

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 0,5 mg entecavir (som monohydrat).

Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 1 mg entecavir (som monohydrat).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 0,5 mg tablet indeholder 120,5 mg lactose.

Hver 1 mg tablet indeholder 241 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til grålig hvid trekantet tablet med "BMS" mærket på den ene side og "1611" på den anden.

Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter

Lys rød trekantet tablet med "BMS" mærket på den ene side og "1612" på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Baraclude er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B-virus- (HBV) infektion (se pkt. 5.1) hos voksne med:

- kompenseret leversygdom og tegn på aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjet serum-alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv inflammation og/eller fibrose.
- inkompeniseret leversygdom (se pkt. 4.4).

For både kompenseret og inkompeniseret leversygdom er denne indikation baseret på data fra kliniske forsøg hos nukleosid-naive patienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ HBV-infektion. For patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Baraclude er også indiceret til behandling af kronisk HBV-infektion hos nukleosid-naive pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom, som har tegn på aktiv virusreplikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT eller histologisk påvist moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Angående beslutningen om at initiere behandling hos pædiatriske patienter henvises til pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B-infektion.

Dosering

### *Kompenseret leversygdom*

*Nukleosid-naive patienter:* Den anbefalede dosis til voksne er 0,5 mg én gang dagligt, med eller uden mad.

*Lamivudinrefraktære patienter* (dvs. med verificeret viræmi under behandling med lamivudin eller tilstedeværelse af lamivudinresistens-mutationer [LVDr]) (se pkt. 4.4 og 5.1): Anbefalet dosis til voksne er 1 mg, én gang dagligt, som skal tages på tom mave (mere end 2 timer før og mere end 2 timer efter et måltid) (se pkt. 5.2). Ved tilstedeværelse af LVDr-mutationer bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for hverken lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir (se pkt. 4.4).

### *Inkompenseret leversygdom*

Den anbefalede dosis til voksne patienter med inkompenseret leversygdom er 1 mg en gang dagligt, som skal tages på tom mave (mere end 2 timer før og mere end 2 timer efter et måltid) (se pkt. 5.2). Ved patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, se pkt. 4.4 og 5.1.

### *Behandlingsvarighed*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. Seponering af behandling kan overvejes i følgende tilfælde:

- HBeAg-positive voksne patienter skal behandles mindst indtil 12 måneder efter, de har opnået HBe-serokonvertering (tab af HBeAg og HBV-DNA med påvisning af anti-HBe ved 2 på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker (se pkt. 4.4).
- HBeAg-negative voksne patienter skal behandles mindst indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker. Ved længerevarende behandling igennem mere end 2 år, anbefales jævnlige revurderinger med henblik på at bekræfte, at den valgte behandling fortsat er relevant for patienten.

Hos patienter med inkompenseret leversygdom eller cirrose frarådes seponering af behandlingen.

### *Pædiatrisk population*

Til passende dosering af børn og unge findes Baraclude oral opløsning eller Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter.

Beslutningen om at behandle pædiatriske patienter bør være baseret på en omhyggelig vurdering af den enkelte patients behov og i henhold til gældende retningslinjer for pædiatrisk behandling, herunder histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved længerevarende virologisk suppression skal afvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis B-virus.

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder inden behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom forårsaget af HBeAG-positiv kronisk hepatitis B og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAG-negativ sygdom.

Pædiatriske patienter med en kropsvægt på mindst 32,6 kg skal have en daglig dosis på en 0,5 mg tablet eller 10 ml (0,5 mg) oral opløsning med eller uden mad. Den orale opløsning bør anvendes til patienter med en kropsvægt under 32,6 kg

### *Behandlingsvarighed hos pædiatriske patienter*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. I henhold til gældende retningslinjer for pædiatrisk behandling bør seponering af behandlingen overvejes i følgende tilfælde:

- Hos HBeAg-positive pædiatriske patienter bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter at have opnået ikke-detekterbart HBV-DNA og HBeAg-serokonvertering (tab af HBeAg og anti-HBe-detektion ved 2 på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders

mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker. Serum-ALAT og HBV-DNA-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

- Hos HBeAg-negative pædiatriske patienter bør behandlingen administreres indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker.

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt.

*Ældre patienter:* Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder. Dosis skal justeres i overensstemmelse med patientens nyrefunktion (se doseringsanbefalinger ved nyreinsufficiens samt pkt. 5.2).

*Køn og race:* Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn eller race.

*Nyreinsufficiens:* Clearance af entecavir falder med faldende kreatinin-clearance (se pkt. 5.2). Dosisjustering anbefales hos patienter med kreatinin-clearance < 50 ml/min, inklusive patienter i hæmodialyse eller i vedvarende ambulant peritonealdialyse (CAPD). Det anbefales at reducere daglig dosis af Baraclude oral opløsning, som angivet i tabellen. Hvis oral opløsning ikke er tilgængelig, kan dosis alternativt justeres ved at øge dosisintervallet, som vist i tabellen. De foreslåede dosisændringer er baserede på en ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerhed og effekt af disse er ikke klinisk evalueret. Virologisk respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

Kreatinin-clearance (ml/min)	Baraclude-dosis*	
	Nukleosid-naive patienter	Lamivudin-refraktære patienter eller patienter med inkomenseret leversygdom
≥ 50	0,5 mg én gang dagligt	1 mg én gang dagligt
30 – 49	0,25 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 48. time	0,5 mg én gang dagligt
10 – 29	0,15 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 72. time	0,3 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 48. time
< 10 Hæmodialyse eller CAPD**	0,05 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 5.-7. dag	0,1 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 72. time

\* ved doser < 0,5 mg Baraclude anbefales oral opløsning.

\*\*på hæmodialysedage administreres entecavir efter hæmodialysen.

*Leverinsufficiens:* dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens.

#### Administration

Baraclude skal tages oralt.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

*Nyreinsufficiens:* Justering af dosis anbefales til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). De foreslåede dosisændringer er baserede på en ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerhed og effekt af disse er ikke klinisk evalueret. Virologisk respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

*Hepatitis-eksacerbationer:* Spontane eksacerbationer ved kronisk hepatitis B er relativt hyppige og karakteriseres ved forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter påbegyndelse af antiviral behandling, kan serum-ALAT stige hos nogle patienter i takt med, at serum-HBV-DNA falder (se pkt. 4.8). Blandt entecavir-behandlede patienter gik der i gennemsnit 4 - 5 uger inden eksacerbationerne indtrådte. Hos patienter med kompenseret leversygdom ledsages disse stigninger i serum-ALAT generelt ikke af stigninger i serum-bilirubin eller hepatisk inkomensation. Patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose kan have højere risiko for hepatisk inkomensation efter hepatitis-eksacerbation og bør derfor monitoreres tæt under behandling.

Akut hepatitis-eksacerbation er ligeledes indberettet hos patienter, som har seponeret hepatitis B-behandling (se pkt. 4.2). Eksacerbationer efter behandling er sædvanligvis forbundet med stigning i HBV-DNA, og størstedelen synes at være selvbegrænsende. Der er dog indberettet svære eksacerbationer, inklusive død.

Blandt entecavir-behandlede patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, var den gennemsnitlige tid til eksacerbation efter behandling 23 - 24 uger, og de fleste tilfælde blev indberettet blandt HBeAg-negative patienter (se pkt. 4.8). Leverfunktionen skal løbende monitoreres med faste intervaller med såvel klinisk som laboratoriemæssig opfølgning igennem mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandling. Hvis det er relevant, kan genoptagelse af hepatitis B-behandling være berettiget.

*Patienter med inkomenseret leversygdom:* Der er set en højere forekomst af alvorlige leverbivirkninger (uanset kausalitet) hos patienter med inkomenseret leversygdom, især hos patienter med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C sygdom, sammenlignet med patienter med kompenseret leverfunktion. Derudover kan patienter med inkomenseret leversygdom have større risiko for laktacidose og for specifikke renale bivirkninger, såsom hepatorenalt syndrom. Derfor bør kliniske parametre og laboratorieparametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation (se også pkt. 4.8 og 5.1).

*Laktacidose og svær hepatomegali med steatose:* Der er indberettet tilfælde af laktacidose (uden hypoksæmi), i nogle tilfælde letal, sædvanligvis forbundet med svær hepatomegali og leversteatose, ved brug af nukleosidanaloger. Da entecavir er et nukleosidanalog, kan denne risiko ikke udelukkes. Behandling med nukleosidanaloger skal seponeres i tilfælde af hurtigt stigende aminotransferaseniveauer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidose/laktacidose af ukendt ætologi. Benigne fordøjelsessymptomer, fx kvalme, opkastning og mavesmerter, kan være tegn på udvikling af laktacidose. Svære tilfælde, i visse tilfælde med dødelig udgang, har været forbundet med pankreatitis, leversvigt/leversteatosis, nyresvigt og forhøjede niveauer af serum-lactat. Der bør udvises forsigtighed, når nukleosidanaloger ordineres til patienter (særligt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdom. Disse patienter skal monitoreres tæt.

For at differentiere mellem stigninger i aminotransferaser på grund af respons på behandling og stigninger, der kan være forbundet med laktacidose, bør lægen sikre sig, at stigningerne i ALAT er forbundet med forbedringer i andre laboratoriemarkører for kronisk hepatitis B.

*Resistens og specifikke forsigtighedsregler for lamivudin-refraktære patienter:* Mutationer i den HBV-polymerase, der koder for lamivudin-resistens-substitutioner, kan forårsage sekundære substitutioner, inklusive entecavir-associerede resistens-substitutioner (ETV<sub>r</sub>). Der er set ETV<sub>r</sub>-substitutioner hos en lille procentdel af de lamivudin-refraktære patienter. ETV<sub>r</sub>-substitutioner er set ved segment rtT184, rtS202 eller rtM250 ved *baseline*. Patienter med lamivudin-resistent HBV har højere risiko for efterfølgende at udvikle entecavir-resistens end patienter, der ikke er lamivudin-refraktære. I studier

med lamivudin-refraktære patienter var den kumulative sandsynlighed for udvikling af genotypisk entecavir-resistens efter 1, 2, 3, 4 og 5 års behandling henholdsvis 6%, 15%, 36%, 47% og 51%. Virologisk respons skal monitoreres hyppigt i den lamivudin-refraktære population, og der skal udføres relevant resistenstest. Hos patienter med suboptimal virologisk respons efter 24 ugers behandling med entecavir bør justering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved opstart af behandling hos patienter med dokumenteret lamivudin-resistent HBV i anamnesen bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for hverken lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

Præ-eksisterende lamivudin-resistent HBV er associeret med en øget risiko for efterfølgende entecavir-resistens uanset graden af leversygdom; hos patienter med inkompenenseret leversygdom kan virologisk svigt være associeret med alvorlige kliniske komplikationer af den underliggende leversygdom. Hos patienter med både inkompenenseret leversygdom og lamivudin-resistent HBV bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for enten lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

*Pædiatrisk population:* Der blev observeret en lavere virologisk responsrate (HBV-DNA < 50 IE/ml) hos pædiatriske patienter med HBV-DNA  $\geq 8.0 \log_{10}$  IE/ml ved *baseline* (se pkt. 5.1). Entecavir bør kun anvendes hos disse patienter, hvis den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko for barnet (f.eks. resistens). Eftersom nogle pædiatriske patienter kan have behov for længevarende eller endog livsvarig behandling af kronisk aktiv hepatitis-B, bør entecavirs påvirkning af fremtidige behandlingsmuligheder tages i betragtning.

*Levertransplanterede patienter:* Nyrefunktionen skal vurderes omhyggelig inden og under behandling med entecavir til levertransplanterede patienter, der får ciclosporin eller tacrolimus (se pkt. 5.2).

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der er ingen data vedrørende effekt af entecavir hos patienter, der samtidigt er inficerede med hepatitis C- eller D-virus.

*Humant immundefektvirus (hiv)/HBV-inficerede patienter som ikke samtidig får antiretroviral behandling:* Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke samtidig får effektiv hiv-behandling. Fremkomsten af hiv-resistens er set, når entecavir blev anvendt til behandling af kronisk hepatitis B-infektion hos patienter med hiv-infektion, som ikke fik antiretroviral kombinationsbehandling (highly active antiretroviral therapy - HAART) (se pkt. 5.1). Behandling med entecavir bør derfor ikke anvendes til hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke får HAART. Entecavir er ikke blevet undersøgt til behandling af hiv-infektion og frarådes til dette brug.

*hiv/HBV-inficerede patienter, som samtidig får antiretroviral behandling:* Entecavir er blevet undersøgt hos 68 voksne med hiv/HBV-infektion, der modtog HAART-regimen, der indeholdt lamivudin (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data vedrørende effekten af entecavir hos HBeAg-negative patienter med samtidig hiv-infektion. Der er begrænsede data vedrørende patienter med samtidig hiv-infektion, som har lave CD4-tal (< 200 celler/mm<sup>3</sup>).

*Generelt:* Patienterne skal informeres om, at det ikke er påvist, at behandling med entecavir mindsker risikoen for overførsel af HBV, og at der derfor fortsat skal tages relevante forholdsregler.

*Lactose:* Dette lægemiddel indeholder 120,5 mg lactose ved en daglig dosis på 0,5 mg og 241 mg lactose ved en daglig dosis på 1 mg.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

Der findes en lactosefri Baraclude oral opløsning til disse patienter.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da entecavir fortrinsvis elimineres via nyrerne (se pkt. 5.2), kan samtidig administration med præparater, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer med hensyn til aktiv tubulær udskillelse, forøge serumkoncentrationen af de respektive præparater. Bortset fra lamivudin, adefovirdipivoxil- og

tenofoviridisoproxilfumarat er effekten ved samtidig administration af entecavir og præparater, der udskilles gennem nyrerne eller påvirker nyrefunktionen, ikke evalueret. Hvis entecavir administreres samtidig med sådanne præparater, bør patienten monitoreres tæt for bivirkninger.

Der er ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem entecavir og lamivudin, adefovir eller tenofovir.

Entecavir er ikke et substrat af og virker ikke inducerende eller hæmmende på cytokrom P450-enzymet (CYP450) (se pkt. 5.2). CYP450-medierede lægemiddelinteraktioner med entecavir er derfor ikke sandsynlige.

#### *Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Kvinder i fertil alder:* Da de potentielle risici for fostret ikke kendes, bør kvinder i den fertile alder bruge effektiv kontraception.

*Graviditet:* Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af entecavir hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Baraclude bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Der er ingen data vedrørende effekt af entecavir på overførsel af HBV fra mor til nyfødt. Der bør derfor interveneres på relevant vis for at forhindre neonatal erhvervelse af HBV.

*Amning:* Det vides ikke, om entecavir udskilles i modermælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyr har vist, at entecavir udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for nærmere oplysninger). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for spædbørn. Amning bør afbrydes under behandling med Baraclude.

*Fertilitet:* Toksikologiske studier af dyr, der fik entecavir, har ikke vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed og søvnighed er hyppige bivirkninger, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### *a. Oversigt over sikkerhedsprofilen*

I kliniske studier med patienter med kompenseret leversygdom var de almindeligste bivirkninger af alle sværhedsgrader, og hvor en forbindelse med entecavir var mulig, hovedpine (9%), træthed (6%), svimmelhed (4%) og kvalme (3%). Der er også rapporteret om forværring af hepatitis under og efter seponering af behandling med entecavir (se pkt. 4.4 og *c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*).

#### *b. Liste i tabelform over bivirkninger*

Bedømmelsen af bivirkninger er baseret på erfaringer fra postmarketing-overvågning og fire kliniske studier, hvor 1.720 patienter med kronisk hepatitis B-infektion og kompenseret leversygdom fik dobbeltblind-behandling med entecavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i op til 107 uger (se pkt. 5.1). I disse studier var sikkerhedsprofilerne, herunder afvigelser i laboratorieprøver, sammenlignelige for entecavir 0,5 mg dagligt (679 nukleosid-naive HBeAg-positive eller -negative patienter behandlet i gennemsnitligt 53 uger), entecavir 1 mg dagligt (183 lamivudin-refraktære patienter behandlet i gennemsnitligt 69 uger) og lamivudin.

Bivirkninger, der som minimum vurderedes som muligvis at være forbundet med entecavir, angives efter organklasse nedenfor. Hyppighed defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Inden for hver

enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<i>Immunsystemet:</i>	sjældent: anafylaktoid reaktion
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	almindelig: søvnløshed
<i>Nervesystemet:</i>	almindelig: hovedpine, svimmelhed, søvnighed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	almindelig: opkastning, diarré, kvalme, dyspepsi
<i>Lever og galdeveje:</i>	almindelig: forhøjede aminotransferaser
<i>Hud og subkutane væv:</i>	ikke almindelig: udslæt, alopeci
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	almindelig: træthed

Der er rapporteret om tilfælde af laktacidose, ofte associeret med hepatisk inkompenation, andre alvorlige medicinske tilstande eller lægemiddeleksponering (se pkt. 4.4).

Behandling ud over 48 uger: Fortsat behandling med entecavir, med en gennemsnitlig varighed på 96 uger, har ikke rejst nye sikkerhedsspørgsmål.

#### *c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Unormale laboratorieprøver: I kliniske studier med nukleosid-naive patienter havde 5 % ALAT-stigninger > 3 gange *baseline*, og < 1% havde forhøjet ALAT > 2 gange *baseline* samt total-bilirubin > 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) og > 2 gange *baseline*. Albuminniveauer < 2,5 g/dl (25 g/l) forekom hos < 1% af patienterne, amylaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 2%, lipaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 11% samt trombocytter < 50.000/mm<sup>3</sup> hos < 1%.

I kliniske forsøg med lamivudin-refraktære patienter havde 4% af patienterne ALAT-stigninger > 3 gange *baseline*; < 1% havde ALAT-stigninger > 2 gange *baseline* sammen med total-bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange *baseline*. Der sås amylaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 2% af patienterne, lipaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 18% og trombocytter < 50.000/mm<sup>3</sup> hos < 1%.

Eksacerbationer under behandling: I studier med patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline* hos 2% af de entecavir-behandlede patienter vs. 4% af de lamivudin-behandlede patienter. I studier med lamivudin-refraktære patienter sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline* hos 2% af entecavir-behandlede patienter vs. 11% af lamivudin-behandlede patienter. Blandt entecavir-behandlede patienter var den gennemsnitlige tid til ALAT-stigninger under behandling 4 - 5 uger. Stigningerne svandt generelt ved fortsat behandling og de var, i de fleste tilfælde, forbundet med en  $\geq 2 \log_{10}$ /ml reduktion i viral load, der gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Periodisk monitorering af leverfunktion anbefales under behandling.

