

27. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Entecavir "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31183

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Entecavir "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

0,5 mg

Hver tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 0,5 mg entecavir.

1 mg

Hver tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 1 mg entecavir.

Hjælpestof med kendt effekt:

Entecavir ”Medical Valley” 0,5 mg filmovertrukne tabletter indeholder 16 mg soja (som soja polysaccharider)

Entecavir ”Medical Valley” 1 mg filmovertrukne tabletter indeholder 32 mg soja (som soja polysaccharider)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

0,5 mg

Hvide til råhvide, trekantede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 8,7×8,40 mm, der er præget med 'J' på den ene side og '110' på den anden side.

1 mg

Lyserøde, trekantede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 11,0×10,60 mm, der er præget med 'J' på den ene side og '111' på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Entecavir "Medical Valley" er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B-virusinfektion (HBV) (se pkt. 5.1) hos voksne med:

* kompenseret leversygdom og tegn på aktiv virusreplikation, vedvarende forhøjet serumalaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv inflammation og/eller fibrose.
* inkompenseret leversygdom (se pkt. 4.4).

Både ved kompenseret og inkompenseret leversygdom er denne indikation baseret på data fra kliniske studier med nukleosid-naive patienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ HBV-infektion. Hvad angår patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, henvises der til pkt. 4.2, 4.4 og 5.1

Entecavir "Medical Valley" er også indiceret til behandling af kronisk HBV-infektion hos nukleosid-naive pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom, som har tegn på aktiv virusreplikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT eller histologisk påvist moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningstagen om iværksættelse af behandling hos pædiatriske patienter henvises der til pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør iværksættes af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B-infektion.

**Dosering**

Kompenseret leversygdom

*Nukleosid-naive patienter*

Den anbefalede dosis til voksne er 0,5 mg en gang daglig, med eller uden mad.

*Lamivudin-refraktære patienter* (dvs. med verificeret viræmi under behandling med lamivudin eller tilstedeværelse af lamivudinresistens-mutationer [LVDr]) (se pkt. 4.4 og 5.1)

Anbefalet dosis til voksne er 1 mg en gang daglig, som skal tages på tom mave (mindst 2 timer før eller efter et måltid) (se pkt. 5.2). Ved tilstedeværelse af LVDr-mutationer bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens med lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir (se pkt. 4.4).

Inkompenseret leversygdom

Den anbefalede dosis til voksne patienter med inkompenseret leversygdom er 1 mg en gang daglig, som skal tages på tom mave (mindst 2 timer før eller efter et måltid) (se pkt. 5.2). Hvad angår patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, henvises der til pkt. 4.2, 4.4 og 5.1

*Behandlingsvarighed*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. Følgende bør tages i betragtning med hensyn til seponering af behandlingen:

* Hos HBeAg-positive voksne patienter bør der gives behandling i mindst 12 måneder efter opnåelse af HBe-serokonvertering (tab af HBeAg og HBV-DNA med påvisning af anti-HBe ved to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering eller indtil virkningstab (se pkt. 4.4).
* Hos HBeAg-negative voksne patienter bør der gives behandling indtil HBs-serokonvertering eller indtil virkningstab. Ved længerevarende behandling i mere end 2 år anbefales jævnlige revurderinger med henblik på at bekræfte, at den valgte behandling fortsat er relevant for patienten.

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

Pædiatrisk population

For passende dosering til den pædiatriske population er entecavir oral opløsning eller Entecavir "Medical Valley" 0,5 mg filmovertrukne tabletter tilgængelig.

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

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

Hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 32,6 kg er den daglige dosis en 0,5 mg-tablet eller 10 ml (0,5 mg) oral opløsning med eller uden mad. Den orale opløsning bør anvendes til patienter med en legemsvægt under 32,6 kg.

*Behandlingsvarighed hos pædiatriske patienter*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. I henhold til gældende retningslinjer for pædiatrisk behandling bør følgende tages i betragtning med hensyn til seponering af behandlingen:

* Hos HBeAg-positive pædiatriske patienter bør der gives behandling i mindst 12 måneder efter opnåelse af ikke-detekterbar HBV-DNA og HBeAg-serokonvertering (tab af HBeAg og påvisning af anti-HBe ved to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering eller indtil virkningstab. Serum-ALAT og HBV-DNA-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).
* Hos HBeAg-negative pædiatriske patienter bør der gives behandling indtil HBs-serokonvertering eller indtil virkningstab.

