR i serum vecka 24. Resultat från utvalda studie-endpoints vid vecka 24 och 48 redovisas i tabellen nedan.

	Vecka 24		Vecka 48	
	ETV 1 mg en gång dagligen	Adefovir Dipivoxil 10 mg en gång dagligen	ETV 1 mg en gång dagligen	Adefovir Dipivoxil 10 mg en gång dagligen
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Andel ej påvisbar (<300 kopior/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Medelförändring från baseline (log_{10} kopior/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabil eller förbättrad CTP-score[b,d]	66%	71%	61%	67%
MELD-score Medelförändring från baseline[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg förlust [b]	1%	0	5%	0
Normalisering av: [f]				
ALAT (≤1 gånger ULN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 gånger LLN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 gånger ULN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombintid (≤1 gånger ULN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

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

[b] NC=F (noncompleter=failure), betyder att behandlingsavbrott före analysveckan, inklusive anledningar så som dödsfall, avsaknad av effekt, biverkningar, icke-följsamhet/avsaknad av uppföljning, räknas som misslyckande (t.ex. HBV DNA ≥ 300 kopior/ml)

[c] NC=M (noncompleter=missing)

[d] Definieras som minskning eller ingen förändring av CTP-score från baseline.

[e] Medelvärdet av MELD-score vid baseline var 17,1 för ETV och 15,3 för adefovir dipivoxil.

[f] Nämnaren är patienter med onormala värden vid baseline.

* p<0,05

ULN= övre normala gränsvärdet, LLN=nedre normala gränsvärdet.

Tid till debut av HCC eller dödsfall (vilket som än inträffar först) var jämförbar mellan de två behandlingsgrupperna. Andelen kumulativa dödsfall under studien var 23% (23/102) och 33% (29/89) för patienter som behandlades med entecavir respektive adefovir dipivoxil. Den kumulativa andelen HCC under studien var 12% (12/102) för entecavir och 20% (18/89) för adefovir dipivoxil. För patienter med LVDr substitutioner vid baseline var den procentuella andelen patienter med HBV DNA <300 kopior/ml 44% för entecavir och 20% för adefovir vid vecka 24 och 50% för entecavir och 17% för adefovir vid vecka 48.

Patienter med samtidig HIV/ HBV-infektion som samtidigt behandlas med HAART: Studie 038 inkluderade 67 HBeAg positiva patienter och 1 HBeAg negativ patient med samtidig HIV-infektion. Patienterna hade en stabil kontrollerad HIV- infektion (HIV-RNA < 400 kopior/ml) med återfall i HBV-viremi på en HAART-regim som innehöll lamivudin. HAART-regimerna innehöll inte emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat. Vid start hade entecavirbehandlade patienter en medianduration av tidigare lamivudinbehandling på 4,8 år och ett medianvärde för antalet CD4-celler på 494 celler/mm^3 (endast 5 patienter med CD4 antal < 200 celler/mm^3). Patienterna fortsatte sin lamuvidin-regim och fick tillägg av antingen entecavir 1 mg en gång dagligen (n = 51) eller placebo (n = 17) under 24 veckor följt av ytterligare 24 veckor när alla fick entecavir. Vid 24 veckor var minskningen i virusmängd signifikant större med entecavir (-3,65 jämfört med en ökning av 0,11 log_{10} kopior/ml. För patienter som ursprungligen fick entecavirbehandling, var minskningen i

HBV-DNA vid 48 veckor -4,20 log_{10} kopior/ml, ALAT-normalisering hade skett hos 37% av patienter med förhöjdaALAT vid baseline och ingen av patienterna uppnådde HBeAg serokonversion.

Patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte samtidigt behandlas med HAART: entecavir har inte utvärderats hos patienter med samtidig HIV/HBV infektion som inte samtidigt behandlades för HIV. Minskning i HIV RNA har rapporterats hos patienter med samtidig HIV/HBV infektion som behandlades med entecavir monoterapi utan HAART. I vissa fall har selektion av HIV variant M184V observerats, vilket har konsekvenser för valet av HAART-regimer som patienten kan behandlas med i framtiden. Entecavir skall därför inte användas till denna patientpopulation på grund av risken för att utveckla HIV resistens (se avsnitt 4.4).

Levertransplanterade patienter: säkerhet och effekt av entecavir 1 mg en gång dagligen bedömdes i en enarmad studie på 65 patienter som genomgick levertransplantation för komplikationer av kronisk HBV-infektion, och som hade HBV-DNA < 172 IU/ml (cirka 1000 kopior/ml) vid transplantationstillfället. Studiepopulationen bestod av 82 % män, 39 % kaukasier och 37 % asiater, med en medelålder på 49 år. 89 % av patienterna hade HBeAg-negativ sjukdom vid transplantationstillfället. Av de 61 patienter som kunde utvärderas för effektivitet (behandlades med entecavir i minst 1 månad), mottog 60 patienter även hepatit B-immunoglobulin (HBIg) som en del av den profylaktiska behandlingsregimen efter transplantationen. Av dessa 60 patienter, mottog 49 HBIg-behandling i mer än 6 månader. Vid vecka 72 efter transplantationen, hade ingen av de 55 studerade patienterna drabbats av virologiskt återfall av HBV [definierat som HBV-DNA ≥ 50 IU/ml (cirka 300 kopior/ml)] och inget virologiskt återfall rapporterades vid tid för censring hos de övriga 6 patienterna. Samtliga 61 patienter hade HBsAG-förlust efter transplantationen och 2 av dessa blev senare HBsAG-positiva trots upprätthållande av odetekterbara nivåer av HBV-DNA (< 6 IU/ml). I studien var frekvenser och typer av biverkningar i enlighet med vad som förväntas av patienter som har genomgått en levertransplantation och den kända säkerhetsprofilen av entecavir.

Pediatrisk population: Studie 189 är en studie av effekten och säkerheten med entecavir bland 180 nukleosid-behandlingsnaiva barn och ungdomar från 2 till < 18 års ålder med HBeAg-positiv kronisk hepatit B-infektion, kompenserad leversjukdom, och eleverad ALAT. Patienterna randomiserades (2:1) till att få blindad behandling med antingen entecavir 0,015 mg/kg upp till 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen baserades på åldersgrupp (2 till 6 år; > 6 till 12 år; och > 12 till < 18 år). Baslinje-demografier och HBV-sjukdomskarakteristika var jämförbara mellan de 2 behandlingsarmarna och mellan åldersgrupperna. Vid studiestart var medelvärdet på HBV-DNA 8,1 log_{10} IE/ml och medelvärdet på ALAT var 103 E/l inom studiepopulationen. Resultaten för de primära effektmåtten vid vecka 48 och vecka 96 presenteras i tabellen nedan.