Eksacerbationer efter seponering af behandling: Der er indberettet akutte eksacerbationer af hepatitis hos patienter, som har seponeret behandling af hepatitis B, inklusive behandling med entecavir (se pkt. 4.4). I studier med nukleosid-naive patienter oplevede 6% af de entecavir-behandlede patienter og 10% af de lamivudin-behandlede patienter ALAT-stigninger (> 10 gange ULN og > 2 gange referenceværdien [mindst af *baseline* eller sidste måling ved afslutning af behandling]) ved opfølgning efter behandling. Blandt entecavir-behandlede nukleosid-naive patienter var den gennemsnitlige tid til ALAT-stigning 23 - 24 uger, og 86% (24/28) af ALAT-stigningerne opstod hos HBeAg-negative patienter. I studier med lamivudin-refraktære patienter, hvor kun et begrænset antal patienter blev fulgt op, udviklede 11% af de entecavir-behandlede patienter og ingen af de lamivudin-behandlede patienter ALAT-stigninger under opfølgning efter behandling.



I de kliniske forsøg blev behandling med entecavir seponeret, hvis patienterne oplevede et præspecificeret respons. Hvis behandling seponeres uafhængigt af behandlingsrespons, kan forekomst af ALAT-stigninger efter seponering være højere.

#### *d. Pædiatrisk population*

Entecavirs sikkerhed hos pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år er baseret på to kliniske forsøg med forsøgspersoner med kronisk HBV-infektion; et farmakokinetisk fase 2-forsøg (studie 028) og et fase 3-forsøg (studie 189). Disse forsøg tilvejebringer erfaring fra 195 nukleosid-naive, HBsAg-positive forsøgspersoner, som behandles med entecavir i gennemsnitlig 99 uger. De bivirkninger, der blev observeret hos pædiatriske forsøgspersoner, som fik behandling med entecavir, var de samme som de bivirkninger, der blev observeret hos voksne i kliniske forsøg med entecavir (se a. Oversigt over sikkerhedsprofilen og pkt. 5.1) med følgende undtagelse hos pædiatriske patienter:

- meget almindelige bivirkninger: neutropeni.

#### *e. Andre særlige populationer*

Erfaring med patienter med inkompenaseret leversygdom: Entecavirs sikkerhedsprofil hos patienter med inkompenaseret leversygdom er blevet undersøgt i et randomiseret, åbent, sammenlignende studie, hvor patienter blev behandlet med entecavir 1 mg/dag (n=102) eller adefovirdipivoxil 10 mg/dag (n=89) (studie 048). I forhold til de bivirkninger, der er anført i punkt b. *Liste i tabelform over bivirkninger*, blev der observeret en yderligere bivirkning [fald i blodhydrogencarbonat (2%)] hos entecavir-behandlede patienter i uge 48. Den kumulative dødelighed i løbet af studiet var 23% (23/102), og dødsårsagerne var generelt lever-relaterede som forventet i denne population. Den kumulative forekomst af carcinoma hepatocellulare (HCC) i løbet af studiet var 12% (12/102). Alvorlige bivirkninger var generelt lever-relaterede med en kumulativ forekomst i studiet på 69%. Patienter med højt CTP-tal ved *baseline* havde større risiko for at få alvorlige bivirkninger (se pkt 4.4).

Unormale laboratorieprøver: I uge 48 havde ingen af de entecavir-behandlede patienter med inkompenaseret leversygdom ALAT-forhøjelse > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline* og 1% af patienterne havde ALAT-forhøjelser > 2 gange *baseline* og samtidig total-bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange *baseline*. Albumin-niveauer < 2,5 g/dl forekom hos 30% af patienterne, lipase-niveauer > 3 gange *baseline* hos 10% af patienterne og blodplader < 50.000/mm<sup>3</sup> hos 20% af patienterne.

Erfaring med patienter med samtidig hiv-infektion: I en mindre gruppe patienter med hiv/HBV-infektion i HAART-regimer (highly active antiretroviral therapy) der omfattede lamivudin, svarede entecavirs sikkerhedsprofil til den hos monoinficerede HBV-patienter (se pkt. 4.4).

Køn/alder: Der sås ingen åbenlyse forskelle i sikkerhedsprofil for entecavir med hensyn til køn (≈ 25% kvinder i kliniske forsøg) eller alder (≈ 5% > 65 år).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med tilfælde af overdosering af entecavir hos patienter. Raske frivillige, som har fået op til 20 mg/dag i op til 14 dage og enkeltdoser på op til 40 mg, har ikke oplevet uventede bivirkninger. I tilfælde af overdosis skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet og gives understøttende standardbehandling efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptase-hæmmere

ATC-kode: J05AF10

**Virkningsmekanisme:** Entecavir, en guanosinnukleosidanalogue med aktivitet mod HBV-polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat-form (TP), som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved at konkurrere med det naturlige substrat deoxyguanosin-TP, hæmmer entecavir-TP funktionelt de 3 aktiviteter af den virale polymerase: (1) priming af HBV-polymerase, (2) revers-transkription af den negative streng DNA fra det prægenome messenger-RNA og (3) syntese af den positive streng HBV-DNA. Entecavir-TP  $K_i$  for HBV-DNA polymerase er 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP er en svag hæmmer af cellulær DNA-polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\delta$  med  $K_i$  værdier på 18 - 40  $\mu\text{M}$ . Dertil kommer, at høj eksponering af entecavir ikke havde relevante bivirkninger på  $\gamma$ -polymerase eller mitochondrial DNA-syntese i HepG2-celler ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Antiviral aktivitet:** Entecavir hæmmer HBV-DNA-syntese (50% reduktion,  $EC_{50}$ ) ved en koncentration på 0,004  $\mu\text{M}$  i humane HepG2-celler transficeret med vild-type HBV. Gennemsnitlig  $EC_{50}$ -værdi for entecavir mod LVD<sub>r</sub> HBV (rtL180M og rtM204V) er 0,026  $\mu\text{M}$  (0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Rekombinante vira, kodende for adefovir-resistente substitutioner ved rtN236T eller rtA181V, forblev fuldt følsomme over for entecavir.

En analyse af den inhibitoriske aktivitet af entecavir mod adskillige laboratoriemæssige og kliniske hiv-1-isolater, der anvender forskellige celler og analysebetingelser, resulterede i  $EC_{50}$ -værdier fra 0,026 til  $> 10 \mu\text{M}$ . De laveste  $EC_{50}$ -værdier blev observeret, når reducerede niveauer af virus blev anvendt i analysen. I cellekulturer valgte entecavir en M184I-substitution i mikromolære koncentrationer, hvilket beviste inhibitorisk aktivitet ved høje entecavir-koncentrationer. hiv-varianter, der indeholder M184I-substitutionen, viste tab af følsomhed mod entecavir (se pkt. 4.4).

I HBV-kombinationsassays i cellekulturer var abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin ikke antagonistiske over for entecavirs anti-HBV-aktivitet inden for et større koncentrationsspænd. I antivirale hiv-assays var entecavir i mikromolære koncentrationer ikke antagonistisk over for anti-hiv-aktivitet i cellekulturer af disse 6 NRTI'er eller emtricitabin.

**Resistens i cellekulturer:** I forhold til vild-type HBV, viste LVD<sub>r</sub> vira indeholdende rtM204V- og rtL180M-substitutioner inden for den reverse transkriptase 8 gange mindre følsomhed over for entecavir. Indlemmelse af yderligere ETV<sub>r</sub>-aminosyreforandringer rtT184, rtS202 eller rtM250 medfører fald i entecavirfølsomhed i cellekulturer. Substitutioner observeret i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; og/eller rtM250I, L eller V) reducerede yderligere entecavirfølsomheden 16 til 741 gange i forhold til vild-type virus. Lamivudin-resistente stammer indeholdende rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyresubstitution rtA181C førte til 16 til 122 gange reduktion i entecavir fænotypisk følsomhed. ETV<sub>r</sub>-substitutioner ved aminosyrerest rtT184, rtS202 og rtM250 alene har kun beskeden effekt på entecavirfølsomheden og er i mere end 1000 sekventerede patientprøver ikke observeret ved fravær af LVD<sub>r</sub>-substitutioner. Resistens medieres ved nedsat hæmmerbinding til den ændrede HBV-reverstranskriptase, og resistent HBV udviser nedsat replikationskapacitet i cellekulturer.

**Klinisk erfaring:** Påvisning af benefit er baseret på histologisk, virologisk, biokemisk og serologisk respons efter 48 ugers behandling i aktivt kontrollerede kliniske forsøg med 1.633 voksne med kronisk hepatitis B-infektion, dokumenteret virusreplikation og kompenseret leversygdom. Sikkerhed og virkning af entecavir blev også undersøgt i et aktivt kontrolleret klinisk forsøg med 191 HBV-inficerede patienter med inkompenenseret leversygdom og i et klinisk forsøg med 68 patienter, der var co-inficerede med HBV og hiv.

I forsøg med patienter med kompenseret leversygdom defineredes histologisk forbedring som et  $\geq 2$ -point fald i Knodell nekro-inflammatorisk score fra *baseline* uden forværring i Knodell fibrose-scoren. Respons hos patienter med en Knodell fibrose-score på 4 (cirrose) ved *baseline* var sammenlignelig med det overordnede respons på alle effektmæssige resultatmål (alle patienter havde kompenseret leversygdom). Høje *baseline* Knodell nekroinflammatoriske scorere ( $> 10$ ) var forbundet med større histologisk forbedring hos patienter, der ikke tidligere havde været i nukleosidbehandling. Såvel *baseline* ALAT-niveauer  $\geq 2$  gange ULN som *baseline* HBV-DNA  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopier/ml var forbundet med højere forekomst af virologisk respons (Uge 48 HBV-DNA  $< 400$  kopier/ml) hos nukleosid-naive, HBeAg-positive patienter. Uafhængigt af *baseline*-karakteristika viste de fleste patienter histologisk og virologisk respons på behandling.

Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom, der ikke tidligere har været i nukleosidbehandling:

Tabellen viser resultater efter 48 uger fra randomiserede, dobbeltblinde forsøg, der sammenligner entecavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) patienter.

	Ingen tidligere nukleosid-behandling			
	HBeAg-positiv (studie 022)		HBeAg-negativ (studie 027)	
	ETV 0,5 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt	ETV 0,5 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Forbedring i Ishak fibrose-score	39%	35%	36%	38%
Forværring i Ishak fibrose-score	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Fald i viral load ( $\log_{10}$ kopier/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA kan ikke påvises ( $< 300$ kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
ALAT-normalisering ( $\leq 1$ gang ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg-serokonvertering	21%	18%		

\*p-værdi vs. lamivudin  $< 0,05$

<sup>a</sup> patienter med evaluérbar histologi ved *baseline* (*baseline* Knodell-nekroinflammatorisk score  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> et primært endepunkt

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR-assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

Erfaring hos lamivudin-refraktære patienter med kompenseret leversygdom:

I et randomiseret, dobbeltblindt forsøg med HBeAg-positive, lamivudin-refraktære patienter (026), hvor 85% af patienterne havde LVD<sub>r</sub>-mutationer ved *baseline*, skiftede patienter, der fik lamivudin ved inklusion, til entecavir 1 mg én gang dagligt uden udvaskning eller overlap (n = 141), eller patienterne fortsatte med lamivudin 100 mg, én gang dagligt (n = 145). Tabellen viser resultater efter 48 uger.

	Lamivudin-refraktær	
	HBeAg-positiv (studie 026)	
	ETV 1,0 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	55%*	28%
Forbedring i Ishak fibrose-score	34%*	16%
Forværring i Ishak fibrose-score	11%	26%
n	141	145
Fald i viral load (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
HBV-DNA kan ikke påvises (< 300 kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN)	61%*	15%
HBeAg-serokonvertering	8%	3%

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> patienter med evaluérbar histologi ved *baseline* (*baseline* Knodell-nekroinflammatorisk score ≥ 2)

<sup>b</sup> et primært endepunkt

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR-assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

#### Resultater efter 48 ugers behandling:

Behandling blev seponeret, når de præspecificerede responskriterier var opfyldt. Det vil sige, enten efter 48 uger eller i løbet af det andet år med behandling. Responskriterier var HBV-virologisk suppression (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml ved bDNA) og tab af HBeAg (hos HBeAg-positive patienter) eller ALAT < 1,25 gange ULN (hos HBeAg-negative patienter). Patienter der responderede blev fulgt i yderligere 24 uger efter seponering af behandling. Patienter, som opfyldte virologiske, men ikke serologiske eller biokemiske responskriterier, fortsatte blindet behandling. Patienter, som ikke havde virologisk respons, blev tilbudt anden behandling.

#### *Patienter der ikke tidligere har været i nukleosidbehandling:*

HBeAg-positive (studie 022): Behandling med entecavir i op til 96 uger (n = 354) gav kumulative responsrater på 80% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 87% for ALAT-normalisering, 31% for HBeAg-serokonvertering og 2% for HBsAg-serokonvertering (5% for tab af HBsAg). For lamivudin (n = 355) var de kumulative responsrater 39% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 79% for ALAT-normalisering, 26% for HBeAg-serokonvertering og 2% for HBsAg-serokonvertering (3% for tab af HBsAg).

Blandt patienter, som fortsatte behandling ud over 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 81% af de 243 entecavir-behandlede og 39% af de 164 lamivudin-behandlede patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingens afslutning. Imens sås der ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN) hos 79% af de entecavir-behandlede og 68% af de lamivudin-behandlede patienter.

HBeAg-negative (studie 027): Behandling med entecavir i op til 96 uger (n = 325) gav kumulative responsrater på 94% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 89% for ALAT-normalisering versus 77% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 84% for ALAT-normalisering for lamivudin-behandlede patienter (n = 313).

For 26 entecavir-behandlede og 28 lamivudin-behandlede patienter som fortsatte behandling ud over de 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 96% af de entecavir-behandlede og 64% af de lamivudin-behandlede patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingens afslutning. Der sås ALAT-normalisering (≤ 1 gange ULN) hos 27% af de entecavir-behandlede og 21% af de lamivudin-behandlede patienter ved behandlingens afslutning.

For patienter, som opfyldte de protokoldefinerede responskriterier, opretholdtes respons gennem den 24-ugers opfølgning efter behandlingsafslutning. Responset opretholdtes hos 75% (83/111) af entecavir-respondere vs. 73% (68/93) af lamivudin-respondere i studie 022 og hos 46% (131/286) af entecavir-respondere vs. 31% (79/253) af lamivudin-respondere i studie 027. Ved 48 ugers opfølgning efter behandling tabte et betragteligt antal HBeAg-negative patienter respons.

Resultater fra leverbiopsi: 57 patienter fra pivotale nukleosid-naive studier 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som deltog i et længerevarende rollover-forsøg, blev undersøgt for længerevarende påvirkning af leverhistologi. Dosis af entecavir var 0,5 mg dagligt i de pivotale forsøg (gennemsnitlig eksponering 85 uger) og 1 mg dagligt i rollover-forsøget (gennemsnitlig eksponering 177 uger), og 51 patienter i rollover-forsøget fik initialt også lamivudin (gennemsnitlig varighed 29 uger). Af disse patienter opnåede 55/57 (96%) histologisk forbedring som tidligere defineret (se ovenstående), og 50/57 (88%) opnåede  $\geq 1$  point fald i Ishak fibrose-score. Blandt patienter med *baseline* Ishak fibrose-score  $\geq 2$ , havde 25/43 (58%)  $\geq 2$  point fald. Alle (10/10) patienter med fremskreden fibrose eller cirrose ved *baseline* (Ishak fibrose-score på 4, 5 eller 6) havde  $\geq 1$  point fald (gennemsnitligt fald fra *baseline* var 1,5 point). På tidspunktet for langtidsbiopsien havde alle patienter HBV-DNA  $< 300$  kopier/ml, og 49/57 (86%) havde serum ALAT  $\leq 1$  gange ULN. Alle 57 patienter forblev positive for HBsAg.

#### *Lamivudin-refraktære patienter:*

HBeAg-positive (studie 026): Behandling med entecavir i op til 96 uger (n = 141) gav kumulative responsrater på 30% for HBV-DNA  $< 300$  kopier/ml ved PCR og 85% for ALAT-normalisering og 17% for HBeAg-serokonvertering.

For de 77 patienter, som fortsatte entecavirbehandling ud over de 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 40% af patienterne HBV-DNA  $< 300$  kopier/ml ved PCR, og 81% af patienterne havde ALAT-normalisering ( $\leq 1$  gange ULN) ved behandlingens afslutning.

#### *Alder/køn:*

Der sås ingen åbenlyse forskelle i effekt af entecavir baseret på køn ( $\approx 25\%$  kvinder i de kliniske forsøg) eller alder ( $\approx 5\%$  af patienter var  $> 65$  år).

#### *Længerevarende opfølgingsforsøg*

Studie 080 var et randomiseret, åbent fase 4-observationsstudie til vurdering af de langsigtede risici ved behandling med entecavir (ETV, n=6.216) eller anden nukleosid-standardbehandling (syre) af HBV (non-ETV) (n=6.162) i op til 10 år hos forsøgspersoner med kronisk HBV (CHB)-infektion. De væsentligste kliniske resultater, der blev vurderet i studiet, var de samlede maligne neoplasmer (sammensat hændelse af HCC og non-HCC maligne neoplasmer), leverrelateret HBV-sygdomsprogression, non-HCC maligne neoplasmer, HCC og dødsfald, herunder leverrelaterede dødsfald. I dette studie blev ETV ikke associeret med en øget risiko for maligne neoplasmer sammenlignet med anvendelsen af non-ETV, vurderet ud fra enten det sammensatte endepunkt, som var samlede maligne neoplasmer (ETV n=331, non-ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]), eller det individuelle endepunkt, som var non-HCC maligne neoplasma (ETV n=95, non-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). De rapporterede hændelser for leverrelateret HBV-sygdomsprogression og HCC var sammenlignelige i både ETV- og non-ETV-grupperne. Den hyppigst rapporterede malignitet i både ETV- og non-ETV-grupperne var HCC efterfulgt af gastrointestinale maligniteter.

#### *Særlige populationer*

Patienter med inkompenaseret leversygdom: I studie 048 fik 191 patienter med HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ kronisk HBV-infektion og tegn på hepatisk inkomensation, defineret som et CTP-tal på 7 eller højere, 1 mg entecavir en gang dagligt eller 10 mg adefovirdipivoxil en gang dagligt. Patienterne var enten ikke blevet behandlet for HBV tidligere, eller også var de tidligere behandlet (eksklusive tidligere behandling med entecavir, adefovirdipivoxil eller tenofoviridisoproxilfumarat). Patienterne havde et gennemsnitligt CTP-tal på 8,59 ved *baseline*, og 26% af patienterne var i CTP-klasse C. Det gennemsnitlige score for *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) ved *baseline* var 16,23. Gennemsnitlig serum-HBV-DNA ved PCR var 7,83  $\log_{10}$  kopier/ml, og gennemsnitlig serum-ALAT var 100 E/l. 54% af patienterne var HBeAg-positive, og 35% af patienterne havde LVDr-substitutioner ved *baseline*. Entecavir var superior til adefovirdipivoxil mht. det primære endepunkt - gennemsnitlig ændring fra *baseline* i serum-HBV-DNA ved PCR i uge 24. Resultaterne for udvalgte endepunkter fra studiets uge 24 og 48 er vist i tabellen.