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

Ældre

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

Køn og race

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn eller race.

Nyreinsufficiens

Clearance af entecavir falder med faldende kreatinin-clearance (se pkt. 5.2). Dosisjustering anbefales hos patienter med kreatinin-clearance < 50 ml/min, inklusive patienter i hæmodialyse eller i vedvarende ambulant peritonealdialyse (CAPD). Det anbefales at reducere den daglige dosis, som angivet i tabellen. I denne forbindelse kan der anvendes en oral opløsning med entecavir. Hvis entecavir ikke findes som oral opløsning, kan dosis justeres ved at øge dosisintervallet, som vist i tabellen. De foreslåede dosisændringer er baseret på ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerheden og virkningen af disse doser er ikke blevet klinisk evalueret. Det virologiske respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

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

\* til doser < 0,5 mg anbefales entecavir som oral opløsning.

\*\* på hæmodialysedage administreres entecavir efter hæmodialysen.

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens.

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Entecavir ”Medical Valley” indeholder soja (som soja polysaccharider). Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyreinsufficiens

Det anbefales at justere dosis hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). De foreslåede dosisændringer er baseret på ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerheden og virkningen af disse doser er ikke blevet klinisk evalueret. Det virologiske respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

Hepatitis-eksacerbationer

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

Der er også rapporteret om akut eksacerbation af hepatitis hos patienter, der havde fået seponeret hepatitis B-behandling (se pkt. 4.2). Eksacerbationer efter behandlingen er sædvanligvis forbundet med stigning i HBV-DNA, og størstedelen synes at være selvbegrænsende. Der er dog indberettet svære eksacerbationer, inklusive død.

Hos entecavir-behandlede nukleosid-naive patienter var den gennemsnitlige tid til eksacerbation efter behandling 23-24 uger, og de fleste tilfælde blev indberettet hos HBeAg-negative patienter (se pkt. 4.8). Leverfunktionen bør monitoreres med jævne mellemrum, herunder klinisk og laboratoriemæssig opfølgning i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandling. Hvor relevant, kan det være nødvendigt at genoptage hepatitis B-behandlingen.

Patienter med inkompenseret leversygdom

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

Laktacidose og svær hepatomegali med steatose

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

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

Resistens og specifikke forsigtighedsregler for lamivudin-refraktære patienter

Mutationer i den HBV-polymerase, der koder for lamivudin-resistens-substitutioner, kan forårsage fremkomst af sekundære substitutioner, inklusive entecavir-associerede resistens-substitutioner (ETVr-substitutioner). Der er set ETVr-substitutioner ved segment rtT184, rtS202 eller rtM250 ved baseline hos en lille procentdel af de lamivudin-refraktære patienter. Patienter med lamivudin-resistent HBV har højere risiko for efterfølgende at udvikle entecavir-resistens end patienter uden lamivudin-resistens. I studier med lamivudin-refraktære patienter var den kumulative sandsynlighed for udvikling af genotypisk entecavir-resistens efter 1, 2, 3, 4 og 5 års behandling henholdsvis 6 %, 15 %, 36 %, 47 % og 51 %. Det virologiske respons skal monitoreres hyppigt i den lamivudin-refraktære population, og der skal udføres relevant resistenstestning. Hos patienter med suboptimalt virologisk respons efter 24 ugers behandling med entecavir bør det overvejes at ændre behandling (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved opstart af behandling hos patienter med dokumenteret lamivudin-resistent HBV i anamnesen bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens med hverken lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

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

Pædiatrisk population

Der blev observeret en lavere virologisk responsrate (HBV-DNA < 50 IE/ml) hos pædiatriske patienter med HBV-DNA ≥ 8,0 log10 IE/ml ved baseline (se pkt. 5.1). Entecavir bør kun anvendes hos sådanne patienter, hvis den potentielle fordel retfærdiggør den potentielle risiko for barnet (f.eks. resistens). Eftersom nogle pædiatriske patienter kan have behov for længerevarende eller endog livsvarig behandling af kronisk aktiv hepatitis B, bør entecavirs indvirkning på fremtidige behandlingsmuligheder tages i betragtning.

