

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entecavir STADA 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Entecavir STADA 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Entecavir Stada 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg entekaviiria (monohydraattina).

Entecavir Stada 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 1 mg entekaviiria (monohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 0,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 121 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 242 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Entecavir Stada 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, ovaalinmuotoinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre.

Tabletin mitat ovat noin 10,1 mm x 3,7 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Entecavir Stada 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, ovaalinmuotoinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre.

Tabletin mitat ovat noin 12,8 mm x 4,8 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Hepatiitti B -viruksen (HBV) aiheuttaman kroonisen infektion hoito (ks. kohta 5.1) aikuispotilailla, joilla on

- kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aktiiviseen tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Sekä kompensoidussa että dekompensoidussa maksasairaudessa tämä käyttöaihe perustuu kliinisiin tutkimustuloksiin potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja, ja joilla on HBeAg-positiivinen tai HBeAg-negatiivinen HBV-infektio. Lisätietoa liittyen potilaisiin, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

Pediatriset potilaat

Kroonisen HBV-infektion hoito 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on kompensoitu maksasairaus ja viruksen aktiivisen replikaation merkkejä, pysyvästi koholla oleva seerumin alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) tai keskivaikeaan tai vaikeaan tulehdukseen ja/tai fibroosiin viittaavia histologisia muutoksia. Lisätietoa liittyen hoidon aloittamis päätökseen pediatriisille potilaille, katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Kompensoitunut maksasairaus

Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja: suositeltu annos aikuisille on 0,5 mg kerran vuorokaudessa, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Potilaat, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut (lamivudiinihoidon aikana on havaittu viremiaan viittaavia merkkejä tai on todettu lamivudiiniresistenssille tunnusomaisia mutaatioita [LVDr-mutaatioit]) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1): suositeltu annos aikuisille on 1 mg kerran vuorokaudessa. Lääke tulee ottaa tyhjään mahaan (yli 2 tuntia ennen ateriaa ja yli 2 tuntia aterian jälkeen) (ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on LVDr-mutaatioita, on harkittava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä (ks. kohta 4.4).

Dekompensoitu maksasairaus

Suositusannos aikuispotilaille on 1 mg kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan. Annos on otettava vähintään 2 tuntia ennen ateriaa ja aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Potilaat, joilla B-hepatiitin lamivudiinihoito on epäonnistunut, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

Hoidon kesto

Hoidon optimaalista kestoa ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisten aikuispotilaiden hoitoa on jatkettava vähintään 12 kuukautta sen jälkeen, kun on saavutettu HBe-serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBV-DNA:n häviäminen sekä HBe-vastaaineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää (ks. kohta 4.4).
- HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla hoitoa on jatkettava ainakin HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Jos hoitoa jatketaan pitempään kuin 2 vuotta, suositellaan hoidon säännöllistä uudelleenarviointia, jotta voidaan varmistua siitä, että valittu hoito on edelleen potilaalle sopiva.

Potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi, ei suositella hoidon lopettamista.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisille potilaille sopivaa annosta varten voidaan käyttää kalvopäällysteisiä 0,5 mg:n Entecavir Stada -tabletteja, ja alle 0,5 mg:n annoksia varten saattaa olla saatavilla oraaliliuos.

Pediatriisen potilaan hoitopäätöksen on perustuttava kunkin potilaan tarpeiden huolelliseen arvioon, voimassa oleviin pediatristen potilaiden hoito-ohjeistoihin sekä lähtötilanteen histologisiin tietoihin. Hyötyjä, joita jatkatussa hoidossa saavutetaan pitkäkestoisella virologisella vähenemisellä, on punnittava vasten pitkäaikaishoidon riskejä, joita ovat muun muassa resistentin hepatiitti B -viruksen kehittyminen.

Ennen kuin hoito aloitetaan, seerumin alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) on oltava yhtämittaisesti koholla vähintään 6 kuukautta pediatriisella potilaalla, jolla on kompensoitu maksasairaus HBeAg-positiivisen kroonisen hepatiitti B:n vuoksi, ja vähintään 12 kuukautta potilaalla, jonka sairaus on HBeAg-negatiivinen.

Jos pediatrien potilas painaa vähintään 32,6 kg, hänelle annetaan yksi 0,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Alle 32,6 kg painaville potilaille voi olla saatavilla oraaliliuos.

Pediatrisen potilaan hoidon kesto

Hoidon ihanteellista kestoja ei tiedetä. Voimassa olevien pediatristen potilaiden hoito-ohjeistojen mukaan hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavasti:

- Hoitoa on annettava HBeAg-positiiviselle pediatriselle potilaalle vähintään 12 kuukautta sen jälkeen, kun HBV-DNA ei ole enää mitattavissa ja on saavutettu HBeAg-serokonversio (HBeAg:n häviäminen ja HBe-vasta-aineita kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon asti tai kunnes hoitoteho häviää. Seerumin ALAT- ja HBV-DNA-pitoisuuksia on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Hoitoa on annettava HBeAg-negatiiviselle pediatriselle potilaalle HBs-serokonversioon asti tai kunnes on näyttöä hoitotehon häviämisestä.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien pediatristen potilaiden farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

Iäkkäät: annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella. Annos on sovittava potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. annossuositus munuaisten vajaatoiminnassa ja kohta 5.2).

Sukupuoli ja rotu: annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen eikä etnisen taustan perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämistä suositellaan, jos kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, myös potilaille, jotka saavat hemodialyysihoitoa tai jatkuvaa peritoneaalidialyysihoitoa (CAPD). Päivittaisen annoksen pienentämistä suositellaan entekaviirioraaliliuoksen avulla alla olevan taulukon mukaisesti. Vaihtoehtoisesti, jos oraaliliuosta ei ole saatavilla, annoksen pienentäminen voidaan toteuttaa annosväliä harventamalla alla olevan taulukon mukaisesti. Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Entekaviiriannos	
	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut tai dekompensoitu maksasairaus
≥ 50	0,5 mg kerran vuorokaudessa	1 mg kerran vuorokaudessa
30–49	0,25 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 48. tunti	0,5 mg kerran vuorokaudessa
10–29	0,15 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 72. tunti	0,3 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 48. tunti
< 10 Hemodialyysi tai CAPD**	0,05 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 5.–7. vuorokausi	0,1 mg kerran vuorokaudessa* TAI 0,5 mg joka 72. tunti

* jos annos on < 0,5 mg, suositellaan entekaviirioraaliliuosta

** hemodialyysipäivinä entekaviiri annetaan hemodialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta: annoksen pienentämistä suositellaan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Suositellut annosmuutokset perustuvat saatavilla olevan rajallisen tiedon ekstrapolaatioon ja muutetun annoksen/annostelun turvallisuutta ja tehoa ei ole kliinisesti tutkittu. Tästä syystä virologista vastetta tulee seurata huolellisesti.

Hepatiitin pahenemisvaiheet: kroonisen B-hepatiitin spontaanit pahenemisvaiheet ovat suhteellisen yleisiä, ja niille on tyypillistä ohimenevä seerumin ALAT-arvon nousu. Joillakin potilailla seerumin ALAT-arvo saattaa suurentua viruslääkityksen aloittamisen jälkeen, kun seerumin HBV-DNA-pitoisuus pienenee (ks. kohta 4.8). Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla hoidonaikaiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat 4–5 viikon (mediaani) kuluttua. Jos potilaalla on kompensoitu maksasairaus, tällaiseen seerumin ALAT-arvon nousuun ei yleensä liity seerumin bilirubiinipitoisuuden suurenemista eikä maksan dekompensoitua. Jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, maksan dekompensoitua vaara saattaa suurentua hepatiitin pahenemisvaiheen jälkeen. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Hepatiitin akuuttia pahenemista on todettu myös B-hepatiittilääkityksen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.2). Hoidonjälkeisiin pahenemisvaiheisiin liittyy yleensä HBV-DNA-pitoisuuden suureneminen, ja ne näyttävät useimmiten korjautuvan itsestään. Vaikeakin pahenemista ja myös kuolemantapauksia on kuitenkin raportoitu.

Entekaviirihoitoa saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, hoidonjälkeiset pahenemisvaiheet ilmaantuivat keskimäärin 23–24 viikon kuluttua (mediaani), ja suurin osa todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa on seurattava toistuvasti sekä kliinisten tutkimusten että laboratoriotestien avulla vähintään 6 kuukauden ajan B-hepatiitin lääkehoidon päättymisen jälkeen. B-hepatiittilääkitys voidaan mahdollisesti aloittaa uudelleen tarvittaessa.

Dekompensoitu maksasairaus: vakavia maksaan kohdistuneita hättätapahtumia (syy-yhteydestä riippumatta) on esiintynyt enemmän potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, erityisesti potilailla, joilla on Child–Pugh-asteikon luokan C sairaus, kuin potilailla, joilla on kompensoitu maksan toiminta. Lisäksi dekompensoitua maksasairautta sairastavilla voi olla suurentunut maitohappoasidoosin ja erityisten munuaisiin kohdistuvien hättätapahtumien, kuten hepatorenaalisen oireyhtymän, vaara. Siksi tällaisten potilaiden kliinisiä ja laboratoriotestejä on seurattava tarkoin (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1).

Maitohappoasidoosi ja vaikea hepatomegalia, johon liittyy rasvamaksa: nukleosidianalogien käytön yhteydessä on raportoitu maitohappoasidoosia (ilman hypoksemiaa), joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan, ja se on liittynyt yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan. Koska entekaviiri on nukleosidianalogi, tätä vaaraa ei voida sulkea pois. Hoito nukleosidianalogeilla on lopetettava, jos aminotransferaasiarvot nousevat nopeasti tai havaitaan etenevää hepatomegaliaa tai metabolista asidoosia/maitohappoasidoosia, jonka syytä ei tunneta. Hyvänlaatuiset ruoansulatuselimistön oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu, voivat viitata maitohappoasidoosin kehittymiseen. Vaikeat tapaukset, joista osa johti kuolemaan, liittyivät haimatulehdukseen, maksan vajaatoimintaan tai rasvamaksaan, munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin suuriin laktaattipitoisuuksiin.

Varovaisuutta on syytä noudattaa aina, kun nukleosidianalogeja määrätään potilaille (erityisesti ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita maksasairausten tunnettuja riskitekijöitä. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin.

Jotta hoitovasteesta johtuva aminotransferaasiarvojen nousu voitaisiin erottaa mahdollisista maitohappoasidoosiin liittyvistä kohonneista arvoista, on varmistettava, että ALAT-arvon muutoksiin liittyy samanaikaisesti kroonisen B-hepatiitin muiden laboratoriotestien paraneminen.

Resistenssi ja erityiset varotoimet potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut: mutaatiot lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita koodaavassa HBV-polymeraasissa voivat johtaa sekundaarisiiin substituutioihin, kuten entekaviiresistenssiin (ETVr) liittyviin substituutioihin. Osalla niistä

potilaista, joilla lamivudiinihoito epäonnistui, oli ETVr-substituutioita kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 jo ennen hoidon alkamista. Potilailla, joilla on lamivudiiniresistentti HBV, on suurempi riski kehittää myöhemmin resistenssi entekaviirille kuin potilailla, joilla ei ole lamivudiiniresistenssiä. Tutkimuksissa, joissa lamivudiinihoito oli epäonnistunut potilailla, kumulatiivinen todennäköisyys genotyypin entekaviiresistenssin ilmaantumiseen oli 1 vuoden hoidon jälkeen 6 %, 2 vuoden hoidon jälkeen 15 %, 3 vuoden hoidon jälkeen 36 %, 4 vuoden hoidon jälkeen 47 % ja 5 vuoden hoidon jälkeen 51 %. Virologista vastetta tulee säännöllisesti seurata potilailla, joilla lamivudiinihoito on epäonnistunut ja soveltuva resistenssimääritys tulee tehdä. Niille potilaille, joiden virologinen vaste 24 viikon entekaviirihoiton jälkeen ei ole paras mahdollinen, tulee harkita hoidon muuttamista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Kun hoito aloitetaan potilaalle, jolla on aiemmin tutkitusti ollut lamivudiiniresistentti HBV, on suositava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä.