	Uge 24		Uge 48	
	ETV 1 mg en gang dagligt	Adefovirdipivo xil 10 mg en gang dagligt	ETV 1 mg en gang dagligt	Adefovirdipivo xil 10 mg en gang dagligt
n	100	91	100	91
HBV-DNA <sup>a</sup>				
Ikke-detekterbart niveau (<300 kopier/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilt eller forbedret CTP-tal <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
MELD-score Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Tab af HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalisering af: <sup>f</sup>				
ALAT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 X LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombintid (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR-assay (LLOQ = 300 kopier/ml).

<sup>b</sup> NC=F (*noncompleter*=svigt, dvs. behandlingsafbrydelse for analyseugen. Blandt andet medregnes årsager som død, manglende virkning, bivirkning, *noncompliance*/manglende opfølgning som svigt (f.eks. HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml)

<sup>c</sup> NC=M (*noncompleters*=svigt)

<sup>d</sup> Defineres som nedgang eller ingen ændring fra *baseline* i CTP-tal.

<sup>e</sup> Gennemsnitlig MELD-score ved *baseline* var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoxil.

<sup>f</sup> Nævner for patienter med abnorme værdier ved *baseline*.

\* p<0,05

ULN=øvre normalgrænse, LLN=nedre normalgrænse.

Tiden til indtræden af HCC eller død (afhængig af hvad der indtraf først) var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper. Den kumulative dødelighed i studiet var 23% (23/102) og 33% (29/89) for patienter, der blev behandlet med henholdsvis entecavir og adefovirdipivoxil, og den kumulative forekomst af HCC var 12% (12/102) og 20% (18/89) for henholdsvis entecavir og adefovirdipivoxil. For patienter med LVDr-substitutioner ved *baseline* var andelen af patienter med HBV-DNA <300 kopier/ml 44% for entecavir og 20% for adefovir i uge 24 og 50% for entecavir og 17% for adefovir i uge 48.

*hiv/HBV-inficerede patienter, som samtidig får HAART-behandling*: Studie 038 inkluderede 67 HBeAg-positive patienter og 1 HBeAg-negativ patient med samtidig hiv-infektion. Patienterne havde stabil, kontrolleret hiv (hiv RNA < 400 kopier/ml) med recidiv af HBV-viræmi i et lamivudin-indeholdende HAART-regime. HAART-regimet indeholdt ikke emtricitabin eller tenofoviridisoproxilfumerat. De entecavir-behandlede patienter havde ved *baseline* tidligere været behandlet med lamivudin i gennemsnitligt 4,8 år og havde et gennemsnitligt CD4-tal på 494 celler/mm<sup>3</sup> (kun 5 patienter havde CD4-tal < 200 celler/mm<sup>3</sup>). Patienterne fortsatte deres lamivudin-regime og blev allokeret til tillæg af entecavir 1 mg én gang dagligt (n = 51) eller placebo (n = 17) i 24 uger efterfulgt af yderligere 24 uger, hvor alle fik entecavir. Ved 24 uger var fald i HBV viral load signifikant større med entecavir (-3,65 vs. en stigning på 0,11 log<sub>10</sub> kopier/ml). For patienter, der oprindeligt blev allokeret til entecavir, var fald i HBV-DNA ved 48 uger -4,20 log<sub>10</sub> kopier/ml. Der sås ALAT-normalisering hos 37% af patienterne med abnorm ALAT ved *baseline*, og ingen opnåede HBeAg-serokonvertering.

*hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke samtidig får HAART-behandling:* Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-inficerede patienter, der ikke samtidig fik effektiv hiv-behandling. Reduktioner i hiv-RNA er blevet rapporteret hos hiv/HBV-inficerede patienter, der modtog entecavir-monoterapi uden HAART. I nogle tilfælde er selektion af hiv-varianten M184V blevet observeret, som har implikation på valget af HAART-regimet, som patienten kan få i fremtiden. På grund af den potentielle risiko for udvikling af hiv-resistens bør entecavir derfor ikke bruges i disse tilfælde (se pkt. 4.4).

*Levertransplanterede patienter:* Sikkerheden og virkningen af entecavir 1 mg en gang dagligt blev vurderet i et enkelt-arm-studie med 65 patienter, som gennemgik en levertransplantation på grund af komplikationer ved kronisk HBV-infektion, og som havde HBV-DNA < 172 IE/ml (ca. 1.000 kopier/ml) på tidspunktet for transplantationen. Studiepopulationen bestod af 82% mænd, 39% var kaukasere og 37% asiater, og gennemsnitsalderen var 49 år; 89% af patienterne havde HBeAg-negativ sygdom på transplantationstidspunktet. Af de 61 patienter, som var evaluerbare for virkning (fik entecavir i mindst 1 måned), fik de 60 også hepatitis B-immunglobulin (HBIg) som en del af den forebyggende behandling efter transplantationen. Af disse 60 patienter fik de 49 HBIg-behandling i mere end 6 måneder. Ved uge 72 efter transplantationen havde ingen af de 55 observerede individer virologisk tilbagefald af HBV [defineret som HBV-DNA  $\geq$  50 IE/ml (ca. 300 kopier/ml)], og der var ingen rapporterede virologiske tilbagefald hos de resterende 6 patienter på undersøgelsestidspunktet. Alle 61 patienter var HBsAg-negative efter transplantationen, og 2 af patienterne blev senere HBsAg-positive på trods af ikke-detekterbart HBV-DNA (< 6 IE/ml). Hyppigheden og typen af bivirkninger i dette studie var sammenlignelige med de bivirkninger, der forventes hos patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og i overensstemmelse med entecavirs kendte sikkerhedsprofil.

*Pædiatrisk population:* Studie 189 er et studie vedrørende entecavirs virkning og sikkerhed hos 180 nukleosid-naive børn og unge i alderen 2 til < 18 år med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B-infektion, kompenseret leversygdom og forhøjet ALAT. Patienterne blev randomiseret (2:1) til blindet behandling med entecavir 0,015 mg/kg op til 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen blev stratificeret efter aldersgruppe (2 til 6 år; > 6 til 12 år og > 12 til < 18 år). Demografien ved *baseline* og HBV-sygdoms karakteristika var sammenlignelige mellem de 2 behandlingsarme og på tværs af aldersgrupper. Ved studiets start var gennemsnitlig HBV-DNA 8,1 log<sub>10</sub> IE/ml og gennemsnitlig ALAT var 103 E/l på tværs af studiepopulationen. Resultaterne for de vigtigste endepunkter ved uge 48 og uge 96 er vist i nedenstående tabel.

	Entecavir		Placebo*
	Uge 48	Uge 96	Uge 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV-DNA < 50 IE/ml og HBeAg-serokonvertering <sup>a</sup>	24,2%	35,8%	3,3%
HBV-DNA < 50 IE/ml <sup>a</sup>	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg-serokonvertering <sup>a</sup>	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT-normalisering <sup>a</sup>	67,5%	81,7%	23,3%
HBV-DNA < 50 IE/ml <sup>a</sup>			
<i>Baseline</i> HBV-DNA < 8 log <sub>10</sub> IE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
<i>Baseline</i> HBV-DNA $\geq$ 8 log <sub>10</sub> IE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (noncompleter=svigt)

\* Patienter randomiseret til placebo, som ikke opnåede HBe-serokonvertering ved uge 48, skiftede til åben entecavir i studiets andet år; derfor foreligger der kun randomiserede sammenligningsdata indtil uge 48.

Vurdering af resistens hos børn og unge er baseret på data fra nukleosid-naive pædiatriske patienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infektion i to kliniske forsøg (028 og 189). De to forsøg tilvejebringer resistensdata hos 183 patienter, der behandles og monitoreres i år 1, og 180 patienter, der behandles og monitoreres i år 2. Genotypevurdering blev udført hos alle patienter med

tilgængelige prøver, som havde virologisk svigt til og med uge 96 eller HBV-DNA  $\geq 50$  IE/ml ved uge 48 eller uge 96. I år 2 blev genotyperesistens over for ETV detekteret hos 2 patienter (1,1% kumulativ sandsynlighed for resistens i år 2).

**Klinisk resistens hos voksne:** Patienter i kliniske forsøg, der initialt blev behandlet med entecavir 0,5 mg (ikke tidligere behandlet med nukleosid) eller 1,0 mg (lamivudin-refraktære), og hvor PCR HBV-DNA er målt under behandling ved eller efter Uge 24, er monitorerede for resistens.

Til og med Uge 240 blev der i forsøg med patienter, der ikke tidligere havde været behandlet med nukleosid, identificeret genotypeevidens for ETVr-substitutioner ved rtT184, rtS202 eller rtM250 hos 3 af patienterne, der blev behandlet med entecavir. Heraf oplevede 2 af patienterne virologisk svigt (se tabel). Disse substitutioner sås kun ved tilstedeværelsen af LVDr-substitutioner (rtM204V og rtL180M).

Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5 i forsøg med nukleosid-naive patienter					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Patienter behandlet og monitoreret for resistens <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Patienter i specifikt år med:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulativ sandsynlighed for:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Resultater afspejler brug af 1-mg dosis af entecavir hos 147 ud af 149 patienter i År 3 og hos alle patienter i År 4 og 5 og i kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (efterfulgt af længerevarende entecavirbehandling) i gennemsnitlig 20 uger hos 130 ud af 149 patienter i År 3 og i 1 uge for 1 ud af 121 patienter i År 4 i et rollover-forsøg.

<sup>b</sup> Inkluderer patienter med mindst én HBV-DNA-måling under behandling ved PCR ved eller efter uge 24 til og med uge 58 (År 1), efter uge 58 til og med uge 102 (År 2) eller efter uge 102 til og med uge 156 (År 3), efter uge 156 til og med uge 204 (År 4) eller efter uge 204 til og med uge 252 (År 5).

<sup>c</sup> Patienterne skal også have LVDr-substitutioner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

Der sås ETVr-substitutioner (foruden LVDr-substitutioner rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) ved *baseline* i isolater fra 10/187 (5%) lamivudinrefraktære patienter, der blev behandlet med entecavir og monitoreret for resistens. Dette indikerer at tidligere lamivudinbehandling kan selekttere disse resistenssubstitutioner, og at de kan eksistere i mindre grad inden entecavirbehandling. Til og med Uge 240 oplevede 3 ud af de 10 patienter virologisk svigt ( $\geq 1 \log_{10}$  stigning over nadir). Opståen af entecavirresistens i lamivudinrefraktære studier til og med Uge 240 opsummeres i tabellen.



Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5, lamivudin-refraktære forsøg					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Patienter behandlet og monitoreret for resistens <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Patienter i specifikt år med:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Kumulativ sandsynlighed for:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Resultater afspejler kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin i gennemsnit i 13 uger (efterfulgt af længerevarende behandling med entecavir) hos 48 ud af 80 patienter i År 3, i gennemsnit 38 uger for 10 ud af 52 patienter i År 4 og i 16 uger for 1 ud af 33 patienter i År 5 i et rollover-forsøg.

<sup>b</sup> Inkluderer patienter med mindst én HBV-DNA-måling under behandling ved PCR ved eller efter uge 24 til og med Uge 58 (År 1), efter uge 58 til og med uge 102 (År 2) eller efter uge 102 til og med uge 156 (År 3), efter uge 156 til og med uge 204 (År 4) eller efter uge 204 til og med uge 252 (År 5).

<sup>c</sup> Patienterne skal også have LVDr-substitutioner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

<sup>e</sup> ETVr der forekommer i et givent år, virologisk svigt i det specificerede år.

Blandt lamivudin-refraktære patienter med *baseline* HBV-DNA  $< 10^7 \log_{10}$  kopier/ml opnåede 64% (9/14) HBV-DNA  $< 300$  kopier/ml i Uge 48. Disse 14 patienter havde en lavere forekomst af genotype entecavir-resistens (kumulativ sandsynlighed på 18,8% i 5 års opfølgingsperiode) end den samlede forsøgspopulation (se tabel). Ligeledes havde lamivudin-refraktære patienter, som opnåede HBV-DNA  $< 10^4 \log_{10}$  kopier/ml ved PCR i Uge 24, en lavere forekomst af resistens end de patienter, der ikke opnåede denne HBV-DNA (kumulativ sandsynlighed over 5 år på henholdsvis 17,6% [n=50] versus 60,5% [n=135]).

*Integreret analyse af fase 2 og 3 kliniske studier:* I en integreret analyse efter markedsføring af entecavir-resistensdata fra 17 fase 2 og 3 kliniske studier blev der fundet en ny entecavir-resistensassocieret substitution rtA181C i 5 ud af 1461 forsøgspersoner under behandlingen med entecavir. Denne substitution blev kun fundet ved tilstedeværelsen af lamivudin-resistensassocierede substitutioner rtL180M plus rtM204V.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

*Absorption:* Entecavir absorberes hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås efter 0,5 - 1,5 time. Den absolutte biotilgængelighed er ikke bestemt. Baseret på urinudskillelsen af uomdannet lægemiddel, vurderes biotilgængeligheden at være mindst 70%. Der er en dosisproportional stigning i  $C_{max}$  og AUC-værdier efter gentagne doser på 0,1 - 1 mg. Steady-state opnås 6 - 10 dage efter én gang daglig dosering med  $\approx 2$  gange akkumulering.  $C_{max}$  og  $C_{min}$  ved steady-state er henholdsvis 4,2 og 0,3 ng/ml for en dosis på 0,5 mg, og henholdsvis 8,2 og 0,5 ng/ml for 1 mg. Tabletterne og den orale opløsning var bioækvivalente hos raske frivillige, og de to former kan derfor erstatte hinanden.

Administration af 0,5 mg entecavir med et fedtrigt standardmåltid (945 kcal, 54,6 g fedt) eller et let måltid (379 kcal, 8,2 g fedt) forårsagede en minimal forsinkelse i absorption (1 - 1,5 time efter fødeindtagelse vs. 0,75 time fastende), et fald i  $C_{max}$  på 44 - 46% samt et fald i AUC på 18 - 20%. Det lavere  $C_{max}$  og AUC ved samtidig fødeindtagelse betragtes ikke som værende klinisk relevant hos patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, men kan påvirke effekten hos lamivudin-refraktære patienter (se pkt. 4.2).

*Distribution:* Det estimerede fordelingsvolumen for entecavir er større end kroppens totale vandindhold. Proteinbinding til humant serumprotein *in vitro* er  $\approx 13\%$ .

*Biotransformation:* Entecavir er ikke et substrat af og virker ikke inducerende eller hæmmende på CYP450-enzymet. Efter administration af  $^{14}\text{C}$ -entecavir sås ingen oxidative eller acetylerede metabolitter og der sås mindre mængder af fase II-metabolitterne, glucuronid- og sulfatkonjugater.

*Eliminering:* Entecavir elimineres primært via nyrerne, hvor omkring 75% af dosis ved steady-state kan genfindes som uomdannet lægemiddel i urinen. Nyre-clearance er uafhængig af dosis inden for området 360 - 471 ml/min, hvilket tyder på, at entecavir gennemgår såvel glomerulær filtration som net tubulær udskillelse. Efter maksimalt niveau er nået, falder plasmakoncentrationen af entecavir bi-eksponentielt med en halveringstid på  $\approx 128 - 149$  timer. Det observerede lægemiddelakkumuleringsindeks er  $\approx 2$  timer ved dosering én gang dagligt, hvilket tyder på en effektiv akkumuleringshalveringstid på ca. 24 timer.

*Leverinsufficiens:* Farmakokinetiske parametre hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens svarede til dem hos patienter med normal leverfunktion.

*Nyreinsufficiens:* Entecavir-clearance falder med faldende kreatinin-clearance. En 4 timers hæmodialyseperiode fjernede  $\approx 13\%$  af dosis, og 0,3% blev fjernet ved CAPD. Tabellen viser entecavirs farmakokinetik efter enkelt 1 mg dosis (til patienter uden kronisk hepatitis B-infektion):

	Kreatinin-clearance ved <i>baseline</i> (ml/min)				Svær behandlet med hæmodialyse	Svær behandlet med CAPD
	Normal > 80	Mild > 50; $\leq$ 80	Moderat 30-50	Svær 20-< 30		
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
$C_{\max}$ (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·t/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

*Efter levertransplantation:* Entecavir eksponering hos HBV-inficerede levertransplanterede patienter i behandling med stabil dosis ciclosporin A eller tacrolimus (n = 9) var  $\approx 2$  gange eksponeringen hos raske frivillige med normal nyrefunktion. Ændret nyrefunktion bidrog til stigningen i eksponeringen af entecavir hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Køn:* AUC var 14% højere hos kvinder end hos mænd på grund af forskellen i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og kropsvægt var der ingen forskel i optagelse hos kvindelige og mandlige patienter.

*Ældre patienter:* Effekt af alder på entecavirs farmakokinetik er vurderet ved at sammenligne ældre patienter i aldersgruppen 65 - 83 år (gennemsnitsalder for kvinder 69 år, for mænd 74 år) med yngre patienter i aldersgruppen 20 - 40 år (gennemsnitsalder for kvinder 29 år, for mænd 25 år). AUC var

29% højere hos ældre end hos yngre patienter, primært på grund af forskelle i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og kropsvægt havde ældre patienter 12,5% højere AUC end yngre patienter. Den populations-farmakokinetiske analyse, der dækker patienter i aldersgruppen 16 - 75 år, kunne ikke påvise, at alder i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik.

*Race:* Den populations-farmakokinetiske analyse viste ikke, at race i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik. Der kan dog kun drages konklusioner for gruppen af europæisk og gruppen af asiatisk etnicitet, da der var for få patienter i de andre kategorier.

*Pædiatrisk population:* Entecavirs farmakokinetik ved *steady state* blev undersøgt (studie 028) hos 24 nukleosid-naive HBeAG-positive pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom. Entecavir-eksponeringen hos nukleosid-naive forsøgspersoner, som fik entecavirdoser på 0,015 mg/kg og op til en maksimal dosis på 0,5 mg en gang dagligt var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik en dosis på 0,5 mg en gang dagligt.  $C_{max}$ , AUC (0-24) og  $C_{min}$  for disse forsøgspersoner var henholdsvis 6,32 ng/ml, 18,33 ng·h/ml og 0,28 ng/ml.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske studier med gentagne doser til hunde, sås reversibel perivaskulær inflammation i det centrale nervesystem, hvor 0-effekt dosis svarede til 19 og 10 gange den hos mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette fund blev ikke observeret i studier med gentagne doser til andre arter, inklusiv aber, der fik entecavir dagligt i 1 år i doser  $\geq 100$  gange den humane dosis.