	Entecavir		**Placebo***
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IE/ml and HBeAg serokonversion[a]	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]	49,2%	64,2%	3,3.%
HBeAg serokonversion[a]	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normalisering[a]	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IE/ml[a]			
Baslinje-HBV DNA < 8 log_{10} IE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Baslinje-HBV DNA ≥ 8 log_{10} IE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a] NC=F (noncompleter=failure)
* Patienter som randomiserats till placebo och som inte har HBe- serokonversion vid vecka 48 flyttades över till oblindat entecavir i andra året av studien; därför är randomiserade jämförelsedata endast tillgängliga till och medvecka 48.

Den pediatriska resistensbedömningen grundar sig på data från nukleosid-behandlingsnaiva pediatriska patienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infektion i två kliniska prövningar (028 och 189). De två studierna ger resistensdata hos 183 patienter som behandlats och övervakats under år 1 och 180 patienter som behandlats och övervakats under år 2. Genotypiska utvärderingar utfördes för alla patienter med tillgängliga prover som hade virologiskt genombrott under vecka 96 eller HBV-DNA ≥ 50 IE/ml vid vecka 48 eller vecka 96. Under år 2 upptäcktes genotypisk resistens mot ETV hos 2 patienter (1,1% kumulativ sannolikhet för resistens genom år 2).

Klinisk resistens hos vuxna: patienter i kliniska prövningar som behandlades initialt med entecavir 0,5 mg (nukleosidnaiva) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktära) och med PCR HBV DNA mätning under pågående behandling vid eller efter vecka 24 undersöktes för resistens.
I de nukleosidnaiva studierna till och med vecka 240 iakttogs genotypiska data som talar för ETVr-substitutioner vid rtT184, rtS202, eller rtM250 hos tre patienter som behandlades med entecavir. Två av dessa patienter upplevde virologisk manifestering (se tabell). Dessa substitutioner observerades endast i närvaro av LVDr substitutioner (rtM204V och rtL180M).

Utveckling av genotypisk entecavirresistens till och med År 5, nukleosidnaiva studier					
	År 1	År 2	År 3[a]	År 4[a]	År 5[a]
Patienter som behandlats och undersökts för resistens[b]	663	278	149	121	108
Patienter under specificerat år med:					
utveckling av genotypisk ETVr[c]	1	1	1	0	0
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering[d]	1	0	1	0	0
Kumulativ sannolikhet för:					
- utveckling av genotypisk ETVr[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering [d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Resultaten avspeglar bruket av en dos entecavir 1 mg för 147 av 149 patienter under År 3 och hos samtliga patienter under År 4 och 5 en kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (därefter långtidsbehandling med entecavir) under en mediantid på 20 veckor för 130 av 149 patienter under År 3 och under 1 vecka för 1 av 121 patienter under År 4 i en förlängningsstudie.
[b] Inkluderar patienter med minst en HBV DNA-mätning med PCR under pågående behandling vid eller efter vecka 24 till och med vecka 58 (År 1), efter vecka 58 till och med vecka 102 (År 2), efter vecka 102 till och med vecka 156 (år 3), efter vecka 156 till och med vecka 204 (År 4) eller efter vecka 204 till och med vecka 252 (År 5).
[c] Patienter har även LVDr substitutioner.
[d] ≥ 1 $\log_{10}$ ökning över minimivärdet i HBV DNA mätt med PCR, bekräftad med successiva mätningar eller vid slutet av det utvalda tidsintervallet.

ETVr-substitutioner (utöver LVDr-substitutioner rtM204V/I ± rtL180M) observerades vid utgången i isolat från 10/187 (5%) lamivudinrefraktära patienter som behandlades med entecavir och undersöktes för resistens. Detta tyder på att föregående lamivudinbehandling kan selektera dessa resistenssubstitutioner och att de kan förekomma med låg frekvens före entecavirbehandling. Fram till och med vecka240, utvecklade 3 av 10 patienter virologisk manifestering (≥ 1 $\log_{10}$ ökning över minimivärdet). Utvecklingen av entecavirresistens i lamivudinrefraktära studier till och med vecka 240 sammanfattas i tabellen.

Genotypisk entecavirresistens till och med År 5, lamivudinrefraktära studier					
	År 1	År 2	År 3 [a]	År 4 [a]	År 5 [a]
Patienter som behandlats och undersökts för resistens[b]	187	146	80	52	33
Patienter under specificerat år med :					
- utveckling av genotypisk ETVr[c]	11	12	16	6	2
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering [d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Kumulativ sannolikhet för:					
- utveckling av genotypisk ETVr[c]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotypisk ETVr[c] med virologisk manifestering [d]	1,1%[e]	10,7% [e]	27% [e]	41,3% [e]	43,6% [e]

[a] Resultaten avspeglar bruket av kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (därefter långtidsbehandling med entecavir) under en mediantid på 13 veckor för 48 av 80 patienter under År 3, under en mediantid på 38 veckor för 10 av 52 patienter under År 4 och under 16 veckor för 1 av 33 patienter under År 5 i en förlängningsstudie.
[b] Inkluderar patienter med minst en HBV DNA-mätning med PCR under pågående behandling vid eller efter vecka 24 till och med vecka 58 (År 1), efter vecka 58 till och med vecka 102 (år 2), eller efter vecka 102 till och med vecka 156 (år 3), efter vecka 156 till och med vecka 204 (år 4), eller efter vecka 204 till och med vecka 252 (år 5).
[c] Patienter har även LVDr substitutioner.
[d] $\geq 1 \log_{10}$ ökning över minimivärdet i HBV DNA mätt med PCR, bekräftad med successiva mätningar eller vid slutet av det utvalda tidsintervallet.
[e] ETVr som förekommer vilket år som helst; virologisk manifestering under specificerat år.

Bland lamivudinrefraktära patienter med baseline på HBV DNA $<10^7 \log_{10}$ kopior/ml, uppnådde 64% (9/14) HBV DNA <300 kopior/ml vid vecka 48. Dessa 14 patienter hade en lägre frekvens av genotypisk entecavirresistens (kumulativ sannolikhet 18,8% till och med 5 års uppföljning) än hos den totala studiepopulationen (se tabell). Dessutom hade lamivudinrefraktära patienter som uppnådde HBV DNA $<10^4 \log_{10}$ kopior /ml med PCR vid vecka 24 en lägre frekvens av resistens än hos de som inte gjorde det (5års kumulativ sannolikhet 17,6% [n=50] jämfört med 60,5% [n=135]).