Aiemmin todettuun lamivudiiniresistenttiin HBV:hen liittyy kohonnut entekaviiresistenssin riski riippumatta maksasairauden vaikeustasosta; dekompensoidusta maksasairaudesta kärsivillä potilailla virologiseen vasteeseen voi liittyä vakavia kliinisiä komplikaatioita maksasairauteen liittyen. Siksi potilailla, joilla on sekä dekompensoitu maksasairaus että lamivudiiniresistentti HBV, on suositava entekaviirin ja toisen viruslääkkeen (jolla ei ole ristiresistenssiä lamivudiinin eikä entekaviirin kanssa) yhdistelmäkäyttöä mieluummin kuin pelkän entekaviirin käyttöä.

Pediatriset potilaat: Virologinen vaste (HBV-DNA < 50 IU/ml) on ollut heikompi niillä pediatrisilla potilailla, joilla HBV-DNA oli lähtötilanteessa $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (ks. kohta 5.1). Entekaviiria tulee käyttää näille potilaille vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa lapselle koituvan mahdollisen riskin (esim. resistenssi). Koska jotkut pediatriset potilaat saattavat tarvita kroonisen aktiivisen hepatiitti B:n vuoksi hoitoa pitkään tai jopa koko loppuikänsä, on arvioitava entekaviirin vaikutusta tuleviin hoitovaihtoehtoihin.

Maksansiirtopotilaat: siklosporiinia tai takrolimuusia saavien maksansiirtopotilaiden munuaisten toiminta on selvitettävä huolellisesti ennen entekaviirihoiton aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.2).

Samanaikainen C- tai D-hepatiitti: entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia niiden potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti hepatiitti C tai D -virusinfektio.

Samanaikainen ihmisen immuunikatovirusinfektio (HIV)/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saa samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa: entekaviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät samanaikaisesti saa tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-resistenssin kehittymistä on havaittu, kun entekaviiria käytettiin kroonisen B-hepatiitin hoitoon HIV-potilaille, jotka eivät saaneet HAART-hoitoa (highly active antiretroviral therapy) (ks. kohta 5.1). Siksi entekaviiria ei tule käyttää potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa HAART-hoitoa. Entekaviiria ei ole tutkittu HIV-infektion hoidossa eikä sitä suositella käytettävän siinä käyttöaiheessa.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saavat samanaikaisesti antiretroviraalista hoitoa: entekaviiria on tutkittu 68 potilaalla, joilla oli samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-hoitoa (ks. kohta 5.1). Entekaviirin tehosta ei ole kokemuksia HbeAg-negatiivisten potilaiden hoidossa, joilla on samanaikaisesti HIV-infektio. Rajoitettua käyttökokemusta on potilailla, joilla on HIV-infektio ja alhainen CD4-solujen määrä (< 200 solua/mm³).

Yleistä: potilaille on selitettävä, ettei entekaviirihoiton ole osoitettu vähentävän hepatiitti B-viruksen tartuntavaaraa, ja siksi asianmukaisia varotoimenpiteitä on edelleen noudatettava.

Laktoosi: tämä valmiste sisältää 121 mg laktoosia yhtä 0,5 mg:n vuorokausiannosta kohti tai 242 mg laktoosia yhtä 1 mg:n vuorokausiannosta kohti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), munuaisten toimintaa heikentävien tai aktiivisesta tubulussekreetiosta kilpailevien muiden valmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa jommankumman valmisteen pitoisuutta seerumissa. Entekaviirin ja muiden munuaisten kautta erittyvien tai munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden yhteiskäytön vaikutuksia ei ole tutkittu lamivudiinia, adefoviiridipivoksiilia ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia lukuun ottamatta. Mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumista on seurattava tarkoin, jos entekaviiria annetaan samanaikaisesti tällaisten lääkevalmisteiden kanssa.

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun entekaviiria annettiin yhtäaikaan lamivudiinin, adefoviirin tai tenofoviirin kanssa.

Entekaviiri ei ole sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien substraatti, induktori eikä estäjä (ks. kohta 5.2). CYP450-välitteiset yhteisvaikutukset ovat siis epätodennäköisiä entekaviiria käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset: koska mahdollisia kehittyvään sikiöön kohdistuvia riskejä ei tunneta, hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Raskaus: ei ole olemassa tarkkoja tietoja entekaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suuria annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Entecavir Stada -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Entekaviirin mahdollista vaikutusta HBV:n tarttumiseen äidistä vastasyntyneeseen ei ole tutkittu. Asianmukaisiin toimenpiteisiin on siis ryhdyttävä vastasyntyneen suojelemiseksi HBV-tartunnalta.

Imetys: ei tiedetä, erittyykö entekaviiri ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet entekaviirin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Entecavir Stada -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys: toksikologiset eläinkokeet entekaviirilla eivät ole osoittaneet hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus, uupumus ja uneliaisuus ovat entekaviirin yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on kompensoitu maksasairaus, yleisimmät haittavaikutukset, joilla oli vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, kun kaikki vaikeusasteet otettiin huomioon, olivat päänsärky (9 %), väsymys (6 %), huimaus (4 %) ja pahoinvointi (3 %). Hepatiitin pahenemista entekaviirihoitoon aikana ja hoidon päättymisen jälkeen on myös raportoitu (ks. kohta 4.4 ja *c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*).

b. *Haittavaikutustaulukko*

Haittavaikutusten arviointi perustuu markkinoille tuonnin jälkeiseen seurantaan ja neljään kliiniseen tutkimukseen, joissa 1 720:lle kroonista B-hepatiittia ja kompensoitua maksasairautta sairastavalle potilaalle annettiin kaksoissokkoperiaatetta noudattaen entekaviiria (n = 862) tai lamivudiinia (n = 858) enintään 107 viikon ajan (ks. kohta 5.1). Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili, mukaan lukien laboratorioarvoissa havaitut poikkeavuudet, olivat vertailukelpoiset entekaviirille 0,5 mg/vrk (679 HBeAg-positiivista tai -negatiivista potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja ja hoidon keston mediaani oli 53 viikkoa), entekaviirille 1 mg/vrk (183 potilasta, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja hoidon keston mediaani oli 69 viikkoa) ja lamivudiinille.

Haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys entekaviirihoitoon, on lueteltu elinjärjestelmittäin. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<i>Immuunijärjestelmä:</i>	harvinainen: anafylaktoidinen reaktio
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	yleinen: unettomuus
<i>Hermosto:</i>	yleinen: päänsärky, huimaus, uneliaisuus
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	yleinen: oksentelu, ripuli, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö
<i>Maksa ja sappi:</i>	yleinen: transaminaasin lisääntyminen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	melko harvinainen: ihottuma, alopesia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	yleinen: väsymys

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu, ja ne liittyivät usein maksan dekompensoitioon, muuhun vakavaan lääketieteelliseen tilaan tai lääkealtistumiselle (ks. kohta 4.4).

Yli 48 viikkoa jatkunut hoito: uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tullut esiin, kun entekaviirihoitoa jatkettiin 96 viikon (mediaani) ajan.

c. *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

Laboratorioarvojen muutokset: Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 5 prosentilla potilaista ALAT-arvo nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, ja < 1 prosentilla ALAT-arvo nousi > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna sekä kokonaisbilirubiini > 2 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna että > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Albumiiniarvo < 25 g/l esiintyi < 1 prosentilla potilaista, amylaasiarvo nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla potilaista, lipaasiarvo nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 11 prosentilla potilaista ja trombosyytit olivat $< 50\ 000/\text{mm}^3$ < 1 prosentilla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut, 4 prosentilla ALAT nousi > 3 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja alle 1 prosentilla ALAT nousi > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna ja kokonaisbilirubiini > 2 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna. Amylaasiarvo oli > 3 -kertainen lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla, lipaasiarvo oli > 3 -kertainen lähtöarvoon verrattuna 18 prosentilla ja trombosyyttiä $< 50\ 000/\text{mm}^3$ alle 1 prosentilla potilaista.

Pahenemisvaiheet hoidon aikana: tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista ja 4 prosentilla lamivudiinia saaneista. Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut, ALAT-arvo nousi hoidon aikana > 10 -kertaiseksi normaalialueen ylärajaan verrattuna ja > 2 -kertaiseksi lähtöarvoon verrattuna 2 prosentilla entekaviiria saaneista ja 11 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista. Entekaviiria saaneiden potilaiden hoidon aikana ALAT-arvon nousu ilmaantui 4–5 viikon (mediaani) kuluessa, korjautui yleensä itsestään hoitoa jatkettaessa ja suurimmassa osassa tapauksista siihen liittyi

virusmäärän pieneneminen $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ joko ennen ALAT-nousua tai sen aikana. Maksan toimintaa tulisi seurata säännöllisesti hoidon aikana.

Pahenemisvaiheet hoidon päättymisen jälkeen: hepatiitin akuutteja pahenemisvaiheita on raportoitu hepatiitti B -viruslääkityksen, myös entekaviirihoidon (ks. kohta 4.4), lopettamisen jälkeen. Tutkimuksissa, joihin osallistuneet potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, 6 prosentilla entekaviiria saaneista ja 10 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa kohonneita ALAT-arvoja ($> 10 \times$ normaaliarvon yläraja ja $> 2 \times$ vertailuarvo [alhaisin lähtöarvo tai viimeinen mittaus hoidon päättyessä]). Entekaviiria saaneilla potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja, ALAT-arvon nousu ilmaantui 23–24 viikon (mediaani) kuluttua, ja 86 % (24/28) ALAT-nousuista todettiin HBeAg-negatiivisilla potilailla. Tutkimuksissa, joihin osallistuneiden potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joissa vain pieni osa potilaista oli mukana seurannassa, kohonneita ALAT-arvoja todettiin hoidon jälkeisessä seurannassa 11 prosentilla entekaviiria saaneista potilaista mutta ei yhdelläkään lamivudiinia saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa entekaviirihoidon lopetettiin, jos potilaat saavuttivat etukäteen määritellyn hoitovasteen. Hoidonjälkeiset ALAT-nousut saattavat lisääntyä, jos hoito lopetetaan hoitovasteesta riippumatta.

d. Pediatriiset potilaat

Entekaviirin turvallisuus 2 – < 18-vuotiaille pediatriisille potilailla perustuu kahteen kroonista HBV-infektiota koskevaan kliiniseen tutkimukseen: toinen on vaiheen 2 farmakokineettinen tutkimus (tutkimus 028) ja toinen vaiheen 3 tutkimus (tutkimus 189). Tutkimuksista saadaan kokemusta mediaanikestoltaan 99 viikon entekaviirihoidosta 195 HBeAg-positiiviselle potilaalle, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja. Entekaviirilla hoidetuilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat olleet yhdenmukaisia kliinisissä entekaviiritutkimuksissa aikuisilla havaittujen haittavaikutusten kanssa (katso a. Yhteenveto turvallisuusprofiilista ja kohta 5.1) lukuun ottamatta seuraavaa poikkeusta pediatriisilla potilailla:

- hyvin yleiset haittavaikutukset: neutropenia.

e. Muut erityisryhmät

Kokemus valmisteen käytöstä dekompensoidun maksasairauden hoidossa: Entekaviirin turvallisuutta dekompensoidun maksasairauden hoidossa on arvioitu satunnaistetussa, avoimessa vertailututkimuksessa (tutkimus 048), jossa 102 potilasta sai entekaviiria 1 mg/vrk ja 89 potilasta sai adefoviiridipivoksiilia 10 mg/vrk. Alakohdan b *Haittavaikutustaulukossa* luettujen haittavaikutusten lisäksi ilmeni yksi uusi haittavaikutus: entekaviirilla hoidetuilla potilailla veren bikarbonaattipitoisuus pieneni 2 % viikon 48 loppuun mennessä. Kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli 23 % (23/102). Kuolinsyyt liittyivät yleensä maksaan, mikä on tässä potilasryhmässä odotettavaa. Maksasolukarsinooman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli 12 % (12/102). Vakavat haittatapahtumat liittyivät yleensä maksaan, ja niiden kumulatiivinen esiintymistiheys tutkimuksen aikana oli 69 %. Suuri Child–Pugh-pistemäärä lähtötilanteessa suurensi vakavien haittatapahtumien kehittymisvaaraa (ks. kohta 4.4).