I reproduktions-toksikologiske studier, hvor dyr fik entecavir i op til 4 uger, sås ingen tegn på nedsat fertilitet hos han- eller hunrotter ved høje doser. Der er i toksikologiske studier med gentagne doser til gnavere og hunde med doser  $\geq 26$  gange humandosis set testikelforandringer (seminiferøs tubulær degeneration). Der sås ingen testikelforandringer i et 1-årigt studie med aber.

Hos drægtige rotter og kaniner, der fik entecavir, svarede nul-effektniveauer for embryotoksicitet og toksicitet hos moderdyret til doser  $\geq 21$  gange humandosis. Der er hos rotter observeret toksicitet hos moderdyret, embryo-føtal toksicitet (resorptioner), lavere føtal kropsvægt, hale- og vertebrale misdannelser, reduceret ossifikation (vertebra, sternebra og falanger) samt ekstra vertebrae lumbalis og ribben ved store doser. Der er hos kaniner observeret embryo-føtal toksicitet (resorptioner), reduceret ossifikation (hyoid) samt øget forekomst af 13. ribben ved store doser. I et peri-postnatalt studie med rotter sås ingen bivirkninger hos afkommet. I et separat studie, hvor entecavir blev administreret til drægtige, diegivende rotter med 10 mg/kg, påvistes både føtal optagelse af entecavir og udskillelse af entecavir i mælken. Hos unge rotter, der fik entecavir fra dag 4 til 80 postnatalt, blev der observeret et reduceret respons for akustisk forskrækkelse i restitutionperioden (dag 110 til 114 postnatalt) men ikke i doseringsperioden, ved AUC-værdier  $\geq 92$  gange AUC hos mennesker ved en dosis på 0,5 mg eller den tilsvarende dosis til børn og unge. På grund af eksponeringsmarginen anses det for usandsynligt, at disse fund har klinisk betydning.

Der sås ingen tegn på genotoksicitet i Ames mikrobielle mutagenicitetsassay, en genmutations-assay med pattedyrsceller og en transformations-assay med embryoceller fra syrisk hamster. Et mikronukleus-studie og et DNA-reparationsstudie med rotter var ligeledes negative. Entecavir var clastogent over for humane lymfocyt kulturer ved koncentrationer, der var betragteligt større end de kliniske.

I 2-årige carcinogenicitetsstudier med hanmus sås stigninger i forekomst af lungetumorer ved doser  $\geq 4$  og  $\geq 2$  gange humandosis ved henholdsvis 0,5 mg og 1 mg. Tumorudviklingen blev forudgået af pneumocytoproliferation i lungen, som ikke observeredes hos rotter, hunde eller aber, hvilket tyder på at nøglehændelsen i udviklingen af lungetumorer hos mus sandsynligvis er artsspecifik. Øget forekomst af andre tumorer, inklusiv hjernegliomer hos han- og hunrotter, levercarcinomer hos hanmus, benigne vaskulærtumorer hos hunmus samt leveradenomer og carcinomer hos hunrotter sås

udelukkende ved høje livstidsdoser. Det er dog ikke muligt at bestemme præcise nul-effektniveauer. Det vides ikke, om fundene er prædiktive for mennesker. Se pkt. 5.1 for kliniske data.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Crospovidon

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Povidon

Tabletovertræk:

Titandioxid

Hypromellose

Macrogol 400

Polysorbat 80 (E433)

#### Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter

Tabletkerne:

Crospovidon

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Povidon

Tabletovertræk:

Titandioxid

Hypromellose

Macrogol 400

Rød jernoxid

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

*Blistere:*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale yderpakning.

*Beholdere:*

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Hold beholderen tæt tillukket.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver æske indeholder enten:

- 30 x 1 filmovertrukket tablet; 3 blisterkort med 10 x 1 filmovertrukket tablet, hver i alu/alu-perforeret enkelt-dosisblister eller

- 90 x 1 filmovertrukket tablet; 9 blisterkort med 10 x 1 filmovertrukket tablet, hver i alu/alu-perforeret enkeltdosisblister.

HDPE-beholder (high-density polyethylene) med børnesikret, polypropylen-lukning der indeholder 30 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

Ikke alle pakningsstørrelser og beholdertyper er nødvendigvis markedsført.

## 6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

### Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter

*Blisterpakninger:* EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

*Beholdere:* EU/1/06/343/001

### Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter

*Blisterpakninger:* EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

*Beholdere:* EU/1/06/343/002

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juni 2006

Dato for sidste fornyelse af tilladelse: 26. juni 2011

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Baraclude 0,05 mg/ml oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder 0,05 mg entecavir (som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

380 mg maltitol/ml

1,5 mg methylparahydroxybenzoat/ml

0,18 mg propylparahydroxybenzoat/ml

0,3 mg natrium/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs til svagt gul opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Baraclude er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B-virus- (HBV) infektion (se pkt. 5.1) hos voksne med:

- kompenseret leversygdom og tegn på aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjet serum-alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv inflammation og/eller fibrose.
- inkompeniseret leversygdom (pkt. 4.4).

For både kompenseret and inkompeniseret leversygdom er denne indikation baseret på data fra kliniske forsøg hos nukleosid-naive patienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ HBV-infektion. For patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

Baraclude er også indiceret til behandling af kronisk HBV-infektion hos nukleosid-naive pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom, som har tegn på aktiv virusreplikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT eller histologisk påvist moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Angående beslutningen om at initiere behandling hos pædiatriske patienter henvises til pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B-infektion.

Det anbefales, at doseringsskeem dagligt renses med vand efter brug.

#### Dosering

##### *Kompenseret leversygdom*

*Nukleosid-naive patienter:* Den anbefalede dosis til voksne er 0,5 mg én gang dagligt, med eller uden mad.

*Lamivudinrefraktære patienter* (dvs. med verificeret viræmi under behandling med lamivudin eller tilstedeværelse af lamivudinresistens-mutationer [LVDr]) (se pkt. 4.4 og 5.1): Anbefalet dosis til voksne er 1 mg, én gang dagligt, som skal tages på tom mave (mere end 2 timer før og mere end 2 timer efter et måltid) (se pkt. 5.2). Ved tilstedeværelse af LVDr-mutationer bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for hverken lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir (se pkt. 4.4).

#### *Inkompenseret leversygdom*

Den anbefalede dosis til voksne patienter med inkompenseret leversygdom er 1 mg en gang dagligt, som skal tages på tom mave (mere end 2 timer før og mere end 2 timer efter et måltid) (se pkt. 5.2). Ved patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, se pkt. 4.4 og 5.1.

#### *Behandlingsvarighed*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. Seponering af behandling kan overvejes i følgende tilfælde:

- HBeAg-positive voksne patienter skal behandles mindst 12 måneder efter, de har opnået HBe-serokonvertering (tab af HBeAg og HBV-DNA med påvisning af anti-HBe ved 2 på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker (se pkt. 4.4).
- HBeAg-negative voksne patienter skal behandles mindst indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker. Ved længerevarende behandling igennem mere end 2 år, anbefales jævnlige revurderinger med henblik på at bekræfte, at den valgte behandling fortsat er relevant for patienten.

Hos patienter med inkompenseret leversygdom eller cirrose frarådes seponering af behandlingen.

#### *Pædiatrisk population*

Beslutningen om at behandle pædiatriske patienter bør være baseret på en omhyggelig vurdering af den enkelte patients behov og i henhold til gældende retningslinjer for pædiatrisk behandling, herunder histologiske oplysninger ved *baseline*. Fordelene ved længerevarende virologisk suppression skal afvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis B-virus.

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder inden behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom forårsaget af HBeAG-positiv kronisk hepatitis B og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAG-negativ sygdom.

Den anbefalede dosis en gang dagligt til pædiatriske patienter, der vejer mindst 10 kg, er vist i nedenstående tabel. Patienterne kan få dosis med eller uden mad. Den orale opløsning bør anvendes til patienter med en kropsvægt under 32,6 kg. Pædiatriske patienter med en kropsvægt på mindst 32,6 kg skal have 10 ml (0,5 mg) oral opløsning eller en 0,5 mg tablet en gang dagligt.

<b>Dosis til nukleosid-naive pædiatriske patienter i alderen 2 til &lt; 18 år</b>	
<b>Legemsvægt<sup>a</sup></b>	<b>Anbefalet dosis af oral opløsning en gang dagligt<sup>b</sup></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
Mindst 32,6 kg <sup>b</sup>	10,0 ml

<sup>a</sup> Legemsvægt bør afrundes til nærmeste 0,1 kg.

<sup>b</sup> Børn med legemsvægt på mindst 32,6mg bør få 10,0 ml (0,5 mg) oral opløsning eller en 0,5 mg tablet en gang dagligt.

#### *Behandlingsvarighed hos pædiatriske patienter*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. I henhold til gældende retningslinjer for pædiatrisk behandling bør seponering af behandlingen overvejes i følgende tilfælde:

- Hos HBeAg-positive pædiatriske patienter bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter at have opnået ikke-detekterbart HBV-DNA og HBeAg-serokonvertering (tab af HBeAg og anti-HBe-detektion ved 2 på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker. Serum-ALAT og HBV-DNA-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).
- Hos HBeAg-negative pædiatriske patienter bør behandlingen administreres indtil HBs-serokonvertering, eller indtil behandlingen ikke virker.

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke undersøgt.

*Ældre patienter:* Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder. Dosis skal justeres i overensstemmelse med patientens nyrefunktion (se doseringsanbefalinger ved nyreinsufficiens samt pkt. 5.2).

*Køn og race:* Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn eller race.

*Nyreinsufficiens:* Clearance af entecavir falder med faldende kreatinin-clearance (se pkt. 5.2). Dosisjustering anbefales hos patienter med kreatinin-clearance < 50 ml/min, inklusive patienter i hæmodialyse eller i vedvarende ambulant peritonealdialyse (CAPD). Det anbefales at reducere daglig dosis af Baraclude oral opløsning, som angivet i tabellen. Hvis oral opløsning ikke er tilgængelig, kan dosis alternativt justeres ved at øge dosisintervallet, som vist i tabellen. De foreslåede dosisændringer er baserede på en ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerhed og effekt af disse er ikke klinisk evalueret. Virologisk respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.



Kreatinin-clearance (ml/min)	Baraclude-dosis	
	Nukleosid-naive patienter	Lamivudin-refraktære patienter eller patienter med inkompenseret leversygdom
≥ 50	0,5 mg én gang dagligt	1 mg én gang dagligt
30 – 49	0,25 mg én gang dagligt ELLER 0,5 mg hver 48. time	0,5 mg én gang dagligt
10 – 29	0,15 mg én gang dagligt ELLER 0,5 mg hver 72. time	0,3 mg én gang dagligt ELLER 0,5 mg hver 48. time
< 10 Hæmodialyse eller CAPD**	0,05 mg én gang dagligt ELLER 0,5 mg hver 5-7. dag	0,1 mg én gang dagligt ELLER 0,5 mg hver 72. time

\*\*på hæmodialysesdage administreres entecavir efter hæmodialysen.

*Leverinsufficiens:* dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens.

#### Administration

Baraclude skal tages oralt.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Nyreinsufficiens:* Justering af dosis anbefales til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). De foreslåede dosisændringer er baserede på en ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerhed og effekt af disse er ikke klinisk evalueret. Virologisk respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

*Hepatitis-eksacerbationer:* Spontane eksacerbationer ved kronisk hepatitis B er relativt hyppige og karakteriseres ved forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter påbegyndelse af antiviral behandling, kan serum-ALAT stige hos nogle patienter i takt med, at serum-HBV-DNA falder (se pkt. 4.8). Blandt entecavir-behandlede patienter gik der i gennemsnit 4 - 5 uger inden eksacerbationerne indtrådte. Hos patienter med kompenseret leversygdom ledsages disse stigninger i serum-ALAT generelt ikke af stigninger i serum-bilirubin eller hepatisk inkompensation. Patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose kan have højere risiko for hepatisk inkompensation efter hepatitis-eksacerbation og bør derfor monitoreres tæt under behandling.

Akut hepatitis-eksacerbation er ligeledes indberettet hos patienter, som har seponeret hepatitis B-behandling (se pkt. 4.2). Exacerbationer efter behandling er sædvanligvis forbundet med stigning i HBV-DNA, og størstedelen synes at være selvbegrænsende. Der er dog indberettet svære eksacerbationer, inklusive død.

Blandt entecavir-behandlede patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, var den gennemsnitlige tid til eksacerbation efter behandling 23 - 24 uger, og de fleste tilfælde blev indberettet blandt HBeAg-negative patienter (se pkt. 4.8). Leverfunktionen skal løbende monitoreres med faste intervaller med såvel klinisk som laboratoriemæssig opfølgning igennem mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandling. Hvis det er relevant, kan genoptagelse af hepatitis B-behandling være berettiget.

*Patienter med inkompenaseret leversygdom:* Der er set en højere forekomst af alvorlige leverbivirkninger (uanset kausalitet) hos patienter med inkompenaseret leversygdom, især hos patienter med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C sygdom, sammenlignet med patienter med kompenaseret leverfunktion. Derudover kan patienter med inkompenaseret leversygdom have større risiko for laktacidose og for specifikke renale bivirkninger, såsom hepatorenalt syndrom. Derfor bør kliniske parametre og laboratorieparametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation (se også pkt. 4.8 og 5.1).

*Laktacidose og svær hepatomegali med steatose:* Der er indberettet tilfælde af laktacidose (uden hypoksæmi), i nogle tilfælde letal, sædvanligvis forbundet med svær hepatomegali og leversteatose, ved brug af nukleosidanaloger. Da entecavir er et nukleosidanalog, kan denne risiko ikke udelukkes. Behandling med nukleosidanaloger skal seponeres i tilfælde af hurtigt stigende aminotransferaseniveauer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidose/laktacidose af ukendt ætiologi. Benigne fordøjelsessymptomer, fx kvalme, opkastning og mavesmerter, kan være tegn på udvikling af laktacidose. Svære tilfælde, i visse tilfælde med dødelig udgang, har været forbundet med pankreatitis, leversvigt/leversteatosis, nyresvigt og forhøjede niveauer af serum-lactat. Der bør udvises forsigtighed, når nukleosidanaloger ordineres til patienter (særligt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdom. Disse patienter skal monitoreres tæt.

For at differentiere mellem stigninger i aminotransferaser på grund af respons på behandling og stigninger, der kan være forbundet med laktacidose, bør lægen sikre sig, at stigningerne i ALAT er forbundet med forbedringer i andre laboriemarkører for kronisk hepatitis B.

*Resistens og specifikke forsigtighedsregler for lamivudinrefraktære patienter:* Mutationer i den HBV-polymerase, der koder for lamivudinresistenssubstitutioner, kan forårsage sekundære substitutioner, inklusive entecavir-associerede resistenssubstitutioner (ETV<sub>r</sub>). Der er set ETV<sub>r</sub>-substitutioner hos en lille procentdel af de lamivudin-refraktære patienter. ETV<sub>r</sub>-substitutioner er set ved segment rtT184, rtS202 eller rtM250 ved *baseline*. Patienter med lamivudin-resistent HBV har højere risiko for efterfølgende at udvikle entecavir-resistens end patienter, der ikke er lamivudin-refraktære. I studier med lamivudin-refraktære patienter var den kumulative sandsynlighed for udvikling af genotypisk entecavir-resistens efter 1, 2, 3, 4 og 5 års behandling henholdsvis 6%, 15%, 36%, 47% og 51%. Virologisk respons skal monitoreres hyppigt i den lamivudin-refraktære population, og der skal udføres relevant resistenstest. Hos patienter med suboptimal virologisk repons efter 24 ugers behandling med entecavir bør justering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved opstart af behandling hos patienter med dokumenteret lamivudin-resistent HBV i anamnesen bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for hverken lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

Præ-eksisterende lamivudin-resistent HBV er associeret med en øget risiko for efterfølgende entecavir-resistens uanset graden af leversygdom; hos patienter med inkompenaseret leversygdom kan virologisk svigt være associeret med alvorlige kliniske komplikationer af den underliggende leversygdom. Hos patienter med både inkompenaseret leversygdom og lamivudin-resistent HBV bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for enten lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

*Pædiatrisk population:* Der blev observeret en lavere virologisk responsrate (HBV-DNA < 50 IE/ml) hos pædiatriske patienter med HBV-DNA  $\geq 8.0 \log_{10}$  IE/ml ved *baseline* (se pkt. 5.1). Entecavir bør kun anvendes hos disse patienter, hvis den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko for barnet (f.eks. resistens). Eftersom nogle pædiatriske patienter kan have behov for længevarende eller endog livsvarig behandling af kronisk aktiv hepatitis-B, bør entecavirs påvirkning af fremtidige behandlingsmuligheder tages i betragtning.

*Levertransplanterede patienter:* Nyrefunktionen skal vurderes omhyggelig inden og under behandling med entecavir til levertransplanterede patienter, der får ciclosporin eller tacrolimus (se pkt. 5.2).

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D:* Der er ingen data vedrørende effekt af entecavir hos patienter, der samtidigt er inficerede med hepatitis C- eller D-virus.

*Human immundefekt virus (hiv)/HBV-inficerede patienter som ikke samtidig får antiretroviral behandling:* Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke samtidig får effektiv hiv-behandling. Fremkomsten af hiv-resistens er set, når entecavir blev anvendt til behandling af kronisk hepatitis B-infektion hos patienter med hiv-infektion, som ikke fik antiretroviral kombinationsbehandling (highly active antiretroviral therapy - HAART) (se pkt. 5.1). Behandling med entecavir bør derfor ikke anvendes til hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke får HAART. Entecavir er ikke blevet undersøgt til behandling af hiv-infektion og frarådes til dette brug.

*hiv/HBV-inficerede patienter som samtidig får antiretroviral behandling:* Entecavir er blevet undersøgt hos 68 voksne med hiv/HBV-infektion, der modtog HAART-regimen, der indeholdt lamivudin (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data vedrørende effekten af entecavir hos HBeAg-negative patienter med samtidig hiv-infektion. Der er begrænsede data vedrørende patienter med samtidig hiv-infektion, som har lave CD4-tal (< 200 celler/mm<sup>3</sup>).

*Generelt:* Patienterne skal informeres om, at det ikke er påvist at behandling med entecavir mindsker risikoen for overførsel af HBV, og at der derfor fortsat skal tages relevante forholdsregler.

*Maltitol:* Baraclude oral opløsning indeholder maltitol, og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans. Baraclude tabletter indeholder ikke maltitol og kan anvendes til patienter med fructoseintolerans.