Integrerad analys av fas 2 och 3 kliniska studier: I en integrerad analys, efter godkännande för försäljning, av entecavirresistensdata från 17 fas 2 och 3 kliniska studier, upptäcktes en framträdande entecavirresistensassocierad substitution rtA181C hos 5 av 1461 patienter under behandling med entecavir. Denna substitution upptäcktes endast i närvaro av lamivudinresistensassocierade substitutioner rtL180M plus rtM204V.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: entecavir absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer förekommande mellan 0,5 - 1,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten har ej bestämts. Baserat på utsöndring i urinen av oförändrad substans har biotillgängligheten uppskattats till minst 70%. Det föreligger dos-proportionella ökningar i C_{max} - och AUC-värden efter multipla doser varierande från 0,1 - 1 mg. Steady-state uppnås mellan 6 - 10 dagar efter dosering en gång dagligen med cirka 2-faldig ackumulering. C_{max} och C_{min} vid steady-state är 4,2 respektive 0,3 ng/ml vid en dos av 0,5 mg, och 8,2 respektive 0,5 ng/ml vid 1 mg. Tabletten och den orala lösningen var bioekvivalenta hos friska individer; därför är båda beredningsformerna utbytbara mot varandra.

Administrering av 0,5 mg entecavir tillsammans med en fettrik måltid (945 kcal, 54 g fett) eller en lätt måltid (379 kcal, 8,2 g fett) orsakade minimal fördröjning av absorptionen. (1 - 1,5 timmar efter föda jämfört med 0,75 timmar fastande), en minskning i C_{max} med 44 - 46%, och en minskning av AUC med 18 - 20%. De lägre C_{max} - och AUC-värdena vid intag tillsammans med föda anses inte ha klinisk betydelse hos nukleosidnaiva patienter men skulle kunna påverka effekten hos lamivudinrefraktära patienter (se avsnitt 4.2).

Distribution: den uppskattade distributionsvolymen för entecavir överskrider totala volymen kroppsvätska. Proteinbindningen till humana serumproteiner *in vitro* är cirka 13%.

Biotransformation: entecavir är ej ett substrat för, en inducerare eller en hämmare av CYP450 enzymsystemet. Efter administrering av ^{14}C-entecavir observerades inga oxidativa- eller acetylerade metaboliter och minimala mängder av fas-2-metaboliter, glukuronider och sulfatkonjugat.

Elimination: entecavir elimineras huvudsakligen genom njurarna och 75% av dosen återfinns som oförändrad substans i urinen vid steady-state. Renala clearance är oberoende av dos och varierar mellan 360 - 471 ml/min vilket antyder att entecavir undergår både glomerulär filtration och tubulär sekretion. Sedan maximala nivåer uppnåtts, minskar plasmakoncentrationerna av entecavir bi-exponentiellt, med en terminal halveringstid på cirka 128 - 149 timmar. Observerat ackumulationsindex är cirka 2 gånger med dosering en gång dagligen vilket antyder en effektiv ackumulerings halveringstid på omkring 24 timmar.

Nedsatt leverfunktion: farmakokinetiska parametrar hos patienter med moderat- eller allvarlig nedsättning av leverfunktionen var liknande dem hos patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion: clearance av entecavir minskar med minskande kreatininclearance. En 4-timmarsperiod med hemodialys avlägsnade cirka 13% av dosen och 0,3% avlägsnades genom CAPD. Farmakokinetiken av entecavir efter en engångsdos av 1 mg hos patienter (utan kronisk hepatit B-infektion) visas i tabellen nedan.

	Ingångsvärde för kreatininclearance (ml/min)					
	Ej nedsatt > 80 (n = 6)	**Mild** > 50; ≤ 80 (n = 6)	**Måttlig** 30-50 (n = 6)	**Svår** 20-< 30 (n = 6)	**Svår hanterad med hemodialys** (n = 6)	**Svår hanterad med CAPD** (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Efter levertransplantation: exponering för entecavir hos HBV-infekterade, levertransplanterade patienter på en stabil dos av ciklosporin A eller tacrolimus (n = 9) var cirka 2 gånger exponeringen hos friska individer med normal njurfunktion. Förbättrad njurfunktion bidrog till ökningen av exponeringen för entecavir hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Kön: AUC var 14% högre hos kvinnor än hos män på grund av skillnader i njurfunktion och vikt. Efter justering för skillnader i kreatininclearance och kroppsvikt var det ingen skillnad i exponering mellan manliga och kvinnliga individer.

Äldre: effekten av ålder på farmakokinetiken av entecavir utvärderades genom att jämföra äldre individer i åldrarna 65 - 83 år (medelålder för kvinnor 69 år, män 74 år) med unga individer i åldrarna 20 - 40 år (medelålder kvinnor 29 år, män 25 år). AUC var 29% högre hos äldre än hos unga, huvudsakligen beroende på skillnader i njurfunktion och kroppsvikt. Efter justering för skillnader i

kreatininclearance och kroppsvikt hade äldre en 12,5% högre AUC än unga. I en populations-farmakokinetisk analys avseende patienter i åldrarna 16 - 75 år identifierades inte ålder som en faktor som signifikant påverkar farmakokinetiken av entecavir.

Ras: I en populationsfarmakokinetisk analys identifierades inte ras som en faktor som signifikant påverkar farmakokinetiken av entecavir. En slutsats kunde dock endast dras för de kaukasiska och asiatiska grupperna eftersom det var för få individer i de andra kategorierna.

Pediatrisk population: Entecavirs farmakokinetik vid steady-state utvärderades (studie 028) hos 24 nukleosidnaiva HBeAg-positiva pediatriska försökspersoner i åldrarna 2 till < 18 år, med kompenserad leversjukdom. Exponeringen för entecavir bland nukleosidnaiva försökspersoner som fick entecavirdoser på 0,015 mg/kg upp till högst 0,5 mg, en gång dagligen, motsvarade exponeringen som uppnåddes hos vuxna som fick doser på 0,5 mg en gång dagligen. Cmax, AUC(0-24) och Cmin för dessa försökspersoner var respektive 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml och 0,28 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepade doser på hund, sågs reversibel perivaskulär inflammation i centrala nervsystemet för vilken no-effect-doser motsvarade exponeringar för 19 och 10 gånger de hos människa (vid 0,5 mg respektive 1 mg). Dessa fynd observerades inte i toxicitetsstudier på andra arter, inklusive apa, med upprepade doser av entecavir dagligen under 1 år i exponeringar på ≥ 100 gånger de hos människa.