Levertransplanterede patienter

Nyrefunktionen skal vurderes omhyggeligt inden og under behandling med entecavir hos levertransplanterede patienter, der får ciclosporin eller tacrolimus (se pkt. 5.2).

Samtidig infektion med hepatitis C eller D

Der er ingen data vedrørende entecavirs virkning hos patienter med samtidig hepatitis C- eller D-virusinfektion.

Patienter med co-infektion med humant immundefektvirus (hiv)/HBV, som ikke samtidig får antiretroviral behandling

Entecavir er ikke blevet evalueret hos patienter med co-infektion med hiv/HBV, som ikke samtidig får effektiv hiv-behandling. Der er set fremkomst af hiv-resistens, når entecavir blev anvendt til behandling af kronisk hepatitis B-infektion hos patienter med hiv-infektion, som ikke fik højaktiv antiretroviral behandling (HAART) (se pkt. 5.1). Behandling med entecavir bør derfor ikke anvendes til hiv/HBV-co-inficerede patienter, som ikke får HAART. Entecavir er ikke blevet undersøgt til behandling af hiv-infektion, og det frarådes at anvende det dertil.

Patienter med co-infektion med hiv/HBV, som samtidig får antiretroviral behandling

Entecavir er blevet undersøgt hos 68 voksne med co-infektion med hiv/HBV, der fik et HAART-regime, der indeholdt lamivudin (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af entecavir hos HBeAg-negative patienter med samtidig hiv-infektion. Der er begrænsede data vedrørende patienter med samtidig hiv-infektion, som har lave CD4-celletal (< 200 celler/mm3).

Generelt

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

Indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

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

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

Entecavir er ikke et substrat for og har ingen inducerende eller hæmmende virkning på cytokrom P450-enzymer (CYP450) (se pkt. 5.2). CYP450-medierede lægemiddelinteraktioner med entecavir er derfor usandsynlige.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Da de potentielle risici for fosterudviklingen ikke er klarlagt, bør kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af entecavir til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Entecavir "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Der er ingen data vedrørende entecavirs virkning på overførsel af HBV fra moderen til det nyfødte spædbarn. Der bør derfor interveneres på relevant vis for at forhindre neonatal erhvervelse af HBV.

Amning

Det er ukendt, om entecavir udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyr har vist, at entecavir udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for nærmere oplysninger). En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Entecavir "Medical Valley".

Fertilitet

Toksikologiske studier hos dyr, der fik entecavir, har ikke vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med patienter med kompenseret leversygdom var de mest almindelige bivirkninger af alle sværhedsgrader, der som minimum havde en mulig sammenhæng med entecavir, hovedpine (9 %), træthed (6 %), svimmelhed (4 %) og kvalme (3 %). Der er også rapporteret om eksacerbation af hepatitis under og efter behandling med entecavir (se pkt. 4.4 og *c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*).

b. Bivirkningstabel

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

De bivirkninger, der som minimum blev vurderet at have en mulig sammenhæng med entecavir, er angivet efter organklasse nedenfor. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Immunsystemet: | Sjælden: | Anafylaktoid reaktion |
| Psykiske forstyrrelser: | Almindelig: | Søvnløshed |
| Nervesystemet: | Almindelig: | Hovedpine, svimmelhed, søvnighed |
| Mave-tarm-kanalen: | Almindelig: | Opkastning, diarré, kvalme, dyspepsi |
| Lever og galdeveje: | Almindelig: | Forhøjede aminotransferaser |
| Hud og subkutane væv: | Ikke almindelig: | Udslæt, alopeci |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: | Almindelig: | Træthed |

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

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

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Afvigelser i laboratorieprøver*

I kliniske studier med nukleosid-naive patienter havde 5 % ALAT-stigninger > 3 gange baseline, og < 1 % havde forhøjet ALAT > 2 gange baseline samt total bilirubin > 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) og > 2 gange baseline. Albuminniveauer < 2,5 g/dl forekom hos < 1 % af patienterne, amylaseniveauer > 3 gange baseline hos 2 %, lipaseniveauer > 3 gange baseline hos 11 % samt trombocytter < 50.000/mm3 hos < 1 %.