*Parahydroxybenzoater:* Baraclude oral opløsning indeholder konserveringsmidlerne methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, som kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

*Natrium:* hver ml af dette lægemiddel indeholder 0,015 mmol (eller 0,3 mg) natrium.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da entecavir fortrinsvis elimineres via nyrerne (se pkt. 5.2), kan samtidig administration med præparater, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer med hensyn til aktiv tubulær udskillelse, forøge serumkoncentrationen af de respektive præparater. Bortset fra lamivudin, adefovirdipivoxil- og tenofoviridisoproxilfumarat er effekten ved samtidig administration af entecavir og præparater, der udskilles gennem nyrerne eller påvirker nyrefunktionen, ikke evalueret. Hvis entecavir administreres samtidig med sådanne præparater, bør patienten monitoreres tæt for bivirkninger.

Der er ikke observeret farmakokinetiske interaktioner mellem entecavir og lamivudin, adefovir eller tenofovir.

Entecavir er ikke et substrat af og virker ikke inducerende eller hæmmende på cytokrom P450-enzymet (CYP450) (se pkt. 5.2). CYP450-medierede lægemiddelinteraktioner med entecavir er derfor ikke sandsynlige.

#### *Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Kvinder i fertil alder:* Da de potentielle risici for fostret ikke kendes, bør kvinder i den fertile alder bruge effektiv kontraception.

*Graviditet:* Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af entecavir hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Baraclude bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut

nødvendigt. Der er ingen data vedrørende effekt af entecavir på overførsel af HBV fra mor til nyfødt. Der bør derfor interverneres på relevant vis for at forhindre neonatal erhvervelse af HBV.

*Amning:* Det vides ikke, om entecavir udskilles i modermælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyr har vist, at entecavir udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for nærmere oplysninger). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for spædbørn. Amning bør afbrydes under behandling med Baraclude.

*Fertilitet:* Toksikologiske studier fra dyr, der fik entecavir, har ikke vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed og søvnighed er hyppige bivirkninger, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### a. Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med patienter med kompenseret leversygdom var de almindeligste bivirkninger af alle sværhedsgrader, og hvor en forbindelse med entecavir var mulig, hovedpine (9%), træthed (6%), svimmelhed (4%) og kvalme (3%). Der er også rapporteret om forværring af hepatitis under og efter seponering af behandling med entecavir (se pkt. 4.4 og c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

##### b. Liste i tabelform over bivirkninger

Bedømmelsen af bivirkninger er baseret på erfaringer fra postmarketing-overvågning og fire kliniske studier, hvor 1.720 patienter med kronisk hepatitis B-infektion og kompenseret leversygdom fik dobbeltblind-behandling med entecavir (n = 862) eller lamivudin (n = 858) i op til 107 uger (se pkt. 5.1). I disse studier var sikkerhedsprofilerne, herunder afvigelser i laboratorieprøver, sammenlignelige for entecavir 0,5 mg dagligt (679 nukleosid-naive HBsAg-positive eller -negative patienter behandlet i gennemsnitligt 53 uger), entecavir 1 mg dagligt (183 lamivudin-refraktære patienter behandlet i gennemsnitligt 69 uger) og lamivudin.

Bivirkninger, der som minimum vurderedes som muligvis at være forbundet med entecavir, angives efter organklasse nedenfor. Hyppighed defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<i>Immunsystemet:</i>	sjælden: anafylaktoid reaktion
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	almindelig: søvnløshed
<i>Nervesystemet:</i>	almindelig: hovedpine, svimmelhed, søvnighed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	almindelig: opkastning, diarré, kvalme, dyspepsi
<i>Lever og galdeveje:</i>	almindelig: forhøjede aminotransferaser
<i>Hud og subkutane væv:</i>	ikke almindelig: udslæt, alopeci
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	almindelig: træthed

Der er rapporteret om tilfælde af laktacidose, ofte associeret med hepatisk inkompensation, andre alvorlige medicinske tilstande eller lægemiddelreaktion (se pkt. 4.4).

Behandling ud over 48 uger: Fortsat behandling med entecavir, med en gennemsnitlig varighed på 96 uger, har ikke rejst nye sikkerhedsspørgsmål.

#### *c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Unormale laboratorieprøver: I kliniske studier med nukleosid-naive patienter havde 5 % ALAT-stigninger > 3 gange *baseline*, og < 1% havde forhøjet ALAT > 2 gange *baseline* samt total-bilirubin > 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) og > 2 gange *baseline*. Albuminniveauer < 2,5 g/dl (25 g/l) forekom hos < 1% af patienterne, amylaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 2%, lipaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 11% samt trombocytter < 50.000/mm<sup>3</sup> hos < 1%.

I kliniske forsøg med lamivudin-refraktære patienter havde 4% af patienterne ALAT-stigninger > 3 gange *baseline*; < 1% havde ALAT-stigninger > 2 gange *baseline* sammen med total-bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange *baseline*. Der sås amylaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 2% af patienterne, lipaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 18% og trombocytter < 50.000/mm<sup>3</sup> hos < 1%.

Eksacerbationer under behandling: I studier med patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline* hos 2% af de entecavir-behandlede patienter vs. 4% af de lamivudin-behandlede patienter. I studier med lamivudin-refraktære patienter sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline* hos 2% af entecavir-behandlede patienter vs. 11% af lamivudin-behandlede patienter. Blandt entecavir-behandlede patienter var den gennemsnitlige tid til ALAT-stigninger under behandling 4 - 5 uger. Stigningerne svandt generelt ved fortsat behandling og de var, i de fleste tilfælde, forbundet med en  $\geq 2 \log_{10}$ /ml reduktion i viral load, der gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Periodisk monitorering af leverfunktion anbefales under behandling.

Eksacerbationer efter seponering af behandling: Der er indberettet akutte eksacerbationer af hepatitis hos patienter, som har seponeret behandling af hepatitis B, inklusive behandling med entecavir (se pkt. 4.4). I studier med nukleosid-naive patienter oplevede 6% af de entecavir-behandlede patienter og 10% af de lamivudin-behandlede patienter ALAT-stigninger (> 10 gange ULN og > 2 gange referenceværdien [mindst af *baseline* eller sidste måling ved afslutning af behandling]) ved opfølgning efter behandling. Blandt entecavir-behandlede nukleosid-naive patienter var den gennemsnitlige tid til ALAT-stigning 23 - 24 uger, og 86% (24/28) af ALAT-stigningerne opstod hos HBeAg-negative patienter. I studier med lamivudin-refraktære patienter, hvor kun et begrænset antal patienter blev fulgt op, udviklede 11% af de entecavir-behandlede patienter og ingen af de lamivudin-behandlede patienter ALAT-stigninger under opfølgning efter behandling.

I de kliniske forsøg blev behandling med entecavir seponeret, hvis patienterne oplevede et præspecificeret respons. Hvis behandling seponeres uafhængigt af behandlingsrespons, kan forekomst af ALAT-stigninger efter seponering være højere.

#### *d. Pædiatrisk population*

Entecavirs sikkerhed hos pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år er baseret på to kliniske forsøg med forsøgspersoner med kronisk HBV-infektion; et farmakokinetisk fase 2-forsøg (studie 028) og et fase 3-forsøg (studie 189). Disse forsøg tilvejebringer erfaring fra 195 nukleosid-naive, HBeAg-positive forsøgspersoner, som behandles med entecavir i gennemsnitlig 99 uger. De bivirkninger, der blev observeret hos pædiatriske forsøgspersoner, som fik behandling med entecavir, var de samme som de bivirkninger, der blev observeret hos voksne i kliniske forsøg med entecavir (se a. Oversigt over sikkerhedsprofilen og pkt. 5.1) med følgende undtagelse hos pædiatriske patienter:

- meget almindelige bivirkninger: neutropeni.

#### *e. Andre særlige populationer*

Erfaring med patienter med inkompenaseret leversygdom: Entecavirs sikkerhedsprofil hos patienter med inkompenaseret leversygdom er blevet undersøgt i et randomiseret, åbent, sammenlignende studie, hvor patienter blev behandlet med entecavir 1 mg/dag (n=102) eller adefovirdipivoxil 10 mg/dag

(n=89) (studie 048). I forhold til de bivirkninger, der er anført i punkt *b*. *Liste i tabelform over bivirkninger*, blev der observeret en yderligere bivirkning [fald i blodhydrogencarbonat (2%)] hos entecavir-behandlede patienter i uge 48. Den kumulative dødelighed i løbet af studiet var 23% (23/102), og dødsårsagerne var generelt lever-relaterede som forventet i denne population. Den kumulative forekomst af carcinoma hepatocellulare (HCC) i løbet af studiet var 12% (12/102). Alvorlige bivirkninger var generelt lever-relaterede med en kumulativ forekomst i studiet på 69%. Patienter med højt CTP-tal ved *baseline* havde større risiko for at få alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).

**Unormale laboratorieprøver:** I uge 48 havde ingen af de entecavir-behandlede patienter med inkompenenseret leversygdom ALAT-forhøjelse > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline*, og 1% af patienterne havde ALAT-forhøjelser > 2 gange *baseline* og samtidig total-bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange *baseline*. Albumin-niveauer < 2,5 g/dl forekom hos 30% af patienterne, lipase-niveauer > 3 gange *baseline* hos 10% af patienterne og blodplader < 50.000/mm<sup>3</sup> hos 20% af patienterne.

**Erfaring med patienter med samtidig hiv-infektion:** I en mindre gruppe patienter med hiv/HBV-infektion i HAART-regimer (highly active antiretroviral therapy) der omfattede lamivudin, svarede entecavirs sikkerhedsprofil til den hos monoinficerede HBV-patienter (se pkt. 4.4).

**Køn/alder:** Der sås ingen åbenlyse forskelle i sikkerhedsprofil for entecavir med hensyn til køn (≈ 25% kvinder i kliniske forsøg) eller alder (≈ 5% > 65 år).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med tilfælde af overdosering af entecavir hos patienter. Raske frivillige, som har fået op til 20 mg/dag i op til 14 dage og enkeltdoser på op til 40 mg, har ikke oplevet uventede bivirkninger. I tilfælde af overdosis skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet og gives understøttende standardbehandling efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptase-hæmmere

ATC-kode: J05AF10

**Virkningsmekanisme:** Entecavir, en guanosinnukleosidanalogue med aktivitet mod HBV-polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat-form (TP), som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved at konkurrere med det naturlige substrat deoxyguanosin-TP, hæmmer entecavir-TP funktionelt de 3 aktiviteter af den virale polymerase: (1) priming af HBV-polymerase, (2) revers-transkription af den negative streng DNA fra det prægenome messenger-RNA og (3) syntese af den positive streng HBV-DNA. Entecavir-TP  $K_i$  for HBV-DNA polymerase er 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP er en svag hæmmer af cellulær DNA-polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\delta$  med  $K_i$  værdier på 18 - 40  $\mu\text{M}$ . Dertil kommer, at høj eksponering af entecavir ikke havde relevante bivirkninger på  $\gamma$ -polymerase eller mitochondriell DNA-syntese i HepG2-celler ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Antiviral aktivitet:** Entecavir hæmmer HBV-DNA-syntese (50% reduktion,  $EC_{50}$ ) ved en koncentration på 0,004  $\mu\text{M}$  i humane HepG2-celler transficeret med vild-type HBV. Gennemsnitlig  $EC_{50}$ -værdi for entecavir mod LVDr HBV (rtL180M og rtM204V) er 0,026  $\mu\text{M}$  (0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ).

Rekombinante vira, kodende for adefovir-resistente substitutioner ved rtN236T eller rtA181V, forblev fuldt følsomme over for entecavir.

En analyse af den inhibitoriske aktivitet af entecavir mod adskillige laboratoriemæssige og kliniske hiv-1-isolater, der anvender forskellige celler og analysebetingelser, resulterede i EC<sub>50</sub>-værdier fra 0,026 til > 10 µM. De laveste EC<sub>50</sub>-værdier blev observeret, når reducerede niveauer af virus blev anvendt i analysen. I cellekulturer valgte entecavir en M184I-substitution i mikromolære koncentrationer, hvilket beviste inhibitorisk aktivitet ved høje entecavir-koncentrationer. hiv-varianter, der indeholder M184I-substitutionen, viste tab af følsomhed mod entecavir (se pkt. 4.4).

I HBV-kombinationsassays i cellekulturer var abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir og zidovudin ikke antagonistiske over for entecavirs anti-HBV-aktivitet inden for et større koncentrationsspænd. I antivirale hiv-assays var entecavir i mikromolære koncentrationer ikke antagonistisk over for anti-hiv-aktivitet i cellekulturer af disse 6 NRTT'er eller emtricitabin.

**Resistens i cellekulturer:** I forhold til vild-type HBV, viste LVDr vira indeholdende rtM204V- og rtL180M-substitutioner inden for den reverse transkriptase 8 gange mindre følsomhed over for entecavir. Indlemmelse af yderligere ETVr-aminosyreforandringer rtT184, rtS202 eller rtM250 medfører fald i entecavirfølsomhed i cellekulturer. Substitutioner observeret i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; og/eller rtM250I, L eller V) reducerede yderligere entecavirfølsomheden 16 til 741 gange i forhold til vild-type virus. Lamivudin-resistente stammer indeholdende rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyresubstitution rtA181C førte til 16 til 122 gange reduktion i entecavir fænotypisk følsomhed. ETVr-substitutioner ved aminosyrerest rtT184, rtS202 og rtM250 alene har kun beskeden effekt på entecavirfølsomheden og er i mere end 1000 sekventerede patientprøver ikke observeret ved fravær af LVDr-substitutioner. Resistens medieres ved nedsat hæmmerbinding til den ændrede HBV-reverstranskriptase, og resistent HBV udviser nedsat replikationskapacitet i cellekulturer.

**Klinisk erfaring:** Påvisning af benefit er baseret på histologiske, virologiske, biokemiske og serologiske respons efter 48 ugers behandling i aktivt kontrollerede kliniske forsøg med 1.633 voksne med kronisk hepatitis B-infektion, dokumenteret virusreplikation og kompenseret leversygdom. Sikkerhed og virkning af entecavir blev også undersøgt i et aktivt kontrolleret klinisk forsøg med 191 HBV-inficerede patienter med inkomprimeret leversygdom og i et klinisk forsøg med 68 patienter, der var co-inficerede med HBV og hiv.

I forsøg med patienter med kompenseret leversygdom defineredes histologisk forbedring som et  $\geq 2$ -point fald i Knodell nekro-inflammatorisk score fra *baseline* uden forværring i Knodell fibrose-scoren. Respons hos patienter med en Knodell fibrose-score på 4 (cirrose) ved *baseline* var sammenlignelig med det overordnede respons på alle effektmæssige resultatmål (alle patienter havde kompenseret leversygdom). Høje *baseline* Knodell nekroinflammatoriske scorere (> 10) var forbundet med større histologisk forbedring hos patienter der ikke tidligere havde været i nukleosidbehandling. Såvel *baseline* ALAT-niveauer  $\geq 2$  gange ULN som *baseline* HBV-DNA  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopier/ml var forbundet med højere forekomst af virologisk respons (Uge 48 HBV-DNA < 400 kopier/ml) hos nukleosid-naive, HBeAg-positive patienter. Uafhængigt af *baseline*-karakteristika viste de fleste patienter histologisk og virologisk respons på behandling.

Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom, der ikke tidligere har været i nukleosidbehandling:

Tabellen viser resultater efter 48 uger fra randomiserede, dobbeltblinde forsøg, der sammenligner entecavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) patienter.

	Ingen tidligere nukleosid-behandling			
	HBeAg-positiv (studie 022)		HBeAg-negativ (studie 027)	
	ETV 0,5 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt	ETV 0,5 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Forbedring i Ishak fibrose-score	39%	35%	36%	38%
Forværring i Ishak fibrose-score	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Fald i viral load (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA kan ikke påvises (< 300 kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg-serokonvertering	21%	18%		

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> patienter med evaluérbar histologi ved *baseline* (*baseline* Knodell-nekroinflammatorisk score ≥ 2)

<sup>b</sup> et primært endepunkt

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR-assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

#### Erfaring hos lamivudin-refraktære patienter med kompenseret leversygdom:

I et randomiseret, dobbeltblindt forsøg med HBeAg-positive, lamivudin-refraktære patienter (026), hvor 85% af patienterne havde LVDr- mutationer ved *baseline*, skiftede patienter, der fik lamivudin ved inklusion, til entecavir 1 mg én gang dagligt uden udvaskning eller overlap (n = 141), eller patienterne fortsatte med lamivudin 100 mg én gang dagligt (n = 145). Tabellen viser resultater efter 48 uger.

	Lamivudin-refraktær	
	HBeAg-positiv (studie 026)	
	ETV 1,0 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Histologisk forbedring <sup>b</sup>	55%*	28%
Forbedring i Ishak fibrose-score	34%*	16%
Forværring i Ishak fibrose-score	11%	26%
n	141	145
Fald i viral load (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
HBV-DNA kan ikke påvises (< 300 kopier/ml ved PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN)	61%*	15%
HBeAg-serokonvertering	8%	3%

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05

<sup>a</sup> patienter med evaluérbar histologi ved *baseline* (*baseline* Knodell-nekroinflammatorisk score ≥ 2)

<sup>b</sup> et primært endepunkt

<sup>c</sup> Roche Cobas Amplicor PCR-assay (LLOQ = 300 kopier/ml)

#### Resultater efter 48 ugers behandling:

Behandling blev seponeret, når de præspecificerede responskriterier var opfyldt. Det vil sige, enten efter 48 uger eller i løbet af det andet år med behandling. Responskriterier var HBV-virologisk suppression (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml ved bDNA) og tab af HBeAg (hos HBeAg-positive patienter) eller ALAT < 1,25 gange ULN (hos HBeAg-negative patienter). Patienter der responderede blev fulgt i yderligere 24 uger efter seponering af behandling. Patienter, som opfyldte virologiske, men ikke



serologiske eller biokemiske responskriterier, fortsatte blindet behandling. Patienter, som ikke havde virologisk respons, blev tilbudt anden behandling.

*Patienter der ikke tidligere har været i nukleosidbehandling:*

HBeAg-positive (studie 022): Behandling med entecavir i op til 96 uger (n = 354) gav kumulative responsrater på 80% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 87% for ALAT-normalisering, 31% for HBeAg-serokonvertering og 2% for HBsAg-serokonvertering (5% for tab af HBsAg). For lamivudin (n = 355) var de kumulative responsrater 39% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR, 79% for ALAT-normalisering, 26% for HBeAg-serokonvertering og 2% for HBsAg-serokonvertering (3% for tab af HBsAg).

Blandt patienter, som fortsatte behandling ud over 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 81% af de 243 entecavir-behandlede og 39% af de 164 lamivudin-behandlede patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingens afslutning. Imens sås der ALAT-normalisering ( $\leq 1$  gang ULN) hos 79% af de entecavir-behandlede og 68% af de lamivudin-behandlede patienter.