I reproduktions-toxikologiska studier där djur administrerats entecavir i upp till 4 veckor, sågs inget tecken på nedsatt fertilitet hos han- eller honråtta vid höga exponeringar. Testikelförändringar (degeneration av sädesledare) noterades i toxicitetsstudier med upprepade doser på gnagare och hund vid exponeringar ≥ 26 gånger de hos människa. Inga testikulära förändringar sågs i en 1 års studie på apa.

Icke-effekt nivå (NOEL) för embryotoxicitet eller modertoxocitet hos dräktig råtta och kanin som administrerats entecavir motsvarade exponering ≥ 21 gånger de hos människa. Hos råtta observerades modertoxicitet, embryofetal toxicitet (resorptioner), lägre fetala kroppsvikt, missbildning av svans och kota, minskad förbening (kota, revben och falang), samt extra lumbalkotor och revben vid höga exponeringar. Hos kanin observerades embryo-fetal toxicitet (resorptioner), minskad förbening (hyoid) och en ökad förekomst av ett 13:e revben vid höga exponeringar. I en peri-postnatal studie på råtta observerades inga oönskade effekter på avkomma. I en separat studie där entecavir 10 mg/kg administrerades till dräktiga, digivande råttor visades både fetal exponering för entecavir och utsöndring av entecavir i mjölk. Hos juvenila råttor som administrerades entecavir från dag 4 till 80 efter födseln, noterades en måttligt reducerad akustisk reaktion på plötsliga ljud under återhämtningsfasen (dag 110 till 114 efter födseln) men inte under doseringsperioden, vid AUC-värden ≥ 92 gånger de humana, vid dosering 0,5 mg eller motsvarande pediatrisk dos. Med tanke på exponeringsmariginalen anses detta fynd sannolikt inte ha någon klinisk betydelse.

Inga tecken på genotoxicitet sågs i Ames mikrobiella mutationstest, i ett genmutationstest på däggdjursceller, och i ett transformationstest med embryoceller från syrisk hamster. En mikrokärnstudie och en DNA-reparationsstudie på råtta var också negativt. Entecavir hade klastogen effekt på humana lymfocytkulturer vid koncentrationer avsevärt högre än de som erhålles kliniskt.

Två års cancerstudier: i mus observerades ökningar i förekomsten av lungtumörer i handjur vid exponeringar ≥ 4 och ≥ 2 gånger de hos människa vid 0,5 mg respektive 1 mg. Tumörutveckling föregicks av pneumocyt-proliferation i lunga vilket ej sågs hos råtta, hund eller apa, vilket tyder på att en nyckelhändelse i utveckling av lungtumör observerad hos mus sannolikt var artspecifik. Ökad förekomst av andra tumörer inklusive hjärngliom hos han- och honråtta, leverkarcinom hos hanmöss, godartade kärltumörer hos honmöss och leveradenom och leverkarcinom hos honråttor sågs endast vid höga livstidsexponeringar. No-effekt-nivån kunde dock inte fastställas med noggrannhet. Fyndens relevans för människa är okänd. För klinisk data, se avsnitt 5.1.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltitol (E965)
Natriumcitrat
Citronsyra, vattenfri
Metylhydroxibensoat (E218)
Propylhydroxibensoat (E216)
Apelsinsmak (acacia och naturliga smakämnen)
Natriumhydroxid för att justera pH till c:a 6
Saltsyra för att justera pH till c:a 6
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med vatten, andra lösningsmedel eller andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år
Efter öppnande kan lösningen användas till och med utgångsdatum på flaskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

210 ml oral lösning i HDPE flaskor med barnsäker förslutning (polypropen). Varje kartong inkluderar en doseringssked (polypropen) med markeringar från 0,5 ml upp till 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/343/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 26 juni 2006
Datum för förnyat godkännande: 26 juni 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCHANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

- Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter
- Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

- Baraclude 0,05 mg/ml oral lösning

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BURK OCH TRYCKFÖRPACKNING) OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter
entecavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg entecavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tryckförpackning: 30 x 1 filmdragerad tablett
90 x 1 filmdragerad tablett
Burk: 30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tryckförpackning:
Förvaras vid högst 30˚C.
Förvaras i originalförpackningen.

Burk:
Förvaras vid högst 25˚C.
Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tryckförpackning:	EU/1/06/343/003	30 x 1 filmdragerad tablett
	EU/1/06/343/006	90 x 1 filmdragerad tablett
Burk:	EU/1/06/343/001	30 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong: Baraclude 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<PC
SN
NN>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 0,5 mg tabletter
entecavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (BURK OCH TRYCKFÖRPACKNING) OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter
entecavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg entecavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Tryckförpackning: 30 x 1 filmdragerad tablett
90 x 1 filmdragerad tablett
Burk: 30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tryckförpackning:
Förvaras vid högst 30˚C.
Förvaras i originalförpackningen.

Burk:
Förvaras vid högst 25˚C.
Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tryckförpackning:	EU/1/06/343/004	30 x 1 filmdragerad tablett
	EU/1/06/343/007	90 x 1 filmdragerad tablett
Burk:	EU/1/06/343/002	30 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong: Baraclude 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<PC
SN
NN>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 1 mg tabletter
entecavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baraclude 0,05 mg/ml oral lösning
entecavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 0,05 mg entecavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: maltitol, konserveringsmedel E216, E218.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

210 ml oral lösning med doseringssked.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/343/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ytterkartong: Baraclude 0,05 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<PC
SN
NN>

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren
Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter
Entecavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Baraclude är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Baraclude
3. Hur du tar Baraclude
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Baraclude ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BARACLUDE är och vad det används för

Baraclude tabletter är ett läkemedel mot virus för behandling av kronisk (långvarig) infektion med hepatit B-virus (HBV) hos vuxna. Baraclude kan användas av personer vars lever är skadad men fortfarande fungerar ordentligt (kompenserad leversjukdom) och av personer vars lever är skadad och inte fungerar ordentligt (dekompenserad leversjukdom).

Baraclude tabletter används också för att behandla kronisk (långvarig) HBV-infektion hos barn och ungdomar mellan 2 till yngre än 18 år. Baraclude kan användas av barn vars lever är skadad men ändå fortfarande fungerar ordentligt (kompenserad leversjukdom).