I kliniske studier med lamivudin-refraktære patienter havde 4 % af patienterne ALAT-stigninger > 3 gange baseline og < 1 % havde ALAT-stigninger > 2 gange baseline sammen med total bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange baseline. Der sås amylaseniveauer > 3 gange baseline hos 2 % af patienterne, lipaseniveauer > 3 gange baseline hos 18 % og trombocytter < 50.000/mm3 hos < 1 %.

*Eksacerbationer under behandling*

I studier med nukloeosid-naive patienter blev der under behandlingen set ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange baseline hos 2 % af de entecavir-behandlede patienter vs. 4 % af de lamivudin-behandlede patienter. I studier med lamivudin-refraktære patienter blev der under behandlingen set ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange baseline hos 2 % af de entecavir-behandlede patienter vs. 11 % af de lamivudin-behandlede patienter. Blandt de entecavir-behandlede patienter var den gennemsnitlige tid til ALAT-stigninger under behandlingen 4-5 uger. Stigningerne svandt generelt ved fortsat behandling, og de var i de fleste tilfælde forbundet med en reduktion ≥ 2 log10/ml i virusbelastningen, der gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Det anbefales at kontrollere leverfunktionen jævnligt under behandlingen.

*Eksacerbationer efter seponering af behandling*

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

I de kliniske studier blev behandlingen med entecavir seponeret, hvis patienten oplevede et præspecificeret respons. Hvis behandlingen seponeres uden hensyntagen til behandlingsresponset, kan forekomsten af ALAT-stigninger efter seponering være højere.

d. Pædiatrisk population

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

* meget almindelige bivirkninger: neutropeni.

e. Andre særlige populationer

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

Afvigelser i laboratorieprøver: Til og med uge 48 havde ingen af de entecavir-behandlede patienter med inkompenseret leversygdom ALAT-forhøjelser, der både var > 10 gange ULN og > 2 gange baseline, og 1 % af patienterne havde ALAT-forhøjelser > 2 gange baseline samtidig med total bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange baseline. Albumin-niveauer < 2,5 g/dl forekom hos 30 % af patienterne, lipase-niveauer > 3 gange baseline hos 10 % af patienterne og blodplader < 50.000/mm3 hos 20 % af patienterne.

Erfaring med patienter med samtidig hiv-infektion

Hos et begrænset antal patienter med co-infektion med hiv/HBV, der fik HAART-regimer (højaktiv antiretrovial behandling), der omfattede lamivudin, var entecavirs sikkerhedsprofil den samme som hos monoinficerede HBV-patienter (se pkt. 4.4).

Køn/alder

Der sås ingen åbenlyse forskelle i sikkerhedsprofilen for entecavir med hensyn til køn (≈ 25 % kvinder i de kliniske studier) eller alder (≈ 5 % > 65 år).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptasehæmmere. ATC-kode: J 05 AF 10.

Virkningsmekanisme

Entecavir, en guanosinnukleosidanalog med aktivitet mod HBV-polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat-form (TP), som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved at konkurrere med det naturlige substrat deoxyguanosin-TP hæmmer entecavir-TP funktionelt de 3 aktiviteter af den virale polymerase: (1) priming af HBV-polymerase, (2) revers transkription af den negative streng DNA fra det prægenome messenger-RNA og (3) syntese af den positive streng HBV-DNA. Entecavir-TP’s Ki for HBV-DNA-polymerase er 0,0012 μM. Entecavir-TP er en svag hæmmer af cellulær DNA-polymerase α, β og δ med Ki-værdier på 18-40 μM. Dertil kommer, at høj eksponering for entecavir ikke havde relevante bivirkninger på γ-polymerase eller mitokondriel DNA-syntese i HepG2-celler (Ki > 160 μM).