Poikkeavat laboratorioarvot: Viikolla 48 yhdelläkään entekaviirilla hoidetulla potilaalla, jolla oli dekompensoitu maksasairaus, ei ollut ALAT-arvo suurentunut sekä $> 10 \times$ normaaliarvon yläraja että $> 2 \times$ lähtöarvo. Yhdellä prosentilla potilaista ALAT-arvo oli suurentunut $> 2 \times$ lähtöarvo ja kokonaisbilirubiiniarvo $> 2 \times$ normaaliarvon yläraja ja $> 2 \times$ lähtöarvo. Albumiiniarvo oli 30 prosentilla potilaista $< 2,5 \text{ g/dl}$; lipaasipitoisuus oli 10 prosentilla potilaista $> 3 \times$ lähtöarvo ja trombosyyttiarvo oli 20 prosentilla potilaista $< 50\,000/\text{mm}^3$.

Samanaikainen HIV-infektio: kokemukset rajallisesta määrästä potilaita, joilla oli samanaikaisesti HIV- ja HBV-infektio ja jotka saivat lamivudiinia sisältävää HAART-kolmoishoitoa (highly active antiretroviral therapy), osoittivat, että entekaviirin turvallisuusprofiili oli tässä ryhmässä samanlainen kuin potilailla, joilla oli pelkkä HBV-infektio (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli/ikä: entekaviirin turvallisuusprofiilissa ei havaittu selvää eroa sukupuolten (kliinisissä tutkimuksissa $\approx 25 \%$ naisia) eikä eri ikäryhmien ($\approx 5 \%$ potilaista > 65 -vuotiaita) välillä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilailla raportoiduista entekaviirin yliannostustapauksista on vähän tietoja. Odottamattomia haittavaikutuksia ei esiintynyt terveillä tutkimushenkilöillä, joille annettiin entekaviiria enintään 20 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan ja kerta-annoksina enintään 40 mg. Yliannostustapauksissa on seurattava mahdollisia toksisuuteen viittaavia merkkejä ja aloitettava tavanomaiset tukihoidotoimenpiteet tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset, ATC-koodi: J05AF10

Vaikutusmekanismi: entekaviiri, guanosiiniknukleosidianaalogi, jonka vaikutus kohdistuu HBV-polymeraasiin, fosforyloituun tehokkaasti aktiiviseksi trifosfaatiksi (TP), jonka puoliintumisaika solun sisällä on 15 tuntia. Kilpailemalla luonnollisen substraatin, deoksiguanosiinitrifosfaatin, kanssa entekaviiritrifosfaatti estää toiminnallisesti viruspolymeraasin kolmea toimintoa: 1) HBV-polymeraasin aktivoitumisen, 2) negatiivisen DNA-säikeen käänteiskopioinnin pregenomisesta lähetti-RNA:sta ja 3) positiivisen HBV-DNA-säikeen synteesin. Entekaviiritrifosfaatin K_i HBV:n DNA-polymeraasille on 0,0012 μM . Entekaviiritrifosfaatti on solun DNA-polymeraasien α , β ja δ heikko estäjä, ja K_i -arvot sijoittuvat alueelle 18–40 μM . Suurilla entekaviiripitoisuuksilla ei ollut myöskään merkittäviä haitallisia vaikutuksia γ -polymeraasiin eikä mitokondrioiden DNA-synteesiin HepG2-soluissa ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antiviraalinen teho: entekaviiri esti HBV:n DNA-synteesiä (50 %:n väheneminen, EC_{50}) 0,004 μM :n pitoisuuksina villin tyypin HBV:lla transfektoiduissa ihmisen HepG2-soluissa. Entekaviirin EC_{50} -arvon mediaani LVDr-HBV:ta vastaan (rtL180M ja rtM204V) oli 0,026 μM (0,010–0,059 μM). Rekombinantit virukset, jotka koodaavat adefoviirille resistenttejä substituutioita kohdassa rtN236T tai rtA181V, pysyivät täysin herkkinä entekaviirille.

Tutkittaessa useita laboratorio- ja kliinisiä HIV-isolaatteja eri soluissa ja erilaisissa tutkimusolosuhteissa saatiin entekaviirin inhibitorisen tehon EC_{50} -arvoksi pitoisuus välillä 0,026– > 10 μM ; alempia EC_{50} -arvoja havaittiin, kun tutkimuksessa käytettiin pienempää virusmäärää.

Soluviljelemissä entekaviiri selekoi M184I-substituution mikromolaarisina pitoisuuksina vahvistaen näin inhibitorisen paineen korkeilla entekaviiripitoisuuksilla. HIV-variantit, joissa esiintyi M184V-substituutio, menettivät herkkyytään entekaviirille (ks. kohta 4.4).

HB-viruksella tehdyssä yhdistelmäkokeessa soluviljelemissä abakaviiri, didanosiiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri ja tsidovudiini eivät estäneet entekaviirin HB-virukseen kohdistuvia vaikutuksia erisuuruista pitoisuuksia tutkittaessa. HI-viruksella tehdyissä antiviraalisissa tutkimuksissa entekaviiri mikromolaarisina

pitoisuuksina ei estänyt näiden kuuden NRTI-valmisteen eikä emtricitabiinin HI-virukseen kohdistuvia vaikutuksia.

Resistenssi soluviljelmissä: niiden LVDr-virusten, joiden käänteiskopioijaentsyymissä on rtM204V- ja rtL180M-substituutioita, herkkyys entekaviirille on 8 kertaa heikompi kuin villin tyypin HB-virusten. Jos näiden lisäksi esiintyy ETVr-aminohappomuutoksia kohdissa rtT184, rtS202 ja/tai rtM250, entekaviiriherkkyys heikkenee soluviljelmissä. Kliinisissä isolaateissa havaitut substituutiot (rtT184A, C, F, G, I, L, M tai S; rtS202 C, G tai I; ja/tai rtM250I, L tai V) aiheuttavat lisäksi 16– 741 kertaa heikomman entekaviiriherkkyuden villin tyypin viruksen herkkyYTEEN verrattuna. Niissä lamivudiiniresistenteissä kannoissa, joissa oli rtL180M- ja rtM204V-substituutioita yhdessä rtA181C-aminohapposubstituution kanssa, fenotyyppin herkkyys entekaviirille oli 16–122-kertaisesti heikentynyt. Pelkästään kohdissa rtT184, rtS202 ja rtM250 todetuilla ETVr-substituutioilla on vain heikko vaikutus entekaviiriherkkyYTEEN eikä niitä ole havaittu LVDr-substituutioiden puuttuessa yli 1 000 sekvensoidussa potilasnäytteessä. Resistenssin välittymisen aiheuttaa estäjien heikentynyt sitoutuminen HBV:n käänteiskopioijaentsyymiin ja resistentti HBV osoittaa alentunutta replikaatiokykyä soluviljelmissä.

Kliiniset kokemukset: hyöty on osoitettu histologisen, virologisen, biokemiallisen ja serologisen vasteen perusteella 48 hoitoviikon jälkeen kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty aktiivista vertailuvalmistetta. Tutkimuksissa oli mukana 1 633 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio, merkkejä viruksen replikaatiosta ja kompensoitu maksasairaus. Entekaviirin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu myös kliinisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria verrattiin toiseen vaikuttavaan aineeseen 191 potilaalla, joilla oli dekompensoitun maksasairauden lisäksi hepatiitti B -infektio. Entekaviiria on tutkittu myös toisessa kliinisessä tutkimuksessa 68 potilaalla, joilla oli sekä HIV että HBV.

Kompensoitua maksasairautta koskeneissa tutkimuksissa histologisen vasteen kriteerinä oli Knodellin nekroinflammatorisen indeksin pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtöarvosta ilman Knodellin fibroosi-indeksin heikkenemistä. Potilailla, joilla Knodellin fibroosi-indeksin lähtöarvo oli 4 (kirroosi), vaste oli vertailukelpoinen kaikkiin vastemittareihin perustuvan kokonaisvasteen osalta (kaikilla potilailla oli kompensoitu maksasairaus). Hoidon alussa määritettyihin Knodellin nekroinflammatorisen indeksin korkeisiin arvoihin (> 10) liittyi selvempi histologinen paraneminen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja. HBeAg-positiiviset potilaat, jotka eivät olleet saaneet nukleosidihoitoa aikaisemmin ja joilla ALAT-arvo oli vähintään kaksinkertainen normaaliarvon ylärajasta ja HBV-DNA:n määrä oli $\leq 9,0 \log_{10}$ kopiota/ml hoidon alussa, saivat virologisen vasteen useammin (HBV-DNA < 400 kopiota/ml, hoitoviikko 48). Enemmistöllä potilaista havaittiin histologisia ja virologisia vasteita hoidolle lähtötilanteesta huolimatta.

Kompensoitu maksasairaus potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet nukleosideja:

Taulukossa on esitetty 48 viikon tulokset satunnaistetuista kaksoissokkotutkimuksista, joissa entekaviiria (ETV) verrattiin lamivudiiniin (LVD) HBeAg-positiivisten (022) ja HBeAg-negatiivisten (027) potilaiden hoidossa.

	Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa			
	HBeAg-positiiviset (tutkimus 022)		HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027)	
	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä	ETV 0,5 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologinen paraneminen ^b	72 %*	62 %	70 %*	61 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	39 %	35 %	36 %	38 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	8 %	10 %	12 %	15 %
n	354	355	325	313

Virusmäärän pieneneminen (log ₁₀ kopiota/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) ^c	67 %*	36 %	90 %*	72 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	68 %*	60 %	78 %*	71 %
HBeAg-serokonversio	21 %	18 %		

* p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

^a potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

^b primaarinen tulostuuttuja

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (herkkyysraja (LLOQ) = 300 kopiota/ml)

Kompensoitua maksasairautta sairastavat, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut:

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana HBeAg-positiivisia potilaita, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut (026), ja 85 prosentilla potilaista oli lähtötilanteessa LVD_r-mutaatioita. Potilaat, jotka saivat lamivudiinihoitoa tutkimukseen otettaessa, joko siirtyivät entekaviiriin (1 mg kerran vuorokaudessa) ilman lääkkeitöntä (washout) tai päällekkäisen lääkityksen jaksoa (n = 141) tai jatkoivat lamivudiinihoitoa annostuksella 100 mg kerran vuorokaudessa (n = 145). Taulukossa ovat tulokset viikolla 48.

	Aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut	
	HBeAg-positiivisia (tutkimus 026)	
	ETV 1,0 mg kerran päivässä	LVD 100 mg kerran päivässä
n	124 ^a	116 ^a
Histologinen paraneminen ^b	55 %*	28 %
Ishakin fibroosi-indeksin paraneminen	34 %*	16 %
Ishakin fibroosi-indeksin huononeminen	11 %	26 %
n	141	145
Virusmäärän pieneneminen (log ₁₀ kopiota/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV-DNA mittausrajan alapuolella (< 300 kopiota/ml PCR-testissä) ^c	19 %*	1 %
ALAT-arvon normalisoituminen (≤ 1 x normaalialueen yläraja)	61 %*	15 %
HBeAg-serokonversio	8 %	3 %

* p-arvo lamivudiiniin verrattuna < 0,05

^a potilaita, joilla arvioitavissa oleva histologia lähtötilanteessa (Knodellin nekroinflammatorisen indeksin lähtöarvo ≥ 2)

^b primaarinen tulostuuttuja

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (herkkyysraja (LLOQ) = 300 kopiota/ml)

Tulokset, kun hoito on jatkunut yli 48 viikkoa:

Hoito lopetettiin, kun etukäteen määritetyt vastekriteerit saavutettiin joko 48 viikon kuluttua tai toisen hoitovuoden aikana. Vastekriteerit olivat HBV:n virologinen väheneminen (HBV-DNA < 0,7 MEq/ml bDNA-menetelmällä) ja HBeAg:n häviäminen (HBeAg-positiivisilta potilailta) tai ALAT < 1,25-kertainen normaalialueen ylärajaan verrattuna (HBeAg-negatiivisilla potilailla). Kun hoitovaste oli todettu, potilaita seurattiin vielä 24 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Potilaat, jotka täyttivät virologiset mutta eivät serologisia tai biokemiallisia vastekriteerejä, jatkoivat sokkoutettua hoitoa. Ellei virologista hoitovastetta todettu, potilaalle tarjottiin vaihtoehtoista hoitoa.

Ei aikaisempaa nukleosidihoitoa:

HBeAg-positiiviset (tutkimus 022): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoitolla (n = 354) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 80 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 87 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 31 %, kun

kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (5 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen). Lamivudiinin (n = 355) kumulatiivinen hoitovaste oli 39 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, 79 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, 26 %, kun kriteerinä oli HBeAg-serokonversio, ja 2 %, kun kriteerinä oli HbsAg-serokonversio (3 %, kun kriteerinä oli HBsAg:n häviäminen).