Infektion med hepatit B-virus kan leda till leverskador. Baraclude minskar mängden virus i din kropp och förbättrar leverns tillstånd.

2. Vad du behöver veta innan du tar BARACLUDE

Ta inte Baraclude
- **om du är allergisk (överkänslig)** mot entecavir eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Baraclude
- **om du någon gång har haft besvär med njurarna**, tala om det för din läkare. Detta är viktigt eftersom Baraclude utsöndras från kroppen genom njurarna och din dos eller doseringsschema kan behöva justeras.

- **sluta inte ta Baraclude utan anvisning från din läkare**, eftersom din hepatit B-infektion kan förvärras efter avbruten behandling. När din behandling med Baraclude avslutas kommer din läkare att följa upp behandlingen samt ta blodprover under flera månader.

- **diskutera med din läkare om din lever fungerar ordentligt,** och om inte, vad detta kan ha för effekt på din Baraclude-behandling.

- **om du också har HIV** (humant immunbristvirus) glöm inte att tala om det för din läkare. Du skall inte ta Baraclude för att behandla din hepatit B-infektion om du inte samtidigt tar läkemedel för HIV, eftersom effekten av framtida HIV-behandling kan minska. Baraclude håller inte din HIV-infektion under kontroll.

- **användning av Baraclude förhindrar inte att du kan smitta andra människor med hepatit B-virus** genom sexuellt umgänge eller kroppsvätskor (inklusive blodsmitta). Det är således viktigt att vidta försiktighetsåtgärder för att hindra att andra blir smittade av hepatit B-virus. Det finns vaccin som skyddar personer som riskerar att smittas av hepatit B-virus.

- **Baraclude tillhör en grupp mediciner som kan orsaka mjölksyraacidos (för mycket mjölksyra i blodet)** och leverförstoring. Symtom såsom illamående, kräkningar och magsmärtor kan tyda på utvecklig av mjölksyraacidos. Denna sällsynta men allvarliga biverkning har i enstaka fall haft dödlig utgång. Mjölksyraacidos förekommer oftare hos kvinnor, särskilt om de är mycket överviktiga. Din läkare kommer att utföra regelbundna kontroller när du tar Baraclude.

- informera din läkare **om du tidigare fått behandling för kronisk hepatit B.**

Barn och ungdomar
Baraclude ska inte användas av barn under 2 år eller som väger mindre än 10 kg.

Andra läkemedel och Baraclude
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Baraclude med mat och dryck
I de flesta fall kan du ta Baraclude med eller utan mat. Har du emellertid tidigare behandlats med ett läkemedel innehållande det verksamma ämnet lamivudin så ska du beakta följande. Om du har bytt till behandling med Baraclude på grund av att behandlingen med lamivudin inte haft tillräcklig effekt bör Baraclude tas en gång dagligen på fastande mage. Om din leversjukdom är väldigt långt framskriden, kommer din läkare också att instruera dig att ta Baraclude på fastande mage. Fastande mage innebär minst 2 timmar efter en måltid och minst 2 timmar före din nästa måltid.
Barn och ungdomar (från 2 till yngre än 18 år) kan ta Baraclude med eller utan mat.

Graviditet, amning och fertilitet
Tala om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Det har inte visats att det är riskfritt att använda Baraclude under graviditet. Baraclude ska inte användas under graviditet om inte din läkare uttryckligen gett anvisning om det. Det är viktigt att kvinnor i fertil ålder som får behandling med Baraclude använder en effektiv preventivmetod för att undvika att bli gravida.

Ammande mödrar bör inte amma under behandling med Baraclude. Tala om för din läkare om du ammar. Det är okänt om entecavir, det aktiva innehållsämnet i Baraclude, utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Yrsel, trötthet och sömnighet är vanliga biverkningar som kan försämra din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du har några frågor kring detta, tala med din läkare.

Baraclude innehåller laktos
Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar BARACLUDE

Alla patienter behöver inte ta samma dos av Baraclude.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

För vuxna är den rekommenderade dosen antingen 0,5 mg eller 1 mg en gång dagligen som intas oralt (genom munnen).

Din dosering är beroende av:
- om du har behandlats för hepatit B-infektion tidigare och vilken medicin du då fick.
- om du har besvär med njurarna. Din läkare kan då ordinera en lägre dos eller instruera dig att ta dosen med längre tidsmellanrum än en gång dagligen.
- din levers tillstånd.

För barn och ungdomar (från 2 till yngre än 18 år)bestämmer barnets läkare den korrekta doseringen baserat på barnets vikt. Baraclude oral lösning rekommenderas för patienter som väger från 10 kg till 32,5 kg.Barn som väger minst 32,6 kg kan ta den orala lösningen eller 0,5 mg tabletten. Alla doser intas oralt (genom munnen) en gång dagligen. Det finns inga rekommendationer för Baraclude för barn under 2 år eller som väger mindre än 10 kg.

Din läkare ordinerar en dos som är anpassad för dig. För att medicinen ska få full effekt och för att minska risken för att utveckla resistens mot behandlingen ska du alltid ta den dos som rekommenderats av din läkare. Din läkare kommer att tala om för dig om och när du ska avsluta behandlingen.

Vissa patienter måste ta Baraclude på fastande mage (se **Baraclude med mat och dryck** i **avsnitt 2**). Om din läkare instruerar dig att ta Baraclude på fastande mage, betyder fastande mage minst 2 timmar efter en måltid och minst två timmar före nästa måltid.

Om du har tagit för stor mängd av Baraclude
Kontakta genast din läkare.

Om du har glömt att ta Baraclude
Det är viktigt att du inte glömmer att ta din medicin. Om du glömt att ta en dos av Baraclude så ta den så snart du kan, och ta sedan nästa dos som vanligt vid den tidpunkt du skulle tagit den. Ta inte den glömda dosen om det bara är kort tid till det att du ska ta din nästa dos. Vänta då och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Sluta inte att ta Baraclude utan anvisning från din läkare
Vissa personer får mycket allvarliga hepatitsymtom när de slutar ta Baraclude. Tala genast med din läkare om du märker några symtomförändringar när du slutat med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Patienter som behandlats med Baraclude har rapporterat följande biverkningar:

Vuxna
- vanliga (minst 1 av 100 patienter): huvudvärk, sömnlöshet, trötthet, yrsel, sömnighet, kräkningar, diarré, illamående, dyspepsi (problem med matsmältningen som ger obehag i mage och tarmar efter måltider) och förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet.
- mindre vanliga (minst 1 av 1 000 patienter): utslag, håravfall.
- sällsynta (minst 1 av 10 000 patienter): allvarliga allergiska reaktioner.