HBeAg-negative (studie 027): Behandling med entecavir i op til 96 uger (n = 325) gav kumulative responsrater på 94% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 89% for ALAT-normalisering versus 77% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 84% for ALAT-normalisering for lamivudin-behandlede patienter (n = 313).

For 26 entecavir-behandlede og 28 lamivudin-behandlede patienter som fortsatte behandling ud over de 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 96% af de entecavir-behandlede og 64% af de lamivudin-behandlede patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingens afslutning. Der sås ALAT-normalisering ( $\leq 1$  gange ULN) hos 27% af de entecavir-behandlede og 21% af de lamivudin-behandlede patienter ved behandlingens afslutning.

For patienter, som opfyldte de protokoldefinerede responskriterier, opretholdtes respons gennem den 24-ugers opfølgning efter behandlingsafslutning. Responset opretholdtes hos 75% (83/111) af entecavir-respondere vs. 73% (68/93) af lamivudin-respondere i studie 022 og hos 46% (131/286) af entecavir-respondere vs. 31% (79/253) af lamivudin-respondere i studie 027. Ved 48 ugers opfølgning efter behandling tabte et betragteligt antal HBeAg-negative patienter respons.

Resultater fra leverbiopsi: 57 patienter fra pivotale nukleosid-naive studier 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som deltog i et længerevarende rollover-forsøg, blev undersøgt for længerevarende påvirkning af leverhistologi. Dosis af entecavir var 0,5 mg dagligt i de pivotale forsøg (gennemsnitlig eksponering 85 uger) og 1 mg dagligt i rollover-forsøget (gennemsnitlig eksponering 177 uger), og 51 patienter i rollover-forsøget fik initialt også lamivudin (gennemsnitlig varighed 29 uger). Af disse patienter opnåede 55/57 (96%) histologisk forbedring som tidligere defineret (se ovenstående), og 50/57 (88%) opnåede  $\geq 1$  point fald i Ishak fibrose-score. Blandt patienter med *baseline* Ishak fibrose-score  $\geq 2$ , havde 25/43 (58%)  $\geq 2$  point fald. Alle (10/10) patienter med fremskreden fibrose eller cirrose ved *baseline* (Ishak fibrose-score på 4, 5 eller 6) havde  $\geq 1$  point fald (gennemsnitligt fald fra *baseline* var 1,5 point). På tidspunktet for langtidsbiopsien havde alle patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml, og 49/57 (86%) havde serum ALAT  $\leq 1$  gange ULN. Alle 57 patienter forblev positive for HBsAg.

*Lamivudin-refraktære patienter:*

HBeAg-positive (studie 026): Behandling med entecavir i op til 96 uger (n = 141) gav kumulative responsrater på 30% for HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR og 85% for ALAT-normalisering og 17% for HBeAg-serokonvertering.

For de 77 patienter som fortsatte entecavirbehandling ud over de 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 40% af patienterne HBV-DNA < 300 kopier/ml ved PCR, og 81% af patienterne havde ALAT-normalisering ( $\leq 1$  gange ULN) ved behandlingens afslutning.

*Alder/køn:*

Der sås ingen åbenlyse forskelle i effekt af entecavir baseret på køn ( $\approx 25\%$  kvinder i de kliniske forsøg) eller alder ( $\approx 5\%$  af patienter var  $> 65$  år).

*Længerevarende opfølgningsforsøg*

Studie 080 var et randomiseret, åbent fase 4-observationsstudie til vurdering af de langsigtede risici ved behandling med entecavir (ETV, n=6.216) eller anden nukleosid-standardbehandling (syre) af HBV (non-ETV) (n=6.162) i op til 10 år hos forsøgspersoner med kronisk HBV (CHB)-infektion. De væsentligste kliniske resultater, der blev vurderet i studiet, var de samlede maligne neoplasmer (sammensat hændelse af HCC og non-HCC maligne neoplasmer), leverrelateret HBV-sygdomsprogression, non-HCC maligne neoplasmer, HCC og dødsfald, herunder leverrelaterede dødsfald. I dette studie blev ETV ikke associeret med en øget risiko for maligne neoplasmer sammenlignet med anvendelsen af non-ETV, vurderet ud fra enten det sammensatte endepunkt, som var samlede maligne neoplasmer (ETV n=331, non-ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]), eller det individuelle endepunkt, som var non-HCC malign neoplasma (ETV n=95, non-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). De rapporterede hændelser for leverrelateret HBV-sygdomsprogression og HCC var sammenlignelige i både ETV- og non-ETV-grupperne. Den hyppigst rapporterede malignitet i både ETV- og non-ETV-grupperne var HCC efterfulgt af gastrointestinale maligniteter.

#### Særlige populationer

Patienter med inkompenenseret leversygdom: I studie 048 fik 191 patienter med HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ kronisk HBV-infektion og tegn på hepatisk inkomensation, defineret som et CTP-tal på 7 eller højere, 1 mg entecavir en gang dagligt eller 10 mg adefovirdipivoxil en gang dagligt. Patienterne var enten ikke blevet behandlet for HBV tidligere, eller også var de tidligere behandlet (eksklusive tidligere behandling med entecavir, adefovirdipivoxil eller tenofoviridisoproxilfumarat). Patienterne havde et gennemsnitligt CTP-tal på 8,59 ved *baseline*, og 26% af patienterne var i CTP-klasse C. Det gennemsnitlige score for *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) ved *baseline* var 16,23. Gennemsnitlig serum-HBV-DNA ved PCR var 7,83 log<sub>10</sub> kopier/ml, og gennemsnitlig serum-ALAT var 100 E/l. 54% af patienterne var HBeAg-positive, og 35% af patienterne havde LVDr-substitutioner ved *baseline*. Entecavir var superior til adefovirdipivoxil mht. det primære endepunkt - gennemsnitlig ændring fra *baseline* i serum-HBV-DNA ved PCR i uge 24. Resultaterne for udvalgte endepunkter fra studiets uge 24 og 48 er vist i tabellen.

	Uge 24		Uge 48	
	ETV 1 mg en gang dagligt	Adefovirdipiv oxil 10 mg en gang dagligt	ETV 1 mg en gang dagligt	Adefovirdipiv oxil 10 mg en gang dagligt
n	100	91	100	91
HBV-DNA <sup>a</sup>				
Ikke-detekterbart niveau (<300 kopier/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (log <sub>10</sub> kopier/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilt eller forbedret CTP-tal <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
MELD-score Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Tab af HBsAg <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalisering af: <sup>f</sup>				
ALAT (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 X LLN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombintid (≤1 X ULN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR-assay (LLOQ = 300 kopier/ml).

<sup>b</sup> NC=F (*noncompleter*=svigt, dvs. behandlingsafbrydelse for analyseugen. Blandt andet medregnes årsager som død, manglende virkning, bivirkning, *noncompliance*/manglende opfølgning som svigt (f.eks. HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml)

<sup>c</sup> NC=M (*noncompleters*=svigt)

<sup>d</sup>Defineres som nedgang eller ingen ændring fra *baseline* i CTP-tal.

<sup>e</sup> Gennemsnitlig MELD-score ved *baseline* var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoxil.

<sup>f</sup>Nævner for patienter med abnorme værdier ved *baseline*.

\* p<0,05

ULN=øvre normalgrænse, LLN=nedre normalgrænse.

Tiden til indtræden af HCC eller død (afhængig af hvad der indtraf først) var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper. Den kumulative dødelighed i studiet var 23% (23/102) og 33% (29/89) for patienter, der blev behandlet med henholdsvis entecavir og adefovirdipivoxil, og den kumulative forekomst af HCC var 12% (12/102) og 20% (18/89) for henholdsvis entecavir og adefovirdipivoxil. For patienter med LVDr-substitutioner ved *baseline* var andelen af patienter med HBV-DNA <300 kopier/ml 44% for entecavir og 20% for adefovir i uge 24 og 50% for entecavir og 17% for adefovir i uge 48.

*hiv/ HBV -inficerede patienter, som samtidig får HAART-behandling:* Studie 038 inkluderede 67 HBeAg-positive patienter og 1 HBeAg-negativ patient med samtidig hiv-infektion. Patienterne havde stabil, kontrolleret hiv (hiv RNA < 400 kopier/ml) med recidiv af HBV-viræmi i et lamivudin-indeholdende HAART-regime. HAART-regimet indeholdt ikke emtricitabin eller tenofoviridisoproxilfumerat. De entecavir-behandlede patienter havde ved *baseline* tidligere været behandlet med lamivudin i gennemsnitligt 4,8 år og havde et gennemsnitligt CD4-tal på 494 celler/mm<sup>3</sup> (kun 5 patienter havde CD4-tal < 200 celler/mm<sup>3</sup>). Patienterne fortsatte deres lamivudin-regime og blev allokeret til tillæg af entecavir 1 mg én gang dagligt (n = 51) eller placebo (n = 17) i 24 uger efterfulgt af yderligere 24 uger, hvor alle fik entecavir. Ved 24 uger var fald i HBV viral load signifikant større med entecavir (-3,65 vs. en stigning på 0,11 log<sub>10</sub> kopier/ml). For patienter der oprindeligt blev allokeret til entecavir, var fald i HBV-DNA ved 48 uger -4,20 log<sub>10</sub> kopier/ml. Der sås ALAT-normalisering hos 37% af patienterne med abnorm ALAT ved *baseline*, og ingen opnåede HBeAg-serokonvertering.

*hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke samtidig får HAART-behandling:* Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-inficerede patienter, der ikke samtidig fik effektiv hiv-behandling. Reduktioner i hiv-RNA er blevet rapporteret hos hiv/HBV-inficerede patienter, der modtog entecavir-monoterapi uden HAART. I nogle tilfælde er selektion af hiv-varianten M184V blevet observeret, som har implikation på valget af HAART-regimet, som patienten kan få i fremtiden. På grund af den potentielle risiko for udvikling af hiv-resistens bør entecavir derfor ikke bruges i disse tilfælde (se pkt. 4.4).

*Levertransplanterede patienter:* Sikkerheden og virkningen af entecavir 1 mg en gang dagligt blev vurderet i et enkelt-arm-studie med 65 patienter, som gennemgik en levertransplantation på grund af komplikationer ved kronisk HBV-infektion, og som havde HBV-DNA < 172 IE/ml (ca. 1.000 kopier/ml) på tidspunktet for transplantationen. Studiepopulationen bestod af 82% mænd, 39% var kaukasere og 37% asiater, og gennemsnitsalderen var 49 år; 89% af patienterne havde HBeAg-negativ sygdom på transplantationstidspunktet. Af de 61 patienter, som var evaluerbare for virkning (fik entecavir i mindst 1 måned), fik de 60 også hepatitis B-immunglobulin (HBIg) som en del af den forebyggende behandling efter transplantationen. Af disse 60 patienter fik de 49 HBIg-behandling i mere end 6 måneder. Ved uge 72 efter transplantationen havde ingen af de 55 observerede individer virologisk tilbagefald af HBV [defineret som HBV-DNA  $\geq$  50 IE/ml (ca. 300 kopier/ml)], og der var ingen rapporterede virologiske tilbagefald hos de resterende 6 patienter på undersøgelsestidspunktet. Alle 61 patienter var HBsAg-negative efter transplantationen, og 2 af patienterne blev senere HBsAg-positive på trods af ikke-detekterbart HBV-DNA (< 6 IE/ml). Hyppigheden og typen af bivirkninger i dette studie var sammenlignelige med de bivirkninger, der forventes hos patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og i overensstemmelse med entecavirs kendte sikkerhedsprofil.

*Pædiatrisk population:* Studie 189 er et studie vedrørende entecavirs virkning og sikkerhed hos 180 nukleosid-naive børn og unge i alderen 2 til < 18 år med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B-infektion, kompenseret leversygdom og forhøjet ALAT. Patienterne blev randomiseret (2:1) til blindet behandling med entecavir 0,015 mg/kg op til 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen blev stratificeret efter aldersgruppe (2 til 6 år; > 6 til 12 år og > 12 til < 18 år). Demografien ved *baseline* og HBV-sygdoms karakteristika var sammenlignelige mellem de 2 behandlingsarme og på tværs af aldersgrupper. Ved studiets start var gennemsnitlig HBV-DNA 8,1 log<sub>10</sub> IE/ml og gennemsnitlig ALAT var 103 E/l på tværs af studiepopulationen. Resultaterne for de vigtigste endepunkter ved uge 48 og uge 96 er vist i nedenstående tabel.

	Entecavir		Placebo*
	Uge 48	Uge 96	Uge 48
<b>n</b>	120	120	60
HBV-DNA < 50 IE/ml og HBeAg-serokonvertering <sup>a</sup>	24,2%	35,8%	3,3%
HBV-DNA < 50 IE/ml <sup>a</sup>	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg-serokonvertering <sup>a</sup>	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT-normalisering <sup>a</sup>	67,5%	81,7%	23,3%
HBV-DNA < 50 IE/ml <sup>a</sup>			
<i>Baseline</i> HBV-DNA < 8 log <sub>10</sub> IE/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
<i>Baseline</i> HBV-DNA $\geq$ 8 log <sub>10</sub> IE/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

<sup>a</sup>NC=F (noncompleter=svigt)

\* Patienter randomiseret til placebo, som ikke opnåede HBe-serokonvertering ved uge 48, skiftede til åben entecavir i studiets andet år; derfor foreligger der kun randomiserede sammenligningsdata indtil uge 48.

Vurdering af resistens hos børn og unge er baseret på data fra nukleosid-naive pædiatriske patienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infektion i to kliniske forsøg (028 og 189). De to forsøg tilvejebringer resistensdata hos 183 patienter, der behandles og monitoreres i år 1, og 180 patienter, der behandles og monitoreres i år 2. Genotypevurdering blev udført hos alle patienter med

tilgængelige prøver, som havde virologisk svigt til og med uge 96 eller HBV-DNA  $\geq 50$  IE/ml ved uge 48 eller uge 96. I år 2 blev genotyperesistens over for ETV detekteret hos 2 patienter (1,1% kumulativ sandsynlighed for resistens i år 2).

**Klinisk resistens hos voksne:** Patienter i kliniske forsøg, der initialt blev behandlet med entecavir 0,5 mg (ikke tidligere behandlet med nukleosid) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktære), og hvor PCR HBV-DNA er målt under behandling ved eller efter Uge 24, er monitorerede for resistens. I forsøg med patienter, der ikke tidligere havde været behandlet med nukleosid, blev der identificeret genotypevidens for ETVr-substitutioner ved rtT184, rtS202 og/eller rtM250 hos 3 af patienterne, der blev behandlet med entecavir til og med uge 240. Heraf oplevede 2 af patienterne virologisk svigt (se tabel). Disse substitutioner sås kun ved tilstedeværelsen af LVDr-substitutioner (rtM204V og rtL180M).

Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5 i forsøg med nukleosid-naive patienter					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Patienter behandlet og monitoreret for resistens <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Patienter i specifikt år med:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	1	1	1	0	0
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	1	0	1	0	0
<b>Kumulativ sandsynlighed for:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Resultater afspejler brug af 1-mg dosis af entecavir hos 147 ud af 149 patienter i År 3 og hos alle patienter i År 4 og 5 og i kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (efterfulgt af længerevarende entecavirbehandling) i gennemsnitlig 20 uger hos 130 ud af 149 patienter i År 3 og i 1 uge for 1 ud af 121 patienter i År 4 i et rollover-forsøg.

<sup>b</sup> Inkluderer patienter med mindst én HBV-DNA-måling under behandling ved PCR ved eller efter uge 24 til og med uge 58 (År 1), efter uge 58 til og med uge 102 (År 2) eller efter uge 102 til og med uge 156 (År 3), efter uge 156 til og med uge 204 (År 4) eller efter uge 204 til og med uge 252 (År 5).

<sup>c</sup> Patienterne skal også have LVDr-substitutioner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

Der sås ETVr-substitutioner (foruden LVDr-substitutioner rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) ved *baseline* i isolater fra 10/187 (5%) lamivudinrefraktære patienter, der blev behandlet med entecavir og monitoreret for resistens. Dette indikerer at tidligere lamivudinbehandling kan selekttere disse resistenssubstitutioner, og at de kan eksistere i mindre grad inden entecavirbehandling. Til og med Uge 240 oplevede 3 ud af de 10 patienter virologisk svigt ( $\geq 1 \log_{10}$  stigning over nadir). Opståen af entecavirresistens i lamivudinrefraktære studier til og med Uge 240 opsummeres i tabellen.

Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5, lamivudin-refraktære forsøg					
	År 1	År 2	År 3 <sup>a</sup>	År 4 <sup>a</sup>	År 5 <sup>a</sup>
Patienter behandlet og monitoreret for resistens <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Patienter i specifikt år med:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	11	12	16	6	2
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Kumulativ sandsynlighed for:</b>					
- opståen af genotype-ETVr <sup>c</sup>	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotype-ETVr <sup>c</sup> med virologisk svigt <sup>d</sup>	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Resultater afspejler kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin i gennemsnit i 13 uger (efterfulgt af længerevarende behandling med entecavir) hos 48 ud af 80 patienter i År 3, i gennemsnit 38 uger for 10 ud af 52 patienter i År 4 og i 16 uger for 1 ud af 33 patienter i År 5 i et rollover-forsøg.

<sup>b</sup> Inkluderer patienter med mindst én HBV-DNA-måling under behandling ved PCR ved eller efter uge 24 til og med Uge 58 (År 1), efter uge 58 til og med uge 102 (År 2) eller efter uge 102 til og med uge 156 (År 3), efter uge 156 til og med uge 204 (År 4) eller efter uge 204 til og med uge 252 (År 5).

<sup>c</sup> Patienterne skal også have LVDr-substitutioner.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

<sup>e</sup> ETVr der forekommer i et givent år, virologisk svigt i det specificerede år.

Blandt lamivudin-refraktære patienter med *baseline* HBV-DNA  $< 10^7 \log_{10}$  kopier/ml opnåede 64% (9/14) HBV-DNA  $< 300$  kopier/ml i Uge 48. Disse 14 patienter havde en lavere forekomst af genotype entecavir-resistens (kumulativ sandsynlighed på 18,8% i 5 års opfølgingsperiode) end den samlede forsøgspopulation (se tabel). Ligeledes havde lamivudin-refraktære patienter, som opnåede HBV-DNA  $< 10^4 \log_{10}$  kopier/ml ved PCR i Uge 24, en lavere forekomst af resistens end de patienter, der ikke opnåede denne HBV-DNA (kumulativ sandsynlighed over 5 år på henholdsvis 17,6% [n=50] versus 60,5% [n=135]).