Hoidon päättyessä ryhmässä, joka jatkoi hoitoa yli 52 viikon ajan (mediaani 96 viikkoa), 81 prosentilla 243:sta entekaviiria saaneesta potilaasta ja 39 prosentilla 164:stä lamivudiinia saaneesta potilaasta PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja ALAT-arvo oli normalisoitunut ($\leq 1 \times \text{ULN}$) 79 prosentilla entekaviiria saaneista ja 68 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista.

HBeAg-negatiiviset (tutkimus 027): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 325) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 94 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 89 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen. Lamivudiinihoitoa saaneilla potilailla (n = 313) kumulatiivinen vaste oli 77 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 84 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen.

Entekaviiria saaneista potilaista 26 ja lamivudiinia saaneista 28 jatkoi hoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), ja näistä entekaviiria saaneista 96 prosentilla ja lamivudiinia saaneista 64 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml hoidon päättyessä. ALAT-arvo oli normalisoitunut ($\leq 1 \times \text{ULN}$) 27 prosentilla entekaviiria saaneista ja 21 prosentilla lamivudiinia saaneista potilaista hoidon päättyessä.

Niillä potilailla, joilla tutkimussuunnitelman mukaiset vastekriteerit täyttyivät, hoitovaste säilyi koko 24 viikkoa kestäneen hoidon jälkeisen seurannan ajan entekaviiria saaneista 75 prosentilla (83/111) ja lamivudiinia saaneista 73 prosentilla (68/93) tutkimuksessa 022 ja entekaviiria saaneista 46 prosentilla (131/286) ja lamivudiinia saaneista 31 prosentilla (79/253) tutkimuksessa 027. Hoidon jälkeisen 48 viikon seurannan aikana vaste hävisi merkittäväällä osalla HbeAg-negatiivisista potilaista.

Maksabiopsian tulokset: 57 pivotaalitutkimuksien potilaista, joilla ei ollut aikaisempaa nukleosidihoitoa, tutkimuksesta 022 (HBeAg-positiiviset) ja tutkimuksesta 027 (HBeAg-negatiiviset), osallistui pitkääikaiseen jatkotutkimukseen ja heiltä arvioitiin pitkäaikaiset maksan histologiset tulokset. Entekaviirin annos oli 0,5 mg vuorokaudessa pivotaalitutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 85 viikkoa) ja 1 mg vuorokaudessa jatkotutkimuksessa (altistumisen keskiarvo 177 viikkoa), jatkotutkimuksen potilaista 51 sai alussa myös lamivudiinia (mediaanikesto 29 viikkoa). Näistä potilaista 55/57 (96 %:lla) oli histologinen paraneminen, kuten aikaisemmin määritettiin (ks. edellä), 50/57 (88 %:lla) oli ≥ 1 pisteen huononeminen Ishakin fibroosi-indeksissä. Niillä potilailla, joilla Ishakin fibroosi-indeksin lähtötaso oli ≥ 2 , 25/43 (58 %:lla) oli ≥ 2 pisteen huonontuminen. Kaikilla (10/10) potilailla, joilla oli alkutilanteessa pitkälle edennyt fibroosi tai kirroosi (Ishakin fibroosi-indeksi 4, 5 tai 6) oli ≥ 1 pisteen huonontuminen (huonontumisen mediaani 1,5 pistettä lähtöarvosta). Pitkäaikaisen biopsian hetkellä kaikilla potilailla HBV-DNA oli < 300 kopiota/ml ja 49/57 (86 %:lla) seerumin ALAT-arvo oli ≤ 1 kertaa ULN. Kaikilla 57 potilaalla HBsAg pysyi positiivisena.

Kun aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut:

HBeAg-positiiviset (tutkimus 026): enintään 96 viikkoa jatkuneella entekaviirihoidolla (n = 141) saavutettu kumulatiivinen vaste oli 30 %, kun kriteerinä oli PCR-menetelmällä mitatun HBV-DNA-pitoisuuden pieneneminen tasolle < 300 kopiota/ml, ja 85 %, kun kriteerinä oli ALAT-arvon normalisoituminen, ja 17 prosentilla potilaista todettiin HBeAg-serokonversio.

Niistä 77 potilaasta, jotka jatkoivat entekaviirihoitoa yli 52 viikkoa (mediaani 96 viikkoa), 40 prosentilla PCR-menetelmällä mitattu HBV-DNA-pitoisuus oli < 300 kopiota/ml ja 81 prosentilla ALAT-arvo oli normalisoitunut ($\leq 1 \times \text{ULN}$) hoidon päättyessä.

Ikä/sukupuoli:

Entekaviirin teho ei riipu sukupuolesta tai iästä (≈ 25 % kliinisten tutkimusten potilaista naisia ja ≈ 5 % potilaista > 65-vuotiaita).

Pitkäaikainen seurantatutkimus

Tutkimus 080 oli satunnaistettu, havainnoiva, avoin vaiheen 4 tutkimus, jossa arvioitiin entekaviirihoiton (ETV, n = 6 216) tai muun HBV:n hoitoon käytetyn nukleosidi(happo)-standardihoiton (muu kuin ETV) (n = 6 162) pitkäaikaisriskejä enintään 10 vuoden ajan potilailla, joilla oli krooninen HBV (CHB) -infektio. Tutkimuksessa arvioidut pääasialliset kliiniset lopputulostapahtumat olivat pahanlaatuiset kasvaimet kokonaisuudessaan (yhdistetty tapahtuma maksasolukarsinooma ja muut kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuiset kasvaimet), maksaan liittyvän HBV-sairauden eteneminen, muun kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuiset kasvaimet, maksasolukarsinooma ja kuolemat, mukaan lukien maksaan liittyvät kuolemat. Tässä tutkimuksessa entekaviirihoitoon ei liittynyt pahanlaatuisten kasvainten suurentunutta riskiä verrattuna muun kuin entekaviiriin käyttöön arvioituna joko yhdistettyjen pahanlaatuisten kasvainten yhdistetyllä päätetapahtumalla (ETV n = 331, muu kuin ETV n = 337; riskisuhde = 0,93 [0,8–1,1]) tai muun kuin maksasolukarsinooman pahanlaatuisten kasvainten yksittäisellä päätetapahtumalla (ETV n = 95, muu kuin ETV n = 81; riskisuhde = 1,1 [0,82–1,5]). Maksaan liittyvän HBV-sairauden etenemisen sekä maksasolukarsinooman ilmoitetut tapaukset olivat vertailukelpoisia sekä entekaviiria saavien ryhmässä että muuta kuin entekaviiria saavien ryhmässä. Yleisimmin raportoitu pahanlaatuinen syöpä sekä entekaviiria saavien ryhmässä että muuta kuin entekaviiria saavien ryhmässä oli maksasolukarsinooma, ja maha-suolikanavan pahanlaatuiset syövät olivat toiseksi yleisimpiä.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla oli dekompensoitu maksasairaus: Tutkimukseen 048 osallistui 191 potilasta, joilla oli joko HBeAg-positiivinen tai -negatiivinen krooninen HBV-infektio ja näyttöä maksan dekompensoituksesta (määritelmä: Child–Pugh-pistemäärä vähintään 7). Potilaat saivat joko 1 mg entekaviiria kerran vuorokaudessa tai 10 mg adefoviiridipivoksiiliä kerran vuorokaudessa. Osa potilaista ei ollut saanut aikaisempaa HBV-hoitoa, osa oli sitä saanut (mukaan ei laskettu esihoitoa entekaviirilla, adefoviiridipivoksiililla tai tenofoviirisoproksilifumaraatilla). Lähtötilanteessa Child–Pugh-pistemäärä oli keskimäärin 8,59 ja 26 prosentilla sairauden vaikeusaste oli Child–Pugh-asteikolla C. Lähtötilanteessa MELD (Model for End Stage Liver Disease) -pistemäärä, jonka avulla arvioidaan loppuvaiheen maksasairautta, oli keskimäärin 16,23. Seerumin HBV-DNA-pitoisuus PCR-testillä määritettynä oli keskimäärin 7,83 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT-arvo oli keskimäärin 100 U/l. Potilaista 54 prosenttia oli HBeAg-positiivisia ja 35 prosentilla oli lähtötilanteessa lamivudiiniresistenssiin liittyviä substituutioita. Entekaviiri oli tehokkaampi kuin adefoviiridipivoksiili ensisijaisen tehon päätetapahtuman (seerumin HBV-DNA-pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta PCR-testillä määritettynä viikolla 24) suhteen. Taulukossa on tulokset tutkimuksen valikoiduista päätetapahtumista viikoilla 24 ja 48.

	Viikko 24		Viikko 48	
	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk	Entekaviiri 1 mg x vrk	Adefoviiri- dipivoksiili 10 mg x vrk
Potilaita (n)	100	91	100	91
HBV-DNA ^a				
Osuus, joka ei ollut mitattavissa ^b (< 300 kopiota/ml) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (log ₁₀ kopiota/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Child–Pugh-pistemäärä vakaa tai parempi ^{b,d}	66 %	71 %	61 %	67 %
MELD-pistemäärä Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg:n pieneneminen ^b	1 %	0	5 %	0
Seuraavien arvojen normalisoituminen ^f				
ALAT (≤ 1 x ULN) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumiini (≥ 1 x LLN) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubiini (≤ 1 x ULN) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Protrombiiniaika (≤ 1 x ULN) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^a Roche COBAS Amplicor PCR assay (herkkyysraja LLOQ = 300 kopiota/ml).

^bTutkimuksesta pois pudonneet = hoito epäonnistunut. Hoito keskeytynyt ennen analyysiviikkoa mm. seuraavista syistä: kuolema, tehon puuttuminen, haittatapahtuma, ohjeiden noudattamatta jättäminen/ tavoittamattomuus yhteydenotoista huolimatta (loss-to-follow-up). Nämä kaikki katsottiin hoidon epäonnistumiseksi (esim. HBV-DNA ≥ 300 kopiota/ml)

^c Tutkimuksesta pois pudonneet = tutkittavaa ei tavoitettu yhteydenotoista huolimatta

^d Määritelmä: Child–Pugh-pistemäärän pienentynyt tai muuttumaton vs. lähtötilanne

^e Keskimääräinen MELD-pistemäärä oli entekaviiriryhmässä 17,1 ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 15,3.

^f Nimittäjä: potilaat, joilla poikkeavia lähtöarvoja

* $p < 0,05$

ULN = upper limit of normal, normaaliarvon yläraja, LLN = lower limit of normal, normaaliarvon alaraja.

Aika maksasolukarsinoman ilmenemiseen tai kuolemaan (kumpi tahansa tapahtui ensin) oli molemmissa hoitoryhmässä samaa luokkaa: kumulatiivinen kuolleisuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 23 % (23/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 33 % (29/89). Maksasolukarsinoman kumulatiivinen ilmaantuvuus tutkimuksen aikana oli entekaviiriryhmässä 12 % (12/102) ja adefoviiridipivoksiiliryhmässä 20 % (18/89).

Niistä potilaista, joilla oli lähtötilanteessa LVD_r-substituutioita, HBV-DNA-pitoisuus oli viikolla 24 < 300 kopiota/ml entekaviiriryhmässä 44 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 20 prosentilla sekä viikolla 48 entekaviiriryhmässä 50 prosentilla potilaista ja adefoviiriryhmässä 17 prosentilla.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka saivat samanaikaisesti HAART-hoitoa:

tutkimuksessa 038 annettiin entekaviiria tai lumevalmistetta 67 HbeAg-positiiviselle ja 1 HbeAg-negatiiviselle potilaalle, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilailla oli vakaa, hallinnassa oleva HIV-infektio (HIV-RNA < 400 kopiota/ml), johon liittyi toistuva HBV-viremia lamivudiinia sisältävän HAART-hoidon aikana. HAART-hoito ei sisältänyt emtrisitabiinia eikä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia. Lähtötilanteessa entekaviiriryhmän potilaiden aikaisempi lamivudiinihoito oli kestänyt 4,8 vuotta (mediaani), CD4-pitoisuuden mediaani oli 494 solua/mm³ (vain 5 potilaalla oli CD4-pitoisuus alle 200 solua/mm³). Potilaat jatkoivat lamivudiinia sisältävää yhdistelmähoitoa, johon lisättiin joko entekaviiri 1 mg kerran vuorokaudessa (n = 51) tai lume (n = 17). Tätä hoitoa jatkettiin 24 viikkoa, minkä jälkeen kaikki potilaat saivat entekaviiria vielä 24 viikon ajan. HB-virusten määrä oli 24 viikon kuluttua pienentynyt merkitsevästi enemmän entekaviiria saaneessa ryhmässä (−3,65 log₁₀ kopiota/ml; lumeryhmässä määrä suureni 0,11 log₁₀ kopiota/ml). Alun perin entekaviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla HBV-DNA-pitoisuus oli pienentynyt 48 viikon kuluttua −4,20 log₁₀ kopiota/ml, ja ALAT oli normalisoitunut 37 prosentilla niistä potilaista, joiden ALAT-lähtöarvo oli poikkeava. Yhdelläkään potilaalla ei saavutettu HBeAg-serokonversiota.