Barn och ungdomar
Biverkningarna upplevda av barn och ungdomar liknar de ovan beskrivna för vuxna med följande skillnad:
Mycket vanliga (minst 1 av 10 patienter): låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar som är viktiga vid försvar mot infektioner).

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BARACLUDE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatum som anges på burken, tryckförpackningen eller kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tryckförpackning: förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen.
Burk: förvaras vid högst 25°C. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är entecavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg entecavir.
- Övriga innehållsämnen är:
  Tablettkärna: krospovidon, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och povidon.
  Filmöverdrag: hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E171) och polysorbat 80 (E433).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
De filmdragerade tabletterna (tabletterna) är vita till benvita och triangulära. De är märkta med ”BMS” på ena sidan och ”1611” på den andra. Baraclude 0,5 mg filmdragerade tabletter säljs i förpackningar om 30 x 1 eller 90 x 1 filmdragerad tablett (i endos-blister) och i burkar om 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Innehavare av godkännande för försäljning:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren
Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter
Entecavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Baraclude är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Baraclude
3. Hur du tar Baraclude
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Baraclude ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BARACLUDE är och vad det används för

Baraclude tabletter är ett läkemedel mot virus för behandling av kronisk (långvarig) infektion med hepatit B-virus (HBV) hos vuxna. Baraclude kan användas av personer vars lever är skadad men fortfarande fungerar ordentligt (kompenserad leversjukdom) och av personer vars lever är skadad och inte fungerar ordentligt (dekompenserad leversjukdom).

Baraclude tabletter används också för att behandla kronisk (långvarig) HBV-infektion hos barn och ungdomar mellan 2 till yngre än 18 år. Baraclude kan användas av barn vars lever är skadad men ändå fortfarande fungerar ordentligt (kompenserad leversjukdom).

Infektion med hepatit B-virus kan leda till leverskador. Baraclude minskar mängden virus i din kropp och förbättrar leverns tillstånd.

2. Vad du behöver veta innan du tar BARACLUDE

Ta inte Baraclude
- **om du är allergisk (överkänslig)** mot entecavir eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Baraclude
- **om du någon gång har haft besvär med njurarna**, tala om det för din läkare. Detta är viktigt eftersom Baraclude utsöndras från kroppen genom njurarna och din dos eller doseringsschema kan behöva justeras.

- **sluta inte ta Baraclude utan anvisning från din läkare**, eftersom din hepatit B-infektion kan förvärras efter avbruten behandling. När din behandling med Baraclude avslutas kommer din läkare att följa upp behandlingen samt ta blodprover under flera månader.

- **diskutera med din läkare om din lever fungerar ordentligt,** och om inte, vad detta kan ha för effekt på din Baraclude-behandling.

- **om du också har HIV** (humant immunbristvirus) glöm inte att tala om det för din läkare. Du skall inte ta Baraclude för att behandla din hepatit B-infektion om du inte samtidigt tar läkemedel för HIV, eftersom effekten av framtida HIV-behandling kan minska. Baraclude håller inte din HIV-infektion under kontroll.

- **användning av Baraclude förhindrar inte att du kan smitta andra människor med hepatit B-virus** genom sexuellt umgänge eller kroppsvätskor (inklusive blodsmitta). Det är således viktigt att vidta försiktighetsåtgärder för att hindra att andra blir smittade av hepatit B-virus. Det finns vaccin som skyddar personer som riskerar att smittas av hepatit B-virus.

- **Baraclude tillhör en grupp mediciner som kan orsaka mjölksyraacidos (för mycket mjölksyra i blodet)** och leverförstoring. Symtom såsom illamående, kräkningar och magsmärtor kan tyda på utvecklig av mjölksyraacidos. Denna sällsynta men allvarliga biverkning har i enstaka fall haft dödlig utgång. Mjölksyraacidos förekommer oftare hos kvinnor, särskilt om de är mycket överviktiga. Din läkare kommer att utföra regelbundna kontroller när du tar Baraclude.

- informera din läkare **om du tidigare fått behandling för kronisk hepatit B.**

Barn och ungdomar
Baraclude ska inte användas av barn under 2 år eller som väger mindre än 10 kg.

Andra läkemedel och Baraclude
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Baraclude med mat och dryck
I de flesta fall kan du ta Baraclude med eller utan mat. Har du emellertid tidigare behandlats med ett läkemedel innehållande det verksamma ämnet lamivudin så ska du beakta följande. Om du har bytt till behandling med Baraclude på grund av att behandlingen med lamivudin inte haft tillräcklig effekt bör Baraclude tas en gång dagligen på fastande mage. Om din leversjukdom är väldigt långt framskriden, kommer din läkare också att instruera dig att ta Baraclude på fastande mage. Fastande mage innebär minst 2 timmar efter en måltid och minst 2 timmar före din nästa måltid.

Graviditet, amning och fertilitet
Tala om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Det har inte visats att det är riskfritt att använda Baraclude under graviditet. Baraclude ska inte användas under graviditet om inte din läkare uttryckligen gett anvisning om det. Det är viktigt att kvinnor i fertil ålder som får behandling med Baraclude använder en effektiv preventivmetod för att undvika att bli gravida.

Ammande mödrar bör inte amma under behandling med Baraclude. Tala om för din läkare om du ammar. Det är okänt om entecavir, det aktiva innehållsämnet i Baraclude, utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Yrsel, trötthet och sömnighet är vanliga biverkningar som kan försämra din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du har några frågor kring detta, tala med din läkare.

Baraclude innehåller laktos
Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar BARACLUDE

Alla patienter behöver inte ta samma dos av Baraclude.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

För vuxna är den rekommenderade dosen antingen 0,5 mg eller 1 mg en gång dagligen som intas oralt (genom munnen).

Din dosering är beroende av:
- om du har behandlats för hepatit B-infektion tidigare och vilken medicin du då fick.
- om du har besvär med njurarna. Din läkare kan då ordinera en lägre dos eller instruera dig att ta dosen med längre tidsmellanrum än en gång dagligen.
- din levers tillstånd.

För barn och ungdomar (från 2 till yngre än 18 år)finns Baraclude oral lösning eller Baraclude 0,5 mg tabletter tillgängliga.