*Integreret analyse af fase 2 og 3 kliniske studier:* I en integreret analyse efter markedsføring af entecavir-resistensdata fra 17 fase 2 og 3 kliniske studier blev der fundet en ny entecavir-resistensassocieret substitution rtA181C i 5 ud af 1461 forsøgspersoner under behandlingen med entecavir. Denne substitution blev kun fundet ved tilstedeværelsen af lamivudin-resistensassocierede substitutioner rtL180M plus rtM204V.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

*Absorption:* Entecavir absorberes hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås efter 0,5 - 1,5 time. Den absolutte biotilgængelighed er ikke bestemt. Baseret på urinudskillelsen af uomdannet lægemiddel, vurderes biotilgængeligheden at være mindst 70%. Der er en dosisproportional stigning i  $C_{max}$  og AUC-værdier efter gentagne doser på 0,1 - 1 mg. Steady-state opnås 6 - 10 dage efter én gang daglig dosering med  $\approx 2$  gange akkumulering.  $C_{max}$  og  $C_{min}$  ved steady-state er henholdsvis 4,2 og 0,3 ng/ml for en dosis på 0,5 mg, og henholdsvis 8,2 og 0,5 ng/ml for 1 mg. Tabletterne og den orale opløsning var bioækvivalente hos raske frivillige, og de to former kan derfor erstatte hinanden.

Administration af 0,5 mg entecavir med et fedtrigt standardmåltid (945 kcal, 54,6 g fedt) eller et let måltid (379 kcal, 8,2 g fedt) forårsagede en minimal forsinkelse i absorption (1 - 1,5 time efter fødeindtagelse vs. 0,75 time fastende), et fald i  $C_{max}$  på 44 - 46% samt et fald i AUC på 18 - 20%. Det lavere  $C_{max}$  og AUC ved samtidig fødeindtagelse betragtes ikke som værende klinisk relevant hos patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, men kan påvirke effekten hos lamivudin-refraktære patienter (se pkt. 4.2).

*Distribution:* Det estimerede fordelingsvolumen for entecavir er større end kroppens totale vandindhold. Proteinbinding til humant serumprotein *in vitro* er  $\approx 13\%$ .

*Biotransformation:* Entecavir er ikke et substrat af og virker ikke inducerende eller hæmmende på CYP450-enzymet. Efter administration af  $^{14}\text{C}$ -entecavir sås ingen oxidative eller acetylerede metabolitter og der sås mindre mængder af fase II-metabolitterne, glucuronid- og sulfatkonjugater.

*Eliminering:* Entecavir elimineres primært via nyrerne, hvor omkring 75% af dosis ved steady-state kan genfindes som uomdannet lægemiddel i urinen. Nyre-clearance er uafhængig af dosis inden for området 360 - 471 ml/min, hvilket tyder på, at entecavir gennemgår såvel glomerulær filtration som net tubulær udskillelse. Efter maksimalt niveau er nået, falder plasmakoncentrationen af entecavir bi-eksponentielt med en halveringstid på  $\approx 128 - 149$  timer. Det observerede lægemiddelakkumuleringsindeks er  $\approx 2$  timer ved dosering én gang dagligt, hvilket tyder på en effektiv akkumuleringshalveringstid på ca. 24 timer.

*Leverinsufficiens:* Farmakokinetiske parametre hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens svarede til dem hos patienter med normal leverfunktion.

*Nyreinsufficiens:* Entecavir-clearance falder med faldende kreatinin-clearance. En 4 timers hæmodialyseperiode fjernede  $\approx 13\%$  af dosis, og 0,3% blev fjernet ved CAPD. Tabellen viser entecavirs farmakokinetik efter enkelt 1 mg dosis (til patienter uden kronisk hepatitis B-infektion):

	Kreatinin-clearance ved <i>baseline</i> (ml/min)				Svær behandlet med hæmodialyse	Svær behandlet med CAPD
	Normal > 80	Mild > 50; $\leq$ 80	Moderat 30-50	Svær 20-< 30		
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
$C_{\max}$ (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·t/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

*Efter levertransplantation:* Entecavir eksponering hos HBV-inficerede levertransplanterede patienter i behandling med stabil dosis ciclosporin A eller tacrolimus (n = 9) var  $\approx 2$  gange eksponeringen hos raske frivillige med normal nyrefunktion. Ændret nyrefunktion bidrog til stigningen i eksponeringen af entecavir hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Køn:* AUC var 14% højere hos kvinder end hos mænd på grund af forskellen i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og kropsvægt var der ingen forskel i optagelse hos kvindelige og mandlige patienter.

*Ældre patienter:* Effekt af alder på entecavirs farmakokinetik er vurderet ved at sammenligne ældre patienter i aldersgruppen 65 - 83 år (gennemsnitsalder for kvinder 69 år, for mænd 74 år) med yngre patienter i aldersgruppen 20 - 40 år (gennemsnitsalder for kvinder 29 år, for mænd 25 år). AUC var

29% højere hos ældre end hos yngre patienter, primært på grund af forskelle i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og kropsvægt havde ældre patienter 12,5% højere AUC end yngre patienter. Den populations-farmakokinetiske analyse, der dækker patienter i aldersgruppen 16 - 75 år, kunne ikke påvise at alder i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik.

*Race:* Den populations-farmakokinetiske analyse viste ikke, at race i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik. Der kan dog kun drages konklusioner for gruppen af europæisk og gruppen af asiatisk etnicitet, da der var for få patienter i de andre kategorier.

*Pædiatrisk population:* Entecavirs farmakokinetik ved *steady state* blev undersøgt (studie 028) hos 24 nukleosid-naive HBeAG-positive pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom. Entecavir-eksponeringen hos nukleosid-naive forsøgspersoner, som fik entecavirdoser på 0,015 mg/kg og op til en maksimal dosis på 0,5 mg en gang dagligt var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik en dosis på 0,5 mg en gang dagligt.  $C_{max}$ , AUC (0-24) og  $C_{min}$  for disse forsøgspersoner var henholdsvis 6,32 ng/ml, 18,33 ng·h/ml og 0,28 ng/ml.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske studier med gentagne doser til hunde, sås reversibel perivaskulær inflammation i det centrale nervesystem, hvor 0-effekt dosis svarede til 19 og 10 gange den hos mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette fund blev ikke observeret i studier med gentagne doser til andre arter, inklusiv aber, der fik entecavir dagligt i 1 år i doser  $\geq 100$  gange den humane dosis.

I reproduktions-toksikologiske studier, hvor dyr fik entecavir i op til 4 uger, sås ingen tegn på nedsat fertilitet hos han- eller hunrotter ved høje doser. Der er i toksikologiske studier med gentagne doser til gnavere og hunde med doser  $\geq 26$  gange humandosis set testikelforandringer (seminiferøs tubulær degeneration). Der sås ingen testikelforandringer i et 1-årigt studie med aber.

Hos drægtige rotter og kaniner, der fik entecavir, svarede nul-effektniveauer for embryotoksicitet og toksicitet hos moderdyret til doser  $\geq 21$  gange humandosis. Der er hos rotter observeret toksicitet hos moderdyret, embryo-føtal toksicitet (resorptioner), lavere føtal kropsvægt, hale- og vertebrale misdannelser, reduceret ossifikation (vertebra, sternebra og falanger) samt ekstra vertebrae lumbalis og ribben ved store doser. Der er hos kaniner observeret embryo-føtal toksicitet (resorptioner), reduceret ossifikation (hyoid) samt øget forekomst af 13. ribben ved store doser. I et peri-postnatalt studie med rotter sås ingen bivirkninger hos afkommet. I et separat studie, hvor entecavir blev administreret til drægtige, diegivende rotter med 10 mg/kg, påvistes både føtal optagelse af entecavir og udskillelse af entecavir i mælken. Hos unge rotter, der fik entecavir fra dag 4 til 80 postnatalt, blev der observeret et reduceret respons for akustisk forskrækkelse i restitutionperioden (dag 110 til 114 postnatalt) men ikke i doseringsperioden, ved AUC-værdier  $\geq 92$  gange AUC hos mennesker ved en dosis på 0,5 mg eller den tilsvarende dosis til børn og unge. På grund af eksponeringsmarginen anses det for usandsynligt, at disse fund har klinisk betydning.

Der sås ingen tegn på genotoksicitet i Ames mikrobielle mutagenicitetsassay, en genmutations-assay med pattedyrsceller og en transformations-assay med embryoceller fra syrisk hamster. Et mikronukleus-studie og et DNA-reparationsstudie med rotter var ligeledes negative. Entecavir var clastogent over for humane lymfocyt kulturer ved koncentrationer, der var betragteligt større end de kliniske.

I 2-årige carcinogenicitetsstudier med hanmus sås stigninger i forekomst af lungetumorer ved doser  $\geq 4$  og  $\geq 2$  gange humandosis ved henholdsvis 0,5 mg og 1 mg. Tumorudviklingen blev forudgået af pneumocytoproliferation i lungen, som ikke observeredes hos rotter, hunde eller aber, hvilket tyder på at nøglehændelsen i udviklingen af lungetumorer hos mus sandsynligvis er artsspecifik. Øget forekomst af andre tumorer, inklusiv hjerneogliomer hos han- og hunrotter, levercarcinomer hos hanmus, benigne vaskulærtumorer hos hunmus samt leveradenomer og carcinomer hos hunrotter sås



udelukkende ved høje livstidsdoser. Det er dog ikke muligt at bestemme præcise nul-effektniveauer. Det vides ikke, om fundene er prædiktive for mennesker. Se pkt. 5.1 for kliniske data.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Maltitol (E965)  
Natriumcitrat  
Citronsyre, vandfri  
Methylhydroxybenzoat (E218)  
Propylhydroxybenzoat (E216)  
Appelsinsmag (akacie- og naturlige smagsstoffer)  
Natriumhydroxid til justering af pH til ca. 6  
Saltsyre til justering af pH til ca. 6  
Vand, rensat

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med vand, andre solventer eller andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år  
Efter åbning kan opløsningen anvendes indtil udløbsdatoen angivet på flasken.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

210 ml oral opløsning i HDPE-flaske med børnesikret låg (polypropylen). Æsken indeholder en måleske (polypropylen) med angivelser fra 0,5 ml-10 ml

### **6.6 Regler for destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/343/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juni 2006

Dato for sidste fornyelse af tilladelse: 26. juni 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**TEKST PÅ YDRE KARTON (BEHOLDER OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST PÅ BEHOLDERENS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter  
entecavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg entecavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactosemonohydrat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Blisterpakning:** 30 x 1 filmovertrukket tablet  
90 x 1 filmovertrukket tablet

**Beholder:** 30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**Blisterpakning:**

Må ikke opbevares over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning.

**Beholder:**

Må ikke opbevares over 25 °C.  
Hold beholderen tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

<b>Blisterpakning:</b>	EU/1/06/343/003	30 x 1 filmovertrukket tablet
	EU/1/06/343/006	90 x 1 filmovertrukket tablet
<b>Beholder:</b>	EU/1/06/343/001	30 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**Ydre karton:** Baraclude 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC  
SN  
NN>



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 0,5 mg tabletter  
entecavir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**TEKST PÅ YDRE KARTON (BEHOLDER OG BLISTERPAKNINGER) OG TEKST PÅ BEHOLDERENS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter  
entecavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg entecavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactosemonohydrat.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Blisterpakning:** 30 x 1 filmovertrukket tablet  
90 x 1 filmovertrukket tablet  
**Beholder:** 30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**Blisterpakning:**  
Må ikke opbevares over 30°C.  
Opbevares i den originale yderpakning.

**Beholder:**

Må ikke opbevares over 25°C.  
Hold beholderen tæt tillukket.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

<b>Blisterpakning:</b>	EU/1/06/343/004	30 x 1 filmovertrukket tablet
	EU/1/06/343/007	90 x 1 filmovertrukket tablet
<b>Beholder:</b>	EU/1/06/343/002	30 filmovertrukne tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**Ydre karton:** Baraclude 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC  
SN  
NN>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 1 mg tabletter  
entecavir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON OG TEKST PÅ FLASKENS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baraclude 0,05 mg/ml oral opløsning  
entecavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml indeholder 0,05 mg entecavir

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også: maltitol, konserveringsmidler E216, E218

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

210 ml oral opløsning med måleske

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 30°C.  
Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/343/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ydre karton: Baraclude 0,05 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC  
SN  
NN>

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter entecavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Baraclude til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Baraclude
3. Sådan skal du tage Baraclude
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Baraclude tabletter er anti-viral medicin, som anvendes til at behandle kronisk (vedvarende) infektion med hepatitis-B virus (HBV) hos voksne.** Baraclude kan anvendes til mennesker, hvis lever er skadet, men stadig fungerer ordentligt (kompenseret leversygdom) og til mennesker, hvis lever er skadet og ikke fungerer ordentligt (inkompenseret leversygdom).

**Baraclude tabletter anvendes også til at behandle kronisk (vedvarende) infektion med HBV hos børn og unge i alderen 2-18 år.** Baraclude kan anvendes til børn, hvis lever er skadet, men stadig fungerer ordentligt (kompenseret leversygdom).

Infektion med hepatitis-B virus kan medføre leverskader. Baraclude mindsker mængden af virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage BARACLUDGE

##### Tag ikke Baraclude

- **hvis du er overfølsom (allergisk)** over for entecavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Baraclude

- **hvis du tidligere har haft problemer med nyrerne**, skal du fortælle din læge det. Det er vigtigt, fordi Baraclude udskilles gennem nyrerne, og din dosis eller dosisintervallet skal tilpasses.
- **du skal ikke holde op med at tage Baraclude uden at have talt med din læge om det først**, da din hepatitis kan forværres, efter at behandlingen stoppes. Hvis behandlingen med Baraclude skal stoppes, vil din læge følge dig og tage blodprøver igennem flere måneder.



- **tal med lægen om din lever fungerer ordentligt**, og hvis ikke, find ud af, hvordan det kan påvirke din behandling med Baraclude.
- **hvis du også har en hiv-infektion** (humant immundefektvirus), skal du sørge for at fortælle det til din læge. Du bør ikke tage Baraclude for at behandle din hepatitis-B-infektion, medmindre du samtidig også tager medicin mod hiv, idet virkningen af fremtidig hiv-behandling kan blive nedsat. Baraclude vil ikke kontrollere din hiv-infektion.
- **selvom du tager Baraclude, kan du stadig smitte andre med hepatitis-B virus (HBV)** gennem seksuel kontakt eller kropsvæsker (fx blod). Så det er vigtigt, at du overholder relevante forholdsregler for at undgå at smitte andre med HBV. Det er muligt at blive vaccineret mod HBV.
- **Baraclude tilhører en gruppe medicin, der kan forårsage lactacidose** (ophobning af mælkesyre i blodet) og forstørret lever. Kvalme, opkastning og mavesmerter kan være tegn på udvikling af lactacidose. Denne sjældne, men alvorlige bivirkning har i nogle tilfælde været dødelig. Kvinder har større risiko for lactacidose, specielt hvis de er meget overvægtige. Lægen vil jævnligt kontrollere dig, mens du tager Baraclude.
- tal med lægen, **hvis du tidligere har modtaget behandling for kronisk hepatitis B.**

### **Børn og unge**

Baraclude bør ikke anvendes til børn under 2 år eller børn, der vejer under 10 kg.

### **Brug af anden medicin sammen med Baraclude**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

### **Baraclude sammen med mad og drikke**

De fleste kan tage Baraclude med eller uden mad. Hvis du tidligere har fået medicin, der indeholder lamivudin, skal du dog være opmærksom på følgende: Hvis du er skiftet til Baraclude, fordi behandlingen med lamivudin ikke virkede, skal du tage Baraclude på tom mave, én gang dagligt. Hvis din leversygdom er meget fremskreden, vil lægen ligeledes vejlede dig i, at du skal tage Baraclude på tom mave. Tom mave betyder mindst 2 timer efter et måltid og mindst 2 timer før det næste måltid. Børn og unge (fra 2-18 år) kan tage Baraclude med eller uden mad.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Det vides ikke, om det er sikkert at bruge Baraclude under graviditet. Baraclude må ikke anvendes under graviditet undtagen, hvis lægen har ordineret det til dig. Det er vigtigt, at frugtbare kvinder, som er i behandling med Baraclude, anvender effektiv svangerskabsforebyggelse for at forhindre graviditet.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Baraclude. Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Det vides ikke om entecavir, der er det aktive indholdsstof i Baraclude, udskilles i mælken.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Svimmelhed, voldsom træthed og søvnighed er almindelige bivirkninger, som kan påvirke evnen til at køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner. Hvis du har spørgsmål, kan du kontakte lægen.

### **Baraclude indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### 3. Sådan skal du tage BARACLUDE

#### Dosis af Baraclude er ikke den samme til alle patienter.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

**Til voksne** er den anbefalede dosis 0,5 mg eller 1 mg én gang dagligt oralt (igennem munden).

#### Din dosis afhænger af:

- om du tidligere er behandlet for HBV-infektion, og hvilken medicin du fik.
- om du har nyreproblemer. Lægen kan vælge at give dig en lavere dosis eller vejlede dig i at tage medicinen mindre end en gang dagligt.
- tilstanden af din lever.

**Til børn og unge** (fra 2-18 år) vil barnets læge fastsætte den korrekte dosis ud fra barnets vægt. Baraclude oral opløsning anbefales til patienter, der vejer fra 10-32,5 kg. Børn, der vejer mindst 32,6 kg kan bruge den orale opløsning eller 0,5 mg tabletten. Alle doseringer tages én gang dagligt oralt (igennem munden). Der er ingen dosisbefalinger for Baraclude til børn under 2 år eller børn, der vejer under 10 kg.

Lægen vil rådgive dig om, hvilken dosis, der er bedst for dig. Tag altid den dosis, lægen anbefaler for at være sikker på, at medicinen virker helt som den skal og for at mindske udviklingen af resistens. Tag Baraclude lige så længe som lægen har foreskrevet. Lægen vil give dig besked om, hvorvidt du skal afslutte behandlingen, og hvornår du skal afslutte behandlingen.

Nogle patienter skal tage Baraclude på tom mave (se **Baraclude sammen med mad og drikke i afsnit 2**). Hvis lægen har sagt, at du skal tage Baraclude på tom mave, betyder det mindst 2 timer efter et måltid og mindst 2 timer før næste måltid.

**Hvis du har taget for meget Baraclude** skal du straks kontakte lægen.

#### Hvis du har glemt at tage Baraclude

Det er vigtigt, at du ikke springer en dosis over. Hvis du glemmer at tage en dosis af Baraclude, skal du tage den så hurtigt som muligt, og herefter tage næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis, men vente og tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### Du må ikke holde op med at tage Baraclude uden at have talt med lægen

Nogle mennesker får meget alvorlige leversymptomer, når de holder op med at tage Baraclude. Hvis du bemærker ændringer i symptomer, efter at behandlingen er stoppet, skal du straks fortælle det til lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienter behandlet med Baraclude har indberettet følgende bivirkninger:

#### Voksne

- almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 100 patienter): hovedpine, søvnløshed, voldsom træthed, svimmelhed, søvnhed, opkastning, diarré, kvalme, fordøjelsesbesvær og forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet.