Samanaikainen HIV/HBV-infektio potilailla, jotka eivät saaneet samanaikaisesti HAART-hoitoa:

entekaviiria ei ole tutkittu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio, ja jotka eivät saa samanaikaisesti tehokasta HIV-lääkehoitoa. HIV-RNA-pitoisuuden laskua on raportoitu potilailla, joilla on samanaikainen HIV/HBV-infektio ja saavat entekaviiria ainoana lääkkeenä ilman HAART-hoitoa. Joissakin tapauksissa on havaittu valikoituvan sellaisia HIV-variantteja, joissa esiintyy M184V-substituutio, mikä vaikuttaa potilaan käytettävissä olevaan HAART-hoitovalikoimaan tulevaisuudessa. Siksi entekaviiria ei tule käyttää tässä tilanteessa, koska HIV-resistenssin kehittyminen on mahdollista (ks. kohta 4.4).

Maksansiirtopotilaat: Kerran vuorokaudessa annetun 1 mg:n entekaviiriannoksen turvallisuutta ja tehoa on arvioitu yhden hoitoryhmän tutkimuksessa 65 potilaalla, joille tehtiin maksansiirto kroonisen HBV-infektion komplikaatioiden vuoksi ja joiden HBV-DNA-pitoisuus oli elinsiirtohetkellä < 172 IU/ml (noin 1 000 kopiota/ml). Tutkimuspotilasta 82 % oli miehiä, 39 % valkoihoisia ja 37 % aasialaisia, ja keskimääräinen ikä oli 49 vuotta. Elinsiirtohetkellä sairaus oli HBeAg-negatiivinen 89 %:lla potilaista. Niistä 61 potilaasta, joilla hoidon tehoa voitiin arvioida (entekaviirihoidon kesto vähintään 1 kk), 60 sai myös hepatiitti B -immunoglobuliinia (HBIG) osana elinsiirron jälkeistä estohoitoa. Näistä 60 potilaasta 49 sai HBIG-hoitoa yli 6 kuukautta. Kun elinsiirrosta oli kulunut 72 viikkoa, yhdenkään 55 havainnoidun potilaan HBV-infektio ei ollut uusiutunut virologisesti (määritelmä: HBV-DNA ≥ 50 IU/ml [noin 300 kopiota/ml]) eikä HBV-infektion virologista uusiutumista ilmoitettu loppujen 6 potilaan sensurointihetkellä. Kaikilla 61 potilaalla todettiin elinsiirron jälkeistä HBsAg:n häviämistä, ja 2 potilasta tuli myöhemmin HBsAg-positiivisiksi, vaikka HBV-DNA-pitoisuus pysyi edelleen alle mittausrajan (< 6 IU/ml). Haittatapahtumien esiintymistiheys ja luonne tässä tutkimuksessa olivat yhdenmukaisia maksansiirtopotilailla odotettavissa olevien haittatapahtumien ja entekaviirin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Pediatriset potilaat: Tutkimuksessa 189 arvioidaan entekaviirin tehoa ja turvallisuutta 180:llä iältään 2 – < 18-vuotiaalla lapsella ja nuorella, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet nukleosideja ja joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, kompensoitu maksasairaus ja koholla oleva ALAT-arvo. Potilaat on satunnaistettu (2:1) saamaan sokkoutetusti joko entekaviiria 0,015 mg/kg, enintään 0,5 mg/vrk (n = 120), tai lumelääkettä (n = 60). Satunnaistetut on ositettu ikäryhmiin (2–6 vuotta, > 6–12 vuotta ja > 12 – < 18 vuotta). Lähtötilanteessa nämä kaksi hoitoryhmää ja ikäkohortit olivat vertailukelpoiset demografisten ja HBV-sairauden piirteiden suhteen. Tutkimukseen ottohetkellä keskimääräinen HBV-DNA oli 8,1 log₁₀ IU/ml ja keskimääräinen ALAT-arvo 103 U/l koko potilasjoukossa. Tehon ensisijaisten päätetapahtumien tulokset viikoilla 48 ja 96 on esitetty alla taulukossa.

	Entekaviiri		Lumelääke*
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48
n	120	120	60
HBV-DNA < 50 IU/ml ja HBeAg-serokonversio ^a	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV-DNA < 50 IU/ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg-serokonversio ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALAT-arvon normalisoituminen ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV-DNA < 50 IU/ml ^a			
HBV-DNA lähtötilanteessa < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
HBV-DNA lähtötilanteessa ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^a Tutkimuksesta poispuodonnet = hoito epäonnistunut

* Lumelääkettä saamaan satunnaistetut potilaat, joilla ei viikkoon 48 mennessä havaittu HBe-serokonversiota, jatkoivat avoimeen entekaviiritutkimukseen tutkimuksen toisen vuoden osalta; täten satunnaistettua vertailutietoa on saatavilla ainoastaan viikkoon 48 saakka.

Pediatristen potilaiden resistenssin arviointi perustuu tietoihin pediatrisista potilaista, jotka ovat mukana kahdessa käynnissä olevassa kliinisessä tutkimuksessa (028 ja 189), joilla on HBeAg-positiivinen krooninen HBV-infektio ja jotka eivät ole saaneet aiemmin nukleosidihoitoa. Näissä kahdessa tutkimuksessa resistenssiä on seurattu ensimmäisenä vuonna 183 hoidetulla potilaalla ja toisena vuonna 180 hoidetulla potilaalla. Genotyyppi on arvioitu kaikilta potilailta, joilta saatiin näytteet ja jotka menettivät virologisen vasteen viikkoon 96 mennessä tai joiden HBV-DNA oli ≥ 50 IU/ml viikolla 48 tai viikolla 96. Vuoden 2 aikana genotyypistä resistenssiä ETV:lle havaittiin kahdella potilaalla (1,1 %:n kumulatiivinen todennäköisyys resistenssille toisen vuoden aikana).

Kliininen resistenssi aikuisilla: resistenssiä seurattiin tutkimuspotilailla, joita hoidettiin aluksi 0,5 mg:n (potilaan ensimmäinen nukleosidihoito) tai 1,0 mg:n (potilaan aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut) entekaviiriannoksella ja joille tehtiin hoidon aikainen HBV-DNA:n PCR-määritys viikolla 24 tai sen jälkeen. Viikolle 240 asti ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa todettiin ETVr-substituutioiden genotyypisiä muutoksia kohdissa rtT184, rtS202 tai rtM250 3 potilaalla, jotka saivat entekaviirihoitoa, ja näistä kahdella havaittiin virologisen vasteen menettäminen (ks. taulukko). Näitä substituutioita havaittiin vain LVDr-substituutioiden (rtM204V ja rtL180M) läsnä ollessa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiriresistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset ensimmäistä kertaa nukleosidia saaneilla potilailla)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 ^a	Vuosi 4 ^a	Vuosi 5 ^a
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin ^b	663	278	149	121	108
Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:					
- kehittyvä genotyyppinen ETV ^c	1	1	1	0	0

- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	1	0	1	0	0
Kumulatiivinen todennäköisyys:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa 1 mg:n entekaviiriannosta käytettiin 147 potilaalla 149:stä vuonna 3 sekä kaikilla potilailla vuosina 4 ja 5 ja entekaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 20 viikon (mediaani) ajan 130 potilaalla 149:stä vuonna 3 ja 1 viikon ajan 1 potilaalla 121:stä vuonna 4.

^b Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidonaikainen HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4), tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

^c Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

^d HBV-DNA-pitoisuuden (PCR) $\geq 1 \log_{10}$:n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

Lähtötilanteessa ETVr-substituutioita (LVDr-substituutioiden rtM204V/I \pm rtL180M lisäksi) havaittiin isolaateissa 5 prosentilla (10/187) entekaviiriä saaneista potilaista, joilla aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja joiden resistenssiä seurattiin, mikä osoittaa, että aikaisempi lamivudiinihoito voi valikoida nämä resistenssisubstituutiot ja että niitä voi esiintyä joissakin harvoissa tapauksissa myös ennen entekaviirihoitoa. Viikon 240 loppuun mennessä kolmella potilaalla kymmenestä esiintyi virologisen vasteen menettämistä ($= \geq 1 \log_{10}$ nousu alhaisimmasta arvosta). Kehittyvä entekaviiriresistenssi tutkimuksissa, joissa aikaisempi lamivudiinihoito oli epäonnistunut viikon 240 loppuun mennessä, on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa.

Kehittyvä genotyyppinen entekaviiriresistenssi vuoden 5 loppuun mennessä (tutkimukset, joissa aikaisempi lamivudiinihoito epäonnistunut)					
	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3 ^a	Vuosi 4 ^a	Vuosi 5 ^a
Hoidetut potilaat, joiden resistenssiä seurattiin ^b	187	146	80	52	33
Potilaat, joilla oli tietyn vuoden aikana:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	2 ^c	14 ^c	13 ^c	9 ^c	1 ^c
Kumulatiivinen todennäköisyys:					
- kehittyvä genotyyppinen ETVr ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotyyppinen ETVr ^c ja virologisen vasteen menettäminen ^d	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Tulokset koskevat jatkotutkimusta, jossa entekaviiri-lamivudiiniyhdistelmähoitoa (jota seurasi pitkäaikainen entekaviirihoito) käytettiin 13 viikon (mediaani) ajan 48 potilaalla 80:sta vuonna 3, 38 viikon (mediaani) ajan 10 potilaalla 52 potilaasta vuonna 4 ja 16 viikon ajan yhdellä 33 potilaasta vuonna 5.

^b Sisältää potilaat, joille tehtiin vähintään yksi hoidonaikainen HBV-DNA-määritys (PCR) viikolla 24 tai sen jälkeen viikon 58 loppuun asti (vuosi 1), viikon 58 jälkeen viikon 102 loppuun asti (vuosi 2), viikon 102 jälkeen viikon 156 loppuun asti (vuosi 3), viikon 156 jälkeen viikon 204 loppuun asti (vuosi 4) tai viikon 204 jälkeen viikon 252 loppuun asti (vuosi 5).

^c Potilailla esiintyy myös LVDr-substituutioita.

^d HBV-DNA-pitoisuuden (PCR) $\geq 1 \log_{10}$:n nousu alhaisimmasta arvosta, vahvistettu myöhemmillä mittauksilla tai rajatun aikapisteen päätyttyä.

^e ETVr esiintyi minkä tahansa vuoden aikana; virologisen vasteen menettäminen kehittynyt tietyn vuoden aikana.

Niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja lähtötason HBV-DNA-pitoisuus oli $< 10^7 \log_{10}$ kopiota/ml, 64 % (9/14) saavutettiin HBV-DNA-pitoisuus < 300 kopiota/ml viikolla 48. Näillä 14 potilaalla genotyypin entekaviiri-resistenssin määrä oli alhaisempi (kumulatiivinen todennäköisyys 18,8 %, seuranta vuoden 5 loppuun asti) kuin koko tutkimuspopulaatiossa (ks. taulukko). Myös niillä potilailla, joilla lamivudiinihoito oli epäonnistunut ja jotka saavuttivat HBV-DNA-pitoisuuden $< 10^4 \log_{10}$ kopiota/ml PCR-määrityksessä viikolla 24, havaittiin vähemmän resistenssiä kuin niillä jotka eivät saavuttaneet tätä arvoa (5 vuoden kumulatiivinen todennäköisyys 17,6 % [n = 50] verrattuna 60,5 % [n = 135], tässä järjestyksessä).

Vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi: Myyntiluvan saamisen jälkeisessä analyysissä, jossa yhdistettiin 17:stä vaiheen 2 ja 3 kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot entekaviiri-resistenssistä, havaittiin 5:llä 1461:stä tutkittavasta entekaviiri-resistenssiin liittyvä kehittyvä rtA181C-substituutio entekaviirihoiton aikana. Tämä substituutio havaittiin vain lamivudiini-resistenssiin liittyvien rtL180M- ja rtM204V-substituutioiden läsnä ollessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: entekaviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 0,5–1,5 tunnin kuluttua. Absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty. Muuttumattomana virtsaan erittyvän lääkeainemäärän perusteella hyötyosuuden on arvioitu olevan vähintään 70 %. C_{\max} - ja AUC-arvot suurenevät suhteessa annokseen toistuvien 0,1–1 mg:n annosten jälkeen. Vakaa tila saavutetaan 6–10 vuorokaudessa, kun lääke otetaan kerran päivässä ja kumuloituminen on ≈ 2 -kertainen. Kun annos on 0,5 mg, vakaan tilan C_{\max} on 4,2 ng/ml ja C_{\min} 0,3 ng/ml, ja kun annos on 1 mg, C_{\max} on 8,2 ng/ml ja C_{\min} 0,5 ng/ml.

Kun 0,5 mg:n entekaviiriannos annettiin standardin rasvaisen aterian (945 kcal, 54,6 g rasvaa) tai kevyen aterian (379 kcal, 8,2 g rasvaa) yhteydessä, imeytyminen hidastui hiukan (1–1,5 tuntia aterian jälkeen ja 0,75 tuntia tyhjään mahaan otettaessa), C_{\max} pieneni 44–46 % ja AUC pieneni 18–20 %. Aterian aiheuttamalla C_{\max} - ja AUC-arvojen pienenemisellä ei katsota oleva kliinistä merkitystä, ellei potilas ole saanut aikaisemmin nukleosideja, mutta se saattaa vaikuttaa hoidon tehoon, jos aikaisempi lamivudiinihoito on epäonnistunut (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen: entekaviirin arvioitu jakautumistilavuus on suurempi kuin koko elimistön vesitila. Sitoutumisaste ihmisen seerumin proteiiniin *in vitro* on ≈ 13 %.

Biotransformaatio: entekaviiri ei ole CYP450-entsyymijärjestelmän substraatti, estäjä eikä induktori. ^{14}C -entekaviirin antamisen jälkeen ei havaittu lainkaan oksidatiivisia eikä asetyloituneita metaboliitteja ja vain vähäisiä määriä II vaiheen metaboliitteja, glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteja.

Eliminaatio: entekaviiri eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, ja vakaan tilan aikana noin 75 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena. Munuaispuhdistuma on annoksesta riippumaton, ja se on 360–471 ml/min, mikä viittaa siihen, että entekaviiri sekä suodattuu glomeruluksissa että erittyy aktiivisesti tubuluksissa. Huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen entekaviirin pitoisuus plasmassa pienenee bieksponeentiaalisesti, ja loppuvaiheen eliminoitumisen puoliintumisaika on ≈ 128 –149 tuntia. Havaittu lääkeaineen kumuloitumisindeksi on ≈ 2 -kertainen, kun lääke annetaan kerran vuorokaudessa, mikä viittaa noin 24 tunnin kumuloitumisen puoliintumisaikaan.

Maksan vajaatoiminta: farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla maksan toiminta oli normaali.

Munuaisten vajaatoiminta: entekaviirin puhdistuma pienenee kreatiniinipuhdistuman pienenemisen myötä. Neljän tunnin hemodialyysissä poistui ≈ 13 % annoksesta, ja CAPD:ssä 0,3 % annoksesta. Seuraavassa taulukossa on esitetty entekaviirin farmakokineettiset arvot 1 mg:n kerta-annoksen jälkeen potilailla (joilla ei ollut kroonista hepatiitti B -infektiota).

Kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo (ml/min)

	Ei heikentynyt > 80	Lievä > 50; ≤ 80	Kohtalainen 30-50	Vaikea 20-< 30	Vaikea Hemodialyysi-hoito	Vaikea CAPD-hoito
	(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·h/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	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)

Maksansiirron jälkeen: maksansiirtopotilailla, joilla oli HBV-infektio ja jotka saivat siklosporini A:ta tai takrolimuusia ylläpitoannoksina (n = 9), entekaviiripitoisuus oli ≈ 2 kertaa niin suuri kuin terveillä tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaistoiminnan muutokset vaikuttivat entekaviiripitoisuuden suurenemiseen näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli: AUC oli 14 % suurempi naisilla kuin miehillä, mikä johtuu munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, altistuksessa ei havaittu eroa mies- ja naispuolisten tutkimushenkilöiden välillä.

Iäkkäät potilaat: iän vaikutusta entekaviirin farmakokinetiikkaan tutkittiin vertaamalla 65–83-vuotiaita iäkkäitä (naisten keski-ikä 69 ja miesten 74 vuotta) ja 20–40-vuotiaita nuorempia (naisten keski-ikä 29 ja miesten 25 vuotta) tutkimushenkilöitä. AUC oli 29 % suurempi iäkkäillä kuin nuoremmilla tutkimushenkilöillä, mikä johtui pääasiassa munuaistoiminnan ja painon eroista. Kun tulos korjattiin kreatiniinipuhdistumassa ja painossa esiintyneiden erojen suhteen, AUC oli 12,5 % suurempi iäkkäillä kuin nuorilla tutkimushenkilöillä. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, joka kattoi 16–75-vuotiaat potilaat, iän ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta: populaatiofarmakokineettisessä analyysissä etnisen taustan ei havaittu vaikuttavan merkittävästi entekaviirin farmakokinetiikkaan. Johtopäätöksiä voidaan kuitenkin tehdä vain valkoihoisen ja aasialaistautaisen ryhmän osalta, sillä muihin ryhmiin kuuluvia tutkimushenkilöitä oli liian vähän.

Pediatriiset potilaat: Entekaviirin vakaan tilan farmakokinetiikkaa on arvioitu (tutkimus 028) 2 – < 18-vuotiailla HBsAg-positiivisilla pediatriisilla potilailla, joilla oli kompensoitu maksasairaus. Potilaista 24 ei ollut aikaisemmin saanut nukleosideja. Entekaviirialtistus oli samaa luokkaa aikaisempaa nukleosidihoitoa saamattomilla potilailla, jotka saivat entekaviiria kerran vuorokaudessa 0,015 mg/kg, enintään 0,5 mg, ja aikuisilla, jotka saivat sitä 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Tutkittavien C_{max} oli 6,31 ng/ml, AUC₍₀₋₂₄₎ 18,33 ng·h/ml ja C_{min} 0,28 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa havaittiin palautuvia perivaskulaarisia tulehduksia keskushermostossa, ja näiden osalta määritettiin annokset, joilla ei ollut tätä vaikutusta, jolloin altistus oli 19 - ja 10-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä). Vastaavaa vaikutusta ei havaittu muilla lajeilla toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, ei myöskään apinoilla, joille annettiin entekaviiria päivittäin 1 vuoden ajan annoksina, joiden aiheuttama altistus oli ≥ 100-kertainen ihmisten altistukseen verrattuna.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa entekaviiria annettiin eläimille enintään 4 viikon ajan, ei havaittu fertiilitietin heikkenemiseen viittaavia vaikutuksia uros- eikä naarasrotilla korkeillakaan altistusannoksilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa todettiin kivesmuutoksia (sientiehyiden

degeneraatiota) jyrssiöillä ja koirilla kun altistus oli ≥ 26 -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Apinoilla ei havaittu kivesmuutoksia vuoden kestäneessä tutkimuksessa.

Tiineille rotille ja kaniineille annettulla entekaviirilla ei havaittu olevan alkioon eikä emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia, kun altistus oli ≥ 21 -kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla todettiin suurilla altistustasoilla emoon kohdistuvaa toksisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), sikiön painon laskua, hännän ja nikamien epämuodostumia, luutumishäiriöitä (nikamissa, sternebrassa ja falangeissa) sekä ylimääräisiä lannenikamia ja kylkiluita. Kaniineilla todettiin suurilla altistustasoilla alkio- ja sikiötoksisuutta (resorptioita), luutumishäiriöitä (kieliluussa) ja 13. kylkiluun lisääntyntä esiintymistä. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa ei havaittu jälkeläisiin kohdistuneita haittavaikutuksia. Erillisessä tutkimuksessa, jossa entekaviiria annettiin tiineille imettäville rotille 10 mg/kg, havaittiin sekä sikiöiden altistumista entekaviirille että entekaviirin erittymistä maitoon. Nuorilla rotilla, joille annettiin entekaviiria syntymän jälkeisinä päivinä 4–80, todettiin kohtalaisesti heikentynyt akustinen säpsähdysvaste toipumisaikana (päivät 110–114 syntymän jälkeen) mutta ei antokauden aikana, silloin kun AUC-arvo oli ≥ 92 kertaa suurempi kuin mitä saavutetaan 0,5 mg:n annoksella ihmisellä tai vastaavalla pediatriisella annoksella. Altistusmarginaalin vuoksi tällä löydöksellä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Genotoksisuuteen viittaavia muutoksia ei havaittu Amesin mikrobiologisessa mutageenisuuskokeessa, nisäkässolujen geenimutaatiokokeessa eikä syrianhamsterin alkiosoluilla tehdyssä transformaatiokokeessa. Mikrotumatestin ja DNA:n korjautumistutkimuksen tulokset olivat myös negatiiviset. Entekaviirilla oli klastogeeninen vaikutus ihmisen lymfosyyttiviljelmissä pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliiniset pitoisuudet.

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset: Uroshiirten keuhkokasvaimet lisääntyivät, kun altistus oli ≥ 4 - ja ≥ 2 -kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 0,5 mg:n ja 1 mg:n annoksia käytettäessä. Kasvainten kehittymistä edelsi pneumosyytien proliferaatio keuhkoissa, mitä ei havaittu rotilla, koirilla eikä apinoilla. Tämä viittaa siihen, että hiirten keuhkokasvainten kehittymiseen vaikuttanut ratkaiseva tekijä oli todennäköisesti lajispesifinen. Muiden kasvainten lisääntymistä havaittiin vain suuren elinikäisen altistuksen yhteydessä, ja niitä olivat aivojen glioomat uros- ja naarasrotilla, maksan karsinoomat uroshiirillä, hyvänlaatuiset verisuonikasvaimet naarashiirillä ja maksan adenoomat ja karsinoomat naarasrotilla. Tarkkoja haitattomia pitoisuuksia ei kuitenkaan pystytty määrittämään. Näiden löydösten ennustearvoa ihmisten hoidossa ei tunneta. Kliiniset tiedot, ks. kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Krospovidoni (Tyyppi A) (E1202)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyys (Opadry White YS-1-7003):

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80

1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Krospovidoni (Tyyppi A) (E1202)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys (Opadry Pink 13B540014):

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi (E464)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Yksi pakkaus sisältää joko:

- 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia 3 läpipainolevyssä, joissa jokaisessa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina Al/Al-läpipainolevyissä tai
- 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia 9 läpipainolevyssä, joissa jokaisessa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina Al/Al-läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,5 mg: 34356
1 mg: 34357

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entecavir STADA 0,5 mg filmdragerade tabletter

Entecavir STADA 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Entecavir Stada 0,5 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg entekavir (som monohydrat).

Entecavir Stada 1 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 1 mg entekavir (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 0,5 mg filmdragerad tablett innehåller 121 mg laktosmonohydrat.

Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 242 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Entecavir Stada 0,5 mg filmdragerade tabletter

Vit oval tablett med en storlek på ca. 10,1 mm x 3,7 mm med brytskåra på båda sidor. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Entecavir Stada 1 mg filmdragerade tabletter

Rosa oval tablett med en storlek på ca. 12,8 mm x 4,8 mm med brytskåra på båda sidor. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Indikation för vuxna

Behandling av kronisk infektion med hepatit B virus (HBV) (se avsnitt 5.1) hos vuxna med:

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

För både kompenserad och dekompenenserad leversjukdom är denna indikation baserad på data från kliniska studier på nukleosidnaiva patienter med HBeAg-positiv och HBeAg-negativ HBV-infektion.

Beträffande patienter med lamivudinrefraktär hepatit B, se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1.

Pediatrik population

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Kompenserad leversjukdom

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

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

Dekompenserad leversjukdom

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

Behandlingsduration

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

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

Hos patienter med dekompen­serad leversjukdom eller cirrhos rekommenderas inte behandlingsavbrott.