Din läkare ordinerar en dos som är anpassad för dig. För att medicinen ska få full effekt och för att minska risken för att utveckla resistens mot behandlingen ska du alltid ta den dos som rekommenderats av din läkare. Din läkare kommer att tala om för dig om och när du ska avsluta behandlingen.

Vissa patienter måste ta Baraclude på fastande mage (se **Baraclude med mat och dryck** i **avsnitt 2**). Om din läkare instruerar dig att ta Baraclude på fastande mage, betyder fastande mage minst 2 timmar efter en måltid och minst två timmar före nästa måltid.

Om du har tagit för stor mängd av Baraclude
Kontakta genast din läkare.

Om du har glömt att ta Baraclude
Det är viktigt att du inte glömmer att ta din medicin. Om du glömt att ta en dos av Baraclude så ta den så snart du kan, och ta sedan nästa dos som vanligt vid den tidpunkt du skulle tagit den. Ta inte den glömda dosen om det bara är kort tid till det att du ska ta din nästa dos. Vänta då och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Sluta inte att ta Baraclude utan anvisning från din läkare
Vissa personer får mycket allvarliga hepatitsymtom när de slutar ta Baraclude. Tala genast med din läkare om du märker några symtomförändringar när du slutat med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Patienter som behandlats med Baraclude har rapporterat följande biverkningar:

Vuxna
- vanliga (minst 1 av 100 patienter): huvudvärk, sömnlöshet, trötthet, yrsel, sömnighet, kräkningar, diarré, illamående, dyspepsi (problem med matsmältningen som ger obehag i mage och tarmar efter måltider) och förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet.
- mindre vanliga (minst 1 av 1 000 patienter): utslag, håravfall.
- sällsynta (minst 1 av 10 000 patienter): allvarliga allergiska reaktioner.

Barn och ungdomar
Biverkningarna upplevda av barn och ungdomar liknar de ovan beskrivna för vuxna med följande skillnad:

Mycket vanliga (minst 1 av 10 patienter): låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar som är viktiga vid försvar mot infektioner).

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BARACLUDE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatum som anges på burken, tryckförpackningen eller kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tryckförpackning: förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen.
Burk: förvaras vid högst 25°C. Tillslut burken väl.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är entecavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg entecavir.
- Övriga innehållsämnen är:
  Tablettkärna: krospovidon, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och povidon.
  Filmöverdrag: hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E171) och röd järnoxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
De filmdragerade tabletterna (tabletterna) är rosa och triangulära. De är märkta med ”BMS” på ena sidan och ”1612” på den andra. Baraclude 1 mg filmdragerade tabletter säljs i förpackningar om 30 x 1 eller 90 x 1 filmdragerad tablett (i endos-blister) och i burkar om 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Innehavare av godkännande för försäljning:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/

Bipacksedel: Information till användaren

Baraclude 0,05 mg/ml oral lösning
Entecavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Baraclude är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Baraclude
3. Hur du tar Baraclude
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Baraclude ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BARACLUDE är och vad det används för

Baraclude oral lösning är ett läkemedel mot virus för behandling av kronisk (långvarig) infektion med hepatit B-virus (HBV) hos vuxna. Baraclude kan användas av personer vars lever är skadad men fortfarande fungerar ordentligt (kompenserad leversjukdom) och av personer vars lever är skadad och inte fungerar ordentligt (dekompenserad leversjukdom).

Baraclude oral lösning används också för att behandla kronisk (långvarig) HBV-infektion hos barn och ungdomar mellan 2 till yngre än 18 år. Baraclude kan användas av barn vars lever är skadad men ändå fortfarande fungerar ordentligt (kompenserad leversjukdom).

Infektion med hepatit B-virus kan leda till leverskador. Baraclude minskar mängden virus i din kropp och förbättrar leverns tillstånd.

2. Vad du behöver veta innan du tar BARACLUDE

Ta inte Baraclude
- **om du är allergisk (överkänslig)** mot entecavir eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Baraclude
- **om du någon gång har haft besvär med njurarna**, tala om det för din läkare. Detta är viktigt eftersom Baraclude utsöndras från kroppen genom njurarna och din dos eller doseringsschema kan behöva justeras.

- **sluta inte ta Baraclude utan anvisning från din läkare**, eftersom din hepatit B-infektion kan förvärras efter avbruten behandling. När din behandling med Baraclude avslutas kommer din läkare att följa upp behandlingen samt ta blodprover under flera månader.

- **diskutera med din läkare om din lever fungerar ordentligt,** och om inte, vad detta kan ha för effekt på din Baraclude-behandling.

- **om du också har HIV** (humant immunbristvirus) glöm inte att tala om det för din läkare. Du skall inte ta Baraclude för att behandla din hepatit B-infektion om du inte samtidigt tar läkemedel för HIV, eftersom effekten av framtida HIV-behandling kan minska. Baraclude håller inte din HIV-infektion under kontroll.

- **användning av Baraclude förhindrar inte att du kan smitta andra människor med hepatit B-virus** genom sexuellt umgänge eller kroppsvätskor (inklusive blodsmitta). Det är således viktigt att vidta försiktighetsåtgärder för att hindra att andra blir smittade av hepatit B-virus. Det finns vaccin som skyddar personer som riskerar att smittas av hepatit B-virus.

- **Baraclude tillhör en grupp mediciner som kan orsaka mjölksyraacidos (för mycket mjölksyra i blodet)** och leverförstoring. Symtom såsom illamående, kräkningar och magsmärtor kan tyda på utveckling av mjölksyraacidos. Denna sällsynta men allvarliga biverkning har i enstaka fall haft dödlig utgång. Mjölksyraacidos förekommer oftare hos kvinnor, särskilt om de är mycket överviktiga. Din läkare kommer att utföra regelbundna kontroller när du tar Baraclude.

- informera din läkare **om du tidigare fått behandling för kronisk hepatit B.**

Barn och ungdomar
Baraclude ska inte användas av barn under 2 år eller som väger mindre än 10 kg.

Andra läkemedel och Baraclude
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Baraclude med mat och dryck
I de flesta fall kan du ta Baraclude med eller utan mat. Har du emellertid tidigare behandlats med ett läkemedel innehållande det verksamma ämnet lamivudin så ska du beakta följande. Om du har bytt till behandling med Baraclude på grund av att behandlingen med lamivudin inte haft tillräcklig effekt bör Baraclude tas en gång dagligen på fastande mage. Om din leversjukdom är väldigt långt framskriden, kommer din läkare också att instruera dig att ta Baraclude på fastande mage. Fastande mage innebär minst 2 timmar efter en måltid och minst 2 timmar före din nästa måltid.
Barn och ungdomar (från 2 till yngre än 18 år) kan ta Baraclude med eller utan mat.