Antiviral aktivitet

Entecavir hæmmer HBV-DNA-syntesen (50 % reduktion, EC50) ved en koncentration på 0,004 μM i humane HepG2-celler transficeret med vildtype-HBV. Gennemsnitlig EC50-værdi for entecavir mod LVDr-HBV (rtL180M og rtM204V) er 0,026 μM (interval: 0,010-0,059 μM). Rekombinante vira, der koder for adefovir-resistente substitutioner ved rtN236T eller rtA181V, forblev fuldt følsomme over for entecavir.

En analyse af entecavirs inhibitoriske aktivitet mod adskillige laboratoriemæssige og kliniske hiv-1-isolater med anvendelse af forskellige celler og analysebetingelser resulterede i EC50-værdier fra 0,026 til > 10 μM. De laveste EC50-værdier blev observeret, når der blev anvendt reducerede niveauer af virus i analysen.

I cellekulturer valgte entecavir en M184I-substitution i mikromolære koncentrationer, hvilket bekræfter inhibitorisk aktivitet ved høje entecavir-koncentrationer. Hiv-varianter, der indeholdt M184V-substitutionen, viste tab af følsomhed for entecavir (se pkt. 4.4).

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

Resistens i cellekulturer

I forhold til vildtype-HBV viste LVDr-vira, der indeholdt rtM204V- og rtL180M-substitutioner inden for den reverse transkriptase, 8 gange mindre følsomhed over for entecavir. Yderligere inkorporation af ETVr-aminosyreforandring rtT184, rtS202 eller rtM250 medfører fald i entecavirfølsomheden i cellekulturer. De substitutioner, der blev set i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I og/eller rtM250I, L eller V), reducerede yderligere entecavirfølsomheden 16 til 741 gange i forhold til vildtype-virus. Lamivudin-resistente stammer indeholdende rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyresubstitution rtA181C førte til 16- til 122-foldige reduktioner i fænotypisk entecavirfølsomhed. ETVr-substitutioner ved position rtT184, rtS202 og rtM250 alene har kun beskeden indvirkning på entecavirfølsomheden og er ikke observeret ved fravær af LVDr-substitutioner i mere end 1.000 sekventerede patientprøver. Resistens medieres af nedsat hæmmerbinding til den ændrede HBV revers transkriptase, og resistent HBV udviser nedsat replikationskapacitet i cellekulturer.

Klinisk erfaring

Påvisningen af gavnlig virkning er baseret på histologisk, virologisk, biokemisk og serologisk respons efter 48 ugers behandling i aktivt kontrollerede kliniske studier med 1.633 voksne med kronisk hepatitis B-infektion, dokumenteret virusreplikation og kompenseret leversygdom. Entecavirs sikkerhed og virkning er også blevet undersøgt i et aktivt kontrolleret klinisk studie med 191 HBV-inficerede patienter med inkompenseret leversygdom og i et klinisk studie med 68 patienter, der var co-inficerede med HBV og hiv.

I studierne med patienter med kompenseret leversygdom var histologisk forbedring defineret som et fald ≥ 2 point i Knodells nekro-inflammatoriske score i forhold til baseline uden forværring i Knodells fibrosescore. Responset hos patienter med en fibrosescore på 4 (cirrose) på Knodells skala ved baseline var sammenligneligt med det overordnede respons på alle effektmål (alle patienter havde kompenseret leversygdom). Høje nekro-inflammatoriske scorer (> 10) på Knodells skala var forbundet med større histologisk forbedring hos nukleosid-naive patienter. Både ALAT-niveauer ≥ 2 gange ULN ved baseline og HBV-DNA ≤ 9,0 log10 kopier/ml ved baseline var forbundet med højere forekomst af virologisk respons (HBV-DNA ved uge 48 < 400 kopier/ml) hos nukleosid-naive, HBeAg-positive patienter. Uanset baseline-karakteristika viste de fleste patienter histologisk og virologisk respons på behandlingen.

Erfaring hos nukleosid-naive patienter med kompenseret leversygdom

Tabellen viser resultaterne efter 48 uger i randomiserede, dobbeltblindede studier med sammenligning af entecavir (ETV) og lamivudin (LVD) hos HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) patienter.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Nukleosid-naiv | | | |
| HBeAg-positiv (studie 022) | | HBeAg-negativ (studie 027) | |
| ETV  0,5 mg en gang daglig | LVD  100 mg en gang daglig | ETV  0