Pediatrik population

För lämplig dosering hos den pediatrika populationen finns Entecavir Stada 0,5 mg filmdragerade tabletter tillgänglig och för doser under 0,5 mg kan en oral lösning finnas tillgänglig.

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

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

Pediatrika patienter med en kroppsvikt på minst 32,6 kg, bör administreras en daglig dos på en 0,5 mg tablett med eller utan måltid. En oral lösning kan finnas tillgänglig till patienter som väger mindre än 32,6 kg.

Behandlingsduration för pediatrika patienter

Den optimala behandlingstiden är inte känd. Enligt nuvarande pediatrika behandlingsriktlinjer kan avbrytande av behandlingen övervägas vid följande situationer:

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

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

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

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

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

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

* för doser <0,5 mg rekommenderas entekavir oral lösning.

** på hemodialys-dagar, administreras entekavir efter hemodialysen.

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

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

Laktacidosis och allvarlig hepatomegali med steatos: förekomst av laktacidosis (utan hypoxemi), ibland med dödlig utgång, vanligen associerad med allvarlig hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av nukleosidanaloger. Eftersom entekavir är en nukleosidanalog kan denna risk inte uteslutas. Behandling med nukleosidanaloger skall utsättas när snabbt stigande aminotransferasnivåer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidosis/laktacidosis med okänd etiologi inträffar. Godartade gastrointestinala symtom såsom illamående, kräkningar och buksmärta kan tyda på utveckling av laktacidosis. Svåra fall, ibland med dödlig utgång, har associerats med pankreatit, leversvikt/leversteatos, njursvikt och högre nivåer av serumlaktat.

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av nukleosidanaloger till varje patient (i synnerhet överviktiga kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom. Dessa patienter skall följas noggrant.

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

Resistens och särskild försiktighet för lamivudinrefraktära patienter: mutationer i HBV-polymeras, som kodar för lamivudinresistenta substitutioner, kan leda till senare uppkomst av sekundära substitutioner inklusive sådana som är associerade med entekavirresistens (ETVr). Hos en liten andel av lamivudinrefraktära patienter förekom ETVr substitutioner vid positionerna rtT184, rT202 eller rtM250 initialt. Patienter med lamivudinresistent HBV löper större risk att utveckla senare entekavirresistens än patienter som saknar lamivudinresistens. Den kumulativa sannolikheten för utveckling av genotypisk entekavirresistens efter behandling under 1, 2, 3, 4 respektive 5 år i de lamivudinrefraktära studierna var 6 %, 15 %, 36 %, 47 % respektive 51 %. Virologiskt svar skall kontrolleras ofta i den lamivudinrefraktära populationen och lämplig resistenstestning skall utföras. Hos patienter med ett suboptimalt virologiskt svar efter entekavirbehandling under 24 veckor skall en behandlingsmodifikation övervägas (se avsnitt 4.5 och 5.1). När behandling startas hos patienter med en dokumenterad anamnes av lamivudinresistent HBV bör kombinationsanvändning av entekavir plus ett andra antiviralt medel (som inte delar korsresistens med varken lamivudin eller entekavir) övervägas i stället för monoterapi med entekavir.

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

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

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

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

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

Patienter med samtidig hiv/HBV infektion som samtidigt får antiretroviral behandling: entekavir har studerats hos 68 vuxna med samtidig hiv/HBV infektion som samtidigt behandlades med en HAART regim innehållande lamivudin (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga om effekten av entekavir hos HBsAg-negativa patienter med samtidig hiv. Begränsade data föreligger på patienter med samtidig hiv som har lågt antal CD4-celler (<200 celler/mm³).

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

Laktos: detta läkemedel innehåller 121 mg laktos i varje 0,5 mg daglig dos eller 242 mg laktos i varje 1 mg daglig dos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, eller med glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Inga farmakokinetiska interaktioner mellan entekavir och adefovir eller tenofovir observerades.

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast genomförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattad säkerhetsprofil

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

b. Tabulerad lista med biverkningar

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

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

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

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

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

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Exacerbationer efter avslutad behandling: akuta exacerbationer av hepatit har rapporterats hos patienter som har avslutat antiviral hepatit B-terapi, inklusive terapi med entekavir (se avsnitt 4.4). I studier på

nukleosidnaiva patienter fick 6 % av entekavirbehandlade patienter och 10 % av lamivudinbehandlade patienter ALAT-ökningar (>10 gånger ULN och >2 gånger referensvärdet [det lägsta av antingen baseline eller sista "end of dosing"-mätningen]) vid uppföljning efter avslutad behandling. Hos entekavirbehandlade nukleosidnaiva patienter hade ALAT-ökningarna en mediantid till debut på 23 - 24 veckor och 86 % (24/28) av ALAT-ökningarna förekom hos HBeAg-negativa patienter. I studier på lamivudinrefraktära patienter med bara ett begränsat antal uppföljda patienter hade 11 % av entekavirbehandlade och inga lamivudinbehandlade patienter utvecklat ALAT-ökningar under uppföljningen efter avslutad behandling.

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

d. Pediatrisk population

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

- mycket vanliga biverkningar: neutropeni.

e. Andra specialpopulationer

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

Avvikande laboratorievärden: fram till och med vecka 48 hade ingen av de entekavirbehandlade patienterna med dekompenenserad leversjukdom förhöjda ALAT-nivåer med både >10 gånger ULN och >2 gånger baseline. 1 % av patienterna hade förhöjda ALAT-nivåer >2 gånger baseline tillsammans med totalbilirubin >2 gånger baseline. Albuminnivåer <2,5 g/dl förekom hos 30 % av patienterna, lipasnivåer >3 gånger baseline hos 10% och trombocyter <50 000/mm³ hos 20 %.

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

En analys av entekavirs hämmande aktivitet mot en rad hiv-1 isolat från laboratorium och klinik, gav EC_{50} värden från 0,026 till $> 10 \mu\text{M}$ vid användning av olika celler och testmetoder; de lägre EC_{50} värdena observerades då lägre virushalter användes vid testet.

Entekavir selekterar fram M184I substitution i mikromolära koncentrationer i cellkultur, vilket bekräftar hämmande aktivitet vid höga entekavirkoncentrationer. hiv-varianter innehållande M184V-substitution visade minskad känslighet för entekavir (se avsnitt 4.4).

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

Resistens i cellodling: i jämförelse med vildtyp-HBV, uppvisade LVDr-virus som innehöll rtM204V- och rtL180M-substitutioner i omvänt transkriptas en 8-faldigt minskad känslighet för entekavir. Ytterligare tillägg av ETVr-aminosyreförändringar vid rtT184, rtS202 eller rtM250 minskade känsligheten för entekavir i cellodlingar. Substitutioner som iaktogs i kliniska isolat (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; och/eller rtM250I, L eller V) minskade ytterligare känsligheten för entekavir 16- till 741-faldigt i

jämförelse med vildtyp-virus. Lamivudinresistenta stammar innehållande rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyrasubstitution rtA181C gav 16–122-faldig reduktion i entekavirfenotypisk känslighet. Enbart ETVrsubstitutionerna vid positionerna rtT184, rtS202 och rtM250 har var för sig endast en måttlig effekt på entekavirkänslighet, och har inte iakttagits i frånvaro av LVDr-substitutioner i mer än 1 000 patientprov som har sekvensbestämts. Resistens förmedlas genom minskad bindning av hämmaren till förändrat HBV omvänt transkriptas och resistent HBV uppvisar en minskad replikationsförmåga i cellodlingar.

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

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

Erfarenhet från nukleosidnaiva patienter med kompenserad leversjukdom:

Resultat uppnådda efter 48 veckors behandling i randomiserade dubbelblinda studier som jämförde entekavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg positiva (022) och HBeAg negativa (027) patienter presenteras i tabellen.

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

* p-värde vs lamivudin $<0,05$

- ^a patienter med evaluerbar ingångs-histologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng)
- ^b en primär endpoint
- ^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/ml)

Erfarenhet från lamivudinrefraktära patienter med kompenserad leversjukdom:

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

	Lamivudinrefraktära	
	HBeAg-positiva (studie 026)	
	ETV 1.0 mg en gång dagligen	LVD 100 mg en gång dagligen
n	124 ^a	116 ^a
Histologisk förbättring ^b	55 %*	28 %
Ishak fibrosscore förbättring	34 %*	16 %
Ishak fibrosscore försämring	11 %	26 %
n	141	145
Reduktion av virusmängd (log ₁₀ kopior/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV-DNA ej påvisbar (<300 kopior/ml ved PCR) ^c	19 %*	1 %
ALAT normalisering (≤ 1 gånger ULN)	61 %*	15 %
HBeAg Serokonversion	8 %	3 %

* p-värde vs lamivudin <0,05

^a patienter med evaluerbar ingångs-histologi (ingångsvärde i Knodells nekroinflammationsskala ≥ 2 poäng)

^b en primär endpoint

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 kopior/ml)

Resultat efter mer än 48 veckors behandling:

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

Nukleosidnaiva:

HBeAg-positiva (studie 022): behandling med entekavir i upp till 96 veckor (n = 354) resulterade i en kumulativ svarsfrekvens på 80 % för HBV-DNA <300 kopior/ml med PCR, 87 % för normalisering av ALAT, 31 % för HBeAg serokonversion och 2% för HBsAg serokonversion (5 % för HBsAg-förlust). För lamivudin (n = 355) var de kumulativa svarsfrekvenserna 39% för HBV-DNA <300 kopior/ml, 79 % för normalisering av ALAT, 26 % för HBeAg serokonversion och 2 % för HBsAg serokonversion (3 % för HBsAg-förlust).

Vid behandlingens avslutande efter mer än 52 veckor (medianduration 96 veckor) hade 81 % av 243 entekavir behandlade och 39 % av 164 lamivudinbehandlade patienter, HBV-DNA <300 kopior/ml medan ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) observerades hos 79 % av entekavir behandlade och 68 % lamivudinbehandlade patienter.

HBeAg-negativa (studie 027): behandling med entekavir i upp till 96 veckor (n = 325) resulterade i kumulativa svarsfrekvenser på 94 % för HBV-DNA <300 kopior/ml med PCR och 89 % för normalisering av ALAT jämfört med 77 % för HBV-DNA <300 kopior/ml och 84 % för normalisering av ALAT hos lamivudinbehandlade patienter (n = 313).

Av 26 entekavir behandlade och 28 lamivudinbehandlade patienter som fortsatte behandlingen under mer än 52 veckor (medianduration 96 veckor) hade 96 % respektive 64 % HBV-DNA <300 kopior/ml och 27 % respektive 21 % ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) vid behandlingens slut.

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

Leverbiopsiresultat: 57 patienter från registreringsstudierna 022 (HBeAg-positiva) och 027 (HBeAg-negativa) på nukleosidnaiva patienter, ingick i en långsiktig rollover-studie och utvärderades för långsiktigt leverhistologiskt behandlingssvar. Entekavirdoseringen var 0,5 mg dagligen i registreringsstudierna (medelexponering 85 veckor) och 1 mg dagligen i rollover-studien (medelexponering 177 veckor), och 51 patienter i rollover-studien fick initialt även lamivudin (medianbehandlingstid 29 veckor). I denna patientgrupp hade 55/57 (96 %) en histologisk förbättring såsom tidigare definierats (se ovan), och 50/57 (88 %) hade en minskning ≥ 1 poäng av Ishak fibrosscore. För patienter med ett Ishak fibrosscore ingångsvärde på ≥ 2 , hade 58 % (25/43) en minskning med ≥ 2 poäng. Alla patienter (10/10) med avancerad fibros eller cirrhos vid start (Ishak fibrosscore 4, 5 eller 6) hade en minskning med ≥ 1 poäng (medianminskning från behandlingsstart var 1,5 poäng). Vid tidpunkten för långtidsbiopsin hade alla patienter HBV DNA <300 kopior/ml och 49/57 (86 %) hade serum ALAT ≤ 1 gånger ULN. Alla 57 patienter förblev HBsAg-positiva.

Lamivudinrefraktära:

HBeAg-positiva (studie 026): behandling med entekavir i upp till 96 veckor (n = 141) resulterade i en kumulativ svarsfrekvens på 30 % för HBV-DNA <300 kopior/ml med PCR och 85 % för normalisering av ALAT och 17 % för HBeAg serokonversion.