- ikke almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 1.000 patienter): udslæt, hårtab.
- sjældne (kan forekomme hos mindst 1 ud af 10.000 patienter): alvorlig allergisk reaktion.

### **Børn og unge**

De bivirkninger, der er set hos børn og unge, svarer til dem, der er set hos voksne som beskrevet ovenfor med følgende forskel:

Meget almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 10 patienter): lave niveauer af neutrofiler (en type hvide blodlegemer, der er vigtige til bekæmpelse af infektion).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen, blisteren eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Blisterpakning: må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i originalemballagen. Beholdere: må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Beholderen skal holdes tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Baraclude indeholder:**

- Aktivt stof: entecavir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 0,5 mg entecavir.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletkerne: crospovidon, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, cellulose, mikrokrySTALLinsk og povidon.  
Tabletovertræk: hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171) og polysorbat 80 (E433).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er hvide til grålig-hvide og trekantede. De er mærkede "BMS" på den ene side og "1611" på den anden. Baraclude 0,5 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 30 x 1 eller 90 x 1 filmovertrukket tablet (enkelt-dosis-blister) og i beholdere med 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelse og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Fremstiller:  
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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter entecavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Baraclude til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Baraclude
3. Sådan skal du tage Baraclude
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Baraclude tabletter er anti-viral medicin, som anvendes til at behandle kronisk (vedvarende) infektion med hepatitis-B virus (HBV) hos voksne.** Baraclude kan anvendes til mennesker, hvis lever er skadet, men stadig fungerer ordentligt (kompenseret leversygdom) og til mennesker, hvis lever er skadet og ikke fungerer ordentligt (inkompenseret leversygdom).

**Baraclude tabletter anvendes også til at behandle kronisk (vedvarende) infektion med HBV hos børn og unge i alderen 2-18 år.** Baraclude kan anvendes til børn, hvis lever er skadet, men stadig fungerer ordentligt (kompenseret leversygdom).

Infektion med hepatitis-B virus kan medføre leverskader. Baraclude mindsker mængden af virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage BARACLUDE

##### Tag ikke Baraclude

- **hvis du er overfølsom (allergisk)** over for entecavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Baraclude

- **hvis du tidligere har haft problemer med nyrerne**, skal du fortælle din læge det. Det er vigtigt, fordi Baraclude udskilles gennem nyrerne, og din dosis eller dosisintervallet skal tilpasses.
- **du skal ikke holde op med at tage Baraclude uden at have talt med din læge om det først**, da din hepatitis kan forværres, efter at behandlingen stoppes. Hvis behandlingen med Baraclude skal stoppes, vil din læge følge dig og tage blodprøver igennem flere måneder.

- **tal med lægen om din lever fungerer ordentligt**, og hvis ikke, find ud af, hvordan det kan påvirke din behandling med Baraclude.
- **hvis du også har en hiv-infektion** (humant immundefektvirus), skal du sørge for at fortælle det til din læge. Du bør ikke tage Baraclude for at behandle din hepatitis-B-infektion, medmindre du samtidig også tager medicin mod hiv, idet virkningen af fremtidig hiv-behandling kan blive nedsat. Baraclude vil ikke kontrollere din hiv-infektion.
- **selvom du tager Baraclude, kan du stadig smitte andre med hepatitis-B virus (HBV)** gennem seksuel kontakt eller kropsvæsker (fx blod). Så det er vigtigt, at du overholder relevante forholdsregler for at undgå at smitte andre med HBV. Det er muligt at blive vaccineret mod HBV.
- **Baraclude tilhører en gruppe medicin, der kan forårsage lactacidose** (ophobning af mælkesyre i blodet) og forstørret lever. Kvalme, opkastning og mavesmerter kan være tegn på udvikling af lactacidose. Denne sjældne, men alvorlige bivirkning har i nogle tilfælde været dødelig. Kvinder har større risiko for lactacidose, specielt hvis de er meget overvægtige. Lægen vil jævnligt kontrollere dig, mens du tager Baraclude.
- tal med lægen, **hvis du tidligere har modtaget behandling for kronisk hepatitis B.**

### **Børn og unge**

Baraclude bør ikke anvendes til børn under 2 år eller børn, der vejer under 10 kg.

### **Brug af anden medicin sammen med Baraclude**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

### **Baraclude sammen med mad og drikke**

De fleste kan tage Baraclude med eller uden mad. Hvis du tidligere har fået medicin, der indeholder lamivudin, skal du dog være opmærksom på følgende: Hvis du er skiftet til Baraclude, fordi behandlingen med lamivudin ikke virkede, skal du tage Baraclude på tom mave, én gang dagligt. Hvis din leversygdom er meget fremskreden, vil lægen ligeledes vejlede dig i, at du skal tage Baraclude på tom mave. Tom mave betyder mindst 2 timer efter et måltid og mindst 2 timer før det næste måltid.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Det vides ikke, om det er sikkert at bruge Baraclude under graviditet. Baraclude må ikke anvendes under graviditet undtagen, hvis lægen har ordineret det til dig. Det er vigtigt, at frugtbare kvinder, som er i behandling med Baraclude, anvender effektiv svangerskabsforebyggelse for at forhindre graviditet.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Baraclude. Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Det vides ikke om entecavir, der er det aktive indholdsstof i Baraclude, udskilles i mælken.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Svimmelhed, voldsom træthed og søvnighed er almindelige bivirkninger, som kan påvirke evnen til at køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner. Hvis du har spørgsmål, kan du kontakte lægen.

### **Baraclude indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### 3. Sådan skal du tage BARACLUDE

#### Dosis af Baraclude er ikke den samme til alle patienter.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

**Til voksne** er den anbefalede dosis 0,5 mg eller 1 mg én gang dagligt oralt (igennem munden).

#### Din dosis afhænger af:

- om du tidligere er behandlet for HBV-infektion, og hvilken medicin du fik.
- om du har nyreproblemer. Lægen kan vælge at give dig en lavere dosis eller vejlede dig i at tage medicinen mindre end en gang dagligt.
- tilstanden af din lever.

**Til børn og unge** (fra 2-18 år), findes Baraclude oral opløsning eller Baraclude 0,5 mg tabletter

Lægen vil rådgive dig om, hvilken dosis, der er bedst for dig. Tag altid den dosis, lægen anbefaler for at være sikker på, at medicinen virker helt som den skal og for at mindske udviklingen af resistens. Tag Baraclude lige så længe som lægen har foreskrevet. Lægen vil give dig besked om, hvorvidt du skal afslutte behandlingen, og hvornår du skal afslutte behandlingen.

Nogle patienter skal tage Baraclude på tom mave (se **Baraclude sammen med mad og drikke i afsnit 2**). Hvis lægen har sagt, at du skal tage Baraclude på tom mave, betyder det mindst 2 timer efter et måltid og mindst 2 timer før næste måltid.

**Hvis du har taget for meget Baraclude** skal du straks kontakte lægen.

#### Hvis du har glemt at tage Baraclude

Det er vigtigt, at du ikke springer en dosis over. Hvis du glemmer at tage en dosis af Baraclude, skal du tage den så hurtigt som muligt, og herefter tage næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis, men vente og tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### Du må ikke holde op med at tage Baraclude uden at have talt med lægen

Nogle mennesker får meget alvorlige leversymptomer, når de holder op med at tage Baraclude. Hvis du bemærker ændringer i symptomer, efter at behandlingen er stoppet, skal du straks fortælle det til lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienter behandlet med Baraclude har indberettet følgende bivirkninger:

#### Voksne

- almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 100 patienter): hovedpine, søvnløshed, voldsom træthed, svimmelhed, søvnighed, opkastning, diarré, kvalme, fordøjelsesbesvær og forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet.
- ikke almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 1.000 patienter): udslæt, hårtab.
- sjældne (kan forekomme hos mindst 1 ud af 10.000 patienter): alvorlig allergisk reaktion.

#### Børn og unge

De bivirkninger, der er set hos børn og unge, svarer til dem, der er set hos voksne som beskrevet ovenfor med følgende forskel:

Meget almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 10 patienter): lave niveauer af neutrofiler (en type hvide blodlegemer, der er vigtige til bekæmpelse af infektion).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på beholderen, blisteren eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Blisterpakning: må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i originalemballagen. Beholdere: må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Beholderen skal holdes tæt tillukket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Baraclude indeholder:**

- Aktivt stof: entecavir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg entecavir.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletkerne: crospovidon, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, cellulose, mikrokrySTALLINSK og povidon.  
Tabletovertræk: hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171) og rød jernoxid.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er lyserøde og trekantede. De er mærkede "BMS" på den ene side og "1612" på den anden. Baraclude 1 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 30 x 1 eller 90 x 1 filmovertrukket tablet (enkelt-dosis-blister) og i beholdere med 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelse og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland



Fremstiller:  
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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Baraclude 0,05 mg/ml oral opløsning entecavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Baraclude til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Baraclude
3. Sådan skal du tage Baraclude
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Baraclude oral opløsning er anti-viral medicin, som anvendes til at behandle kronisk (vedvarende) infektion med hepatitis-B virus (HBV) hos voksne.** Baraclude kan anvendes til mennesker, hvis lever er skadet, men stadig fungerer ordentligt (kompenseret leversygdom) og til mennesker, hvis lever er skadet og ikke fungerer ordentligt (inkompenseret leversygdom).

**Baraclude oral opløsning anvendes også til at behandle kronisk (vedvarende) infektion med HBV hos børn og unge i alderen 2-18 år.** Baraclude kan anvendes til børn, hvis lever er skadet, men stadig fungerer ordentligt (kompenseret leversygdom).

Infektion med hepatitis-B virus kan medføre leverskader. Baraclude mindsker mængden af virus i kroppen og forbedrer leverens tilstand.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage BARACLUDE

##### Tag ikke Baraclude

- **hvis du er allergisk** over for entecavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Baraclude

- **hvis du tidligere har haft problemer med nyrerne**, skal du fortælle din læge det. Det er vigtigt, fordi Baraclude udskilles gennem nyrerne, og din dosis eller dosisintervallet skal tilpasses.
- **du skal ikke holde op med at tage Baraclude uden at have talt med din læge om det først**, da din hepatitis kan forværres, efter at behandlingen stoppes. Hvis behandlingen med Baraclude skal stoppes, vil din læge følge dig og tage blodprøver igennem flere måneder.

- **tal med din læge om din lever fungerer ordentligt**, og hvis ikke, find ud af, hvordan det kan påvirke din behandling med Baraclude.
- **hvis du også har en hiv-infektion** (humant immundefektvirus), skal du sørge for at fortælle det til din læge. Du bør ikke tage Baraclude for at behandle din hepatitis-B-infektion, medmindre du samtidig også tager medicin mod hiv, idet virkningen af fremtidig hiv-behandling kan blive nedsat. Baraclude vil ikke kontrollere din hiv-infektion.
- **selvom du tager Baraclude, kan du stadig smitte andre med hepatitis-B virus (HBV)** gennem seksuel kontakt eller kropsvæsker (fx blod). Så det er vigtigt, at du overholder relevante forholdsregler for at undgå at smitte andre med HBV. Det er muligt at blive vaccineret mod HBV.
- **Baraclude tilhører en gruppe medicin, der kan forårsage lactacidose** (ophobning af mælkesyre i blodet) og forstørret lever. Kvalme, opkastning og mavesmerter kan være tegn på udvikling af lactacidose. Denne sjældne, men alvorlige bivirkning har i nogle tilfælde været dødelig. Kvinder har større risiko for lactacidose, specielt hvis de er meget overvægtige. Lægen vil jævnligt kontrollere dig, mens du tager Baraclude.
- tal med lægen, **hvis du tidligere har modtaget behandling for kronisk hepatitis B.**

### **Børn og unge**

Baraclude bør ikke anvendes til børn under 2 år eller til børn, der vejer under 10 kg.

### **Brug af anden medicin sammen med Baraclude**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

### **Baraclude sammen med mad og drikke**

De fleste kan tage Baraclude med eller uden mad. Hvis du tidligere har fået medicin, der indeholder lamivudin, skal du dog være opmærksom på følgende: Hvis du er skiftet til Baraclude, fordi behandlingen med lamivudin ikke virkede, skal du tage Baraclude på tom mave, én gang dagligt. Hvis din leversygdom er meget fremskreden, vil lægen ligeledes vejlede dig i, at du skal tage Baraclude på tom mave. Tom mave betyder mindst 2 timer efter et måltid og mindst 2 timer før det næste måltid.

Børn og unge (fra 2-18 år) kan tage Baraclude med eller uden mad.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Fortæl det til lægen, hvis du er gravid eller hvis du planlægger at blive gravid. Det vides ikke, om det er sikkert at bruge Baraclude, under graviditet. Baraclude må ikke anvendes under graviditet undtagen, hvis lægen har ordineret det til dig. Det er vigtigt, at frugtbare kvinder, som er i behandling med Baraclude, anvender effektiv svangerskabsforebyggelse for at forhindre graviditet.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Baraclude. Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Det vides ikke om entecavir, der er det aktive indholdsstof i Baraclude, udskilles i mælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Svimmelhed, voldsom træthed og søvnighed er almindelige bivirkninger, som kan påvirke evnen til at køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner. Hvis du har spørgsmål, kan du kontakte lægen.

### **Baraclude indeholder maltitol, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216) og natrium**

Lægemidlet indeholder maltitol. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Lægemidlet indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), som kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

### 3. Sådan skal du tage BARACLUDGE

#### Dosis af Baraclude er ikke den samme til alle patienter.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Den anbefalede dosis er 0,5 mg (10 ml) eller 1 mg (20 ml) én gang dagligt oralt (igennem munden).

**Til voksne** er den anbefalede dosis 0,5 mg (10 ml) eller 1 mg (20 ml) én gang dagligt oralt (igennem munden).

#### Din dosis afhænger af:

- om du tidligere er behandlet for HBV-infektion, og hvilken medicin du fik.
- om du har nyreproblemer. Lægen kan vælge at give dig en lavere dosis eller vejlede dig i at tage medicinen mindre end en gang dagligt.
- tilstanden af din lever.

**Til børn og unge** (fra 2-18 år) vil dit barns læge fastsætte den korrekte dosis ud fra dit barns vægt. Den korrekte dosis af Baraclude oral opløsning til børn og unge beregnes ud fra kropsvægten og skal tages én gang dagligt oralt (igennem munden) som vist i det nedenstående:

Kropsvægt	Anbefalet dosis af oral opløsning én gang dagligt
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
Mindst 32,6 kg	10,0 ml

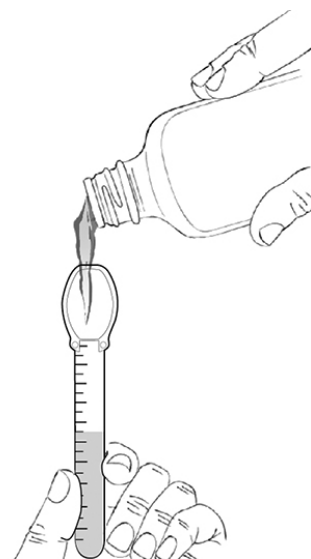
Der er ingen dosisbefalinger for Baraclude til børn under 2 år eller børn, der vejer under 10 kg.

Lægen vil rådgive dig om, hvilken dosis der er bedst for dig. Tag altid den dosis lægen anbefaler for at være sikker på, at medicinen virker helt som den skal og for at mindske udviklingen af resistens. Tag Baraclude lige så længe som lægen har foreskrevet. Lægen vil give dig besked om, hvorvidt du skal afslutte behandlingen, og hvornår du skal afslutte behandlingen.

Baraclude oral opløsning er lavet, så den kan anvendes som den er. Opløsningen skal ikke fortyndes eller blandes med vand eller noget andet.

Baraclude oral opløsning leveres med en måleske med rmærker fra 0,5 til 10 milliliter. Brug skeen på følgende måde:

1. Hold skeen lodret og fyld den langsomt til det mærke, der svarer til den dosis, lægen har ordineret. Hold skeen, så du kan se målemærkerne og check, at skeen er fyldt til det rigtige mærke.
2. Synk medicinen direkte fra måleskeen.
3. Efter brug renses skeen med vand og lufttørres.



Nogle patienter skal tage Baraclude på tom mave (se **Baraclude sammen med mad og drikke i afsnit 2**). Hvis lægen har sagt, at du skal tage Baraclude på tom mave, betyder det mindst 2 timer efter et måltid og mindst 2 timer før næste måltid.

**Hvis du har taget for meget Baraclude oral opløsning** skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Baraclude**

Det er vigtigt, at du ikke springer en dosis over. Hvis du glemmer at tage en dosis af Baraclude, skal du tage den så hurtigt som muligt, og herefter tage næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Så må du vente og tage næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Du må ikke holde op med at tage Baraclude uden at have talt med lægen**

Nogle mennesker får meget alvorlige leversymptomer, når de holder op med at tage Baraclude. Hvis du bemærker ændringer i symptomer, efter at behandlingen er stoppet, skal du straks fortælle det til lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienter behandlet med Baraclude har indberettet følgende bivirkninger:

#### **Voksne**

- almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 100 patienter): hovedpine, søvnløshed, voldsom træthed, svimmelhed, søvnighed, opkastning, diarré, kvalme, fordøjelsesbesvær og forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet.
- ikke almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 1.000 patienter): udslæt, hårtab.
- sjældne (kan forekomme hos mindst 1 ud af 10.000 patienter): alvorlig allergisk reaktion.

#### **Børn og unge**

De bivirkninger, der er set hos børn og unge, svarer til dem, der er set hos voksne som beskrevet ovenfor med følgende forskel:

Meget almindelige (kan forekomme hos mindst 1 ud af 10 patienter): lave niveauer af neutrofiler (en type hvide blodlegemer, der er vigtige til bekæmpelse af infektion).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på beholderen eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i æsken for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Baraclude indeholder:**

- Aktivt stof: entecavir. Hver ml oral opløsning indeholder 0,05 mg entecavir.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, vandfri; maltitol (E965); methylparahydroxybenzoat (E218); propylparahydroxybenzoat (E216); appelsinsmag (akacie- og naturlige smagsstoffer), natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyre og rensset vand.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Den orale opløsning er en klar, farveløs til svagt gul opløsning. Baraclude 0,05 mg/ml oral opløsning leveres i en beholder med 210 ml oral opløsning. Hver æske indeholder en måleske (polypropylen) med mærker fra 0,5 til 10 milliliter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelse og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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**

Måleskeen fremstilles af: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Autoriseret repræsentant i EEA for Comar Plastics: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Tyskland.

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.