Graviditet, amning och fertilitet
Tala om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Det har inte visats att det är riskfritt att använda Baraclude under graviditet. Baraclude ska inte användas under graviditet om inte din läkare uttryckligen gett anvisning om det. Det är viktigt att kvinnor i fertil ålder som får behandling med Baraclude använder en effektiv preventivmetod för att undvika att bli gravida.

Ammande mödrar bör inte amma under behandling med Baraclude. Tala om för din läkare om du ammar. Det är okänt om entecavir, det aktiva innehållsämnet i Baraclude, utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Yrsel, trötthet och sömnighet är vanliga biverkningar som kan försämra din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du har några frågor kring detta, tala med din läkare.

Baraclude innehåller maltitol, metylhydroxibensoat (E218), propylhydroxibensoat (E216) och natrium
Detta läkemedel innehåller maltitol. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Denna produkt innehåller metylhydroxibensoat (E218) och propylhydroxibensoat (E216) som kan orsaka allergiska reaktioner (som kan vara fördröjda).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar BARACLUDE

Alla patienter behöver inte ta samma dos av Baraclude.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

För vuxna är den rekommenderade dosen antingen 0,5 mg (10 ml) eller 1 mg (20 ml) en gång dagligen som intas oralt (genom munnen).

Din dosering är beroende av:
- om du har behandlats för infektion med hepatit B-virus tidigare och vilken medicin du då fick.
- om du har besvär med njurarna. Din läkare kan då ordinera en lägre dos eller instruera dig att ta dosen med längre tidsmellanrum än en gång dagligen.
- din levers tillstånd.

För barn och ungdomar (från 2 till 18 år) bestämmer barnets läkare den korrekta dosen baserat på barnets vikt. Korrekt dosering av Baraclude oral lösning för barn och ungdomar beräknas efter kroppsvikt och dosen ska intas oralt (genom munnen) en gång dagligen, enligt vad som visas nedan:

Kroppsvikt	Rekommenderad dosering oral lösning, en gång dagligen
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
Minst 32,6 kg	10,0 ml

Det finns inga dosrekommendationer för Baraclude för barn yngre än 2 år eller som väger mindre än 10 kg.

Din läkare ordinerar en dos som är anpassad för dig. För att medicinen ska få full effekt och för att minska risken för att utveckla resistens mot behandlingen ska du alltid ta den dos som rekommenderats av din läkare. Ta Baraclude så länge som din läkare har sagt att du ska ta det. Din läkare kommer att tala om för dig om och när du ska avsluta behandlingen.

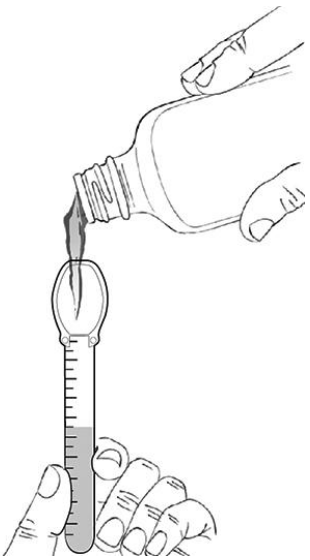
Baraclude oral lösning är färdig att använda. Späd eller blanda inte denna lösning med vatten eller någonting annat.

Baraclude oral lösning levereras med en doseringssked med markeringar från 0,5 till 10 milliliter. Använd skeden på följande sätt:

1. Håll skeden vertikalt (rakt upp) och fyll den långsamt till den markering som motsvarar den ordinerade dosen. Håll skeden med volymmarkeringarna mot dig och kontrollera att den fyllts till den rätta markeringen.

2. Svälj medicinen direkt från doseringsskeden.

3. Skölj skeden med vatten efter varje användning och låt den lufttorka.



Vissa patienter måste ta Baraclude på fastande mage (se **Baraclude med mat och dryck** i **avsnitt 2**). Om din läkare instruerar dig att ta Baraclude på fastande mage, betyder fastande mage minst 2 timmar efter en måltid och minst två timmar före nästa måltid.

Om du har tagit för stor mängd av Baraclude
Kontakta genast din läkare.

Om du har glömt att ta Baraclude
Det är viktigt att du inte glömmer att ta din medicin. Om du glömt att ta en dos av Baraclude så ta den så snart du kan, och ta sedan nästa dos som vanligt vid den tidpunkt du skulle tagit den. Ta inte den glömda dosen om det bara är kort tid till det att du ska ta din nästa dos. Vänta då och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Sluta inte att ta Baraclude utan anvisning från din läkare
Vissa personer får mycket allvarliga hepatitsymtom när de slutar ta Baraclude. Tala genast med din läkare om du märker några symtomförändringar när du slutat med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Patienter som behandlats med Baraclude har rapporterat följande biverkningar:

Vuxna
- vanliga (minst 1 av 100 patienter): huvudvärk, sömnlöshet, trötthet, yrsel, sömnighet, kräkningar, diarré, illamående, dyspepsi (problem med matsmältningen som ger obehag i mage och tarmar efter måltider) och förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet.
- mindre vanliga (minst 1 av 1 000 patienter): utslag, håravfall.
- sällsynta (minst 1 av 10 000 patienter): allvarliga allergiska reaktioner.

Barn och ungdomar
Biverkningarna upplevda av barn och ungdomar liknar de ovan beskrivna för vuxna med följande skillnad:
Mycket vanliga (minst 1 av 10 patienter): låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar som är viktiga vid försvar mot infektioner).

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BARACLUDE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd detta läkemedel före utgångsdatum som anges på flaskan eller kartongen efter EXP eller Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är entecavir. Varje ml oral lösning innehåller 0,05 mg entecavir.
- Övriga innehållsämnen är: vattenfri citronsyra, maltitol (E965), metylhydroxibensoat (E218), propylhydroxibensoat (E216), apelsinsmak (acacia och naturliga smakämnen), natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyra och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Den orala lösningen är en klar, färglös till blekgul lösning. Baraclude 0,05 mg/ml oral lösning tillhandahålles i en flaska som innehåller 210 ml oral lösning. Varje kartong innehåller en doseringssked (polypropylen) med markeringar från 0,5 ml till 10 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Innehavare av godkännande för försäljning:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

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

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

Doseringsskeden tillverkas av: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Auktoriserat ombud inom EES för Comar Plastics: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannofer, Tyskland.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/