Av de 77 patienter som fortsatte behandlingen längre än 52 veckor (medianduration 96 veckor), hade 40 % HBV-DNA <300 kopior/ml och 81 % ALAT-normalisering (≤ 1 gånger ULN) vid behandlingens slut.

Ålder/Kön:

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

Långsiktig uppföljningsstudie

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

maligniteter.

Specialpopulationer

Patienter med dekompenenserad leversjukdom: i studie 048 fick 191 patienter med HBeAg-positiv eller negativ kronisk HBV-infektion och tecken på hepatisk dekompenation, definierad som CTP-score ≥ 7 , entekavir 1 mg en gång dagligen eller adefovir dipivoxil 10 mg en gång dagligen. Patienterna var antingen HBV-behandlingsnaiva eller hade fått tidigare behandling (dock ej behandling med entekavir, adefovir dipivoxil eller tenofovir disoproxilfumarat). Vid baseline hade patienterna ett CTP-score medelvärde på 8,59 och 26 % av patienterna klassificerades som CTP klass C. Medelutgångsvärdet för *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) score var 16,23. Medelvärdet för HBV DNA mätt med PCR i serum var 7,83 log₁₀ kopior/ml och medelvärdet av ALAT i serum var 100 U/l. Vid baseline var 54 % av patienterna HBeAg-positiva och 35 % av patienterna hade LVDr-substitutioner. Entekavir överträffade adefovir dipivoxil i den primära effektparametern medelförändring från baseline av HBV DNA, mätt med PCR i serum vecka 24. Resultat från utvalda studie-endpoints vid vecka 24 och 48 redovisas i tabellen nedan.

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

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

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

^c NC=M (noncompleter=missing)

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

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

^f Nämnaren är patienter med onormala värden vid baseline.

* p < 0,05

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

Tid till debut av HCC eller dödsfall (vilket som än inträffar först) var jämförbar mellan de två behandlingsgrupperna. Andelen kumulativa dödsfall under studien var 23 % (23/102) och 33 % (29/89) för

patienter som behandlades med entekavir respektive adefovir dipivoxil. Den kumulativa andelen HCC under studien var 12% (12/102) för entekavir och 20% (18/89) för adefovir dipivoxil.

För patienter med LVDr substitutioner vid baseline var den procentuella andelen patienter med HBV DNA <300 kopior/ml 44 % för entekavir och 20 % för adefovir vid vecka 24 och 50 % för entekavir och 17 % för adefovir vid vecka 48.

Patienter med samtidig hiv/HBV-infektion som samtidigt behandlas med HAART: Studie 038 inkluderade 67 HBeAg positiva patienter och 1 HBeAg negativ patient med samtidig hiv-infektion. Patienterna hade en stabil kontrollerad hiv-infektion (hiv-RNA <400 kopior/ml) med återfall i HBV-viremi på en HAART-regim som innehöll lamivudin. HAART-regimerna innehöll inte emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat. Vid start hade entekavirbehandlade patienter en medianduration av tidigare lamivudinbehandling på 4,8 år och ett medianvärde för antalet CD4-celler på 494 celler/mm³ (endast 5 patienter med CD4 antal <200 celler/mm³). Patienterna fortsatte sin lamivudin-regim och fick tillägg av antingen entekavir 1 mg en gång dagligen (n = 51) eller placebo (n = 17) under 24 veckor följt av ytterligare 24 veckor när alla fick entekavir. Vid 24 veckor var minskningen i virusmängd signifikant större med entekavir (-3,65 jämfört med en ökning av 0,11 log₁₀ kopior/ml). För patienter som ursprungligen fick entekavirbehandling, var minskningen i HBV-DNA vid 48 veckor -4,20 log₁₀ kopior/ml, ALAT-normalisering hade skett hos 37% av patienter med förhöjda ALAT vid baseline och ingen av patienterna uppnådde HBeAg serokonversion.

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

Levertransplanterade patienter: säkerhet och effekt av entekavir 1 mg en gång dagligen bedömdes i en enarmad studie på 65 patienter som genomgick levertransplantation för komplikationer av kronisk HBV-infektion, och som hade HBV-DNA <172 IU/ml (cirka 1 000 kopior/ml) vid transplantationstillfället. Studiepopulationen bestod av 82 % män, 39 % kaukasier och 37 % asiater, med en medelålder på 49 år. 89 % av patienterna hade HBeAg-negativ sjukdom vid transplantationstillfället. Av de 61 patienter som kunde utvärderas för effektivitet (behandlades med entekavir i minst 1 månad), mottog 60 patienter även hepatit B-immunoglobulin (HBIg) som en del av den profylaktiska behandlingsregimen efter transplantationen. Av dessa 60 patienter, mottog 49 HBIgbehandling i mer än 6 månader. Vid vecka 72 efter transplantationen, hade ingen av de 55 studerade patienterna drabbats av virologiskt återfall av HBV [definierat som HBV-DNA ≥ 50 IU/ml (cirka 300 kopior/ml)] och inget virologiskt återfall rapporterades vid tid för censur hos de övriga 6 patienterna. Samtliga 61 patienter hade HBsAg-förlust efter transplantationen och 2 av dessa blev senare HBsAg-positiva trots upprätthållande av odetekterbara nivåer av HBV-DNA (<6 IU/ml). I studien var frekvenser och typer av biverkningar i enlighet med vad som förväntas av patienter som har genomgått en levertransplantation och den kända säkerhetsprofilen av entekavir.

Pediatrisk population: Studie 189 är en studie av effekten och säkerheten med entekavir bland 180 nukleosid-behandlingsnaiva barn och ungdomar från 2 till <18 års ålder med HBeAg-positiv kronisk hepatit B-infektion, kompenserad leversjukdom, och eleverad ALAT. Patienterna randomiserades (2:1) till att få blindad behandling med antingen entekavir 0,015 mg/kg upp till 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen baserades på åldersgrupp (2 till 6 år; >6 till 12 år; och >12 till <18 år). Baslinje-demografier och HBV-sjukdomskaraktistika var jämförbara mellan de 2 behandlingsarmarna och mellan åldersgrupperna. Vid studiestart var medelvärdet på HBV-DNA 8,1 log₁₀ IE/ml och medelvärdet på ALAT var 103 E/l inom studiepopulationen. Resultaten för de primära effektmåtten vid vecka 48 och vecka 96 presenteras i tabellen nedan.

	Entekavir	Placebo*
--	-----------	----------

	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48
n	120	120	60
HBV DNA <50 IE/ml och HBeAg serokonversion ^a	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNA <50 IE/ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
HBeAg serokonversion ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALT normalisering ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNA <50 IE/ml ^a Baselinje-HBV DNA <8 log ₁₀ IE/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Baselinje-HBC DNA ≥ 8 log ₁₀ IE/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^a NC=F (noncompleter=failure)

* Patienter som randomiserats till placebo och som inte har HBe- serokonversion vid vecka 48 flyttades över till oblandat entekavir i andra året av studien; därför är randomiserade jämförelsedata endast tillgängliga till och med vecka 48.

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

Klinisk resistens hos vuxna: patienter i kliniska prövningar som behandlades initialt med entekavir 0,5 mg (nukleosidnaiva) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktära) och med PCR HBV DNA mätning under pågående behandling vid eller efter vecka 24 undersöktes för resistens.

I de nukleosidnaiva studierna till och med vecka 240 iaktogs genotypiska data som talar för ETVrsubstitutioner vid rtT184, rtS202, eller rtM250 hos tre patienter som behandlades med entekavir. Två av dessa patienter upplevde virologisk manifestering (se tabell). Dessa substitutioner observerades endast i närvaro av LVDr substitutioner (rtM204V och rtL180M).

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

^a Resultaten avspeglar bruket av en dos entekavir 1 mg för 147 av 149 patienter under År 3 och hos samtliga patienter under År 4 och 5 en kombinationsbehandling med entekavir-lamivudin (därefter långtidsbehandling med entekavir)

under en mediantid på 20 veckor för 130 av 149 patienter under År 3 och under 1 vecka för 1 av 121 patienter under År 4 i en förlängningsstudie.

- ^b Inkluderar patienter med minst en HBV DNA-mätning med PCR under pågående behandling vid eller efter vecka 24 till och med vecka 58 (År 1), efter vecka 58 till och med vecka 102 (År 2), efter vecka 102 till och med vecka 156 (år 3), efter vecka 156 till och med vecka 204 (År 4) eller efter vecka 204 till och med vecka 252 (År 5).
- ^c Patienter har även LVD_r substitutioner.
- ^d $\geq 1 \log_{10}$ ökning över minimivärdet i HBV DNA mätt med PCR, bekräftad med successiva mätningar eller vid slutet av det utvalda tidsintervallet.

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: entekavir absorberas snabbt med maximala plasmakoncentrationer förekommande mellan 0,5 - 1,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten har ej bestämts. Baserat på utsöndring i urinen av oförändrad substans har biotillgängligheten uppskattats till minst 70 %. Det föreligger dosproportionella ökningar i C_{max} - och AUC-värden efter multipla doser varierande från 0,1 - 1 mg. Steady-state uppnås mellan 6 - 10 dagar efter dosering en gång dagligen med cirka 2-faldig ackumulering. C_{max} och C_{min} vid steady-state är 4,2 respektive 0,3 ng/ml vid en dos av 0,5 mg, och 8,2 respektive 0,5 ng/ml vid 1 mg.

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

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

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

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

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

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

Ingångsvärde för kreatininclearance (ml/min)						
	Ei nedsatt > 80	Mild > 50; ≤ 80	Måttlig 30 - 50	Svår 20- <30	Svår hanterad med hemodialys	Svår hanterad med CAPD
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/ml)	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)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(ng·h/ml) (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: exponering för entekavir hos HBV-infekterade, levertransplanterade patienter på en stabil dos av ciklosporin A eller tacrolimus (n = 9) var cirka 2 gånger exponeringen hos friska individer med normal njurfunktion. Förbättrad njurfunktion bidrog till ökningen av exponeringen för entekavir hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

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

Äldre: effekten av ålder på farmakokinetiken av entekavir utvärderades genom att jämföra äldre individer i åldrarna 65 - 83 år (medelålder för kvinnor 69 år, män 74 år) med unga individer i åldrarna 20 - 40 år (medelålder kvinnor 29 år, män 25 år). AUC var 29 % högre hos äldre än hos unga, huvudsakligen beroende på skillnader i njurfunktion och kroppsvikt. Efter justering för skillnader i kreatininclearance och kroppsvikt hade äldre en 12,5% högre AUC än unga. I en populationsfarmakokinetisk analys avseende patienter i åldrarna 16 - 75 år identifierades inte ålder som en faktor som signifikant påverkar farmakokinetiken av entekavir.

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

Pediatrik population: Entekavirs farmakokinetik vid steady-state utvärderades (studie 028) hos 24 nukleosidnaiva HBeAg-positiva pediatrika försökspersoner i åldrarna 2 till <18 år, med kompenserad leversjukdom. Exponeringen för entekavir bland nukleosidnaiva försökspersoner som fick entekavirdoser på 0,015 mg/kg upp till högst 0,5 mg, en gång dagligen, motsvarade exponeringen som uppnåddes hos vuxna som fick doser på 0,5 mg en gång dagligen. C_{max}, AUC₍₀₋₂₄₎ och C_{min} för dessa försökspersoner var respektive 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml och 0,28 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Icke-effekt-nivå (NOEL) för embryotoxicitet eller modertoxicitet hos dräktig råtta och kanin som administrerats entekavir motsvarade exponering ≥ 21 gånger de hos människa. Hos råtta observerades modertoxicitet, embryofetal toxicitet (resorptioner), lägre fetal kroppsvikt, missbildning av svans och kota,

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

0,5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Krospovidon (typ A) (E1202)

Magnesiumstearat

Tablettdragering (Opadry White YS-1-7003):

Titandioxid (E171)

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Polysorbat 80

1 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Krospovidon (typ A) (E1202)

Magnesiumstearat

Tablettdragering (Opadry Pink 13B540014):

Titandioxid (E171)
Hypromellos (E464)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller antingen:

- 30 x 1 filmdragerad tablett; 3 blisterkartor med 10 x 1 filmdragerad tablett var och en i Al-Al perforerade endosblisters eller
- 90 x 1 filmdragerad tablett; 9 blisterkartor med 10 x 1 filmdragerad tablett var och en i Al-Al perforerade endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 34356

1 mg: 34357

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.6.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.1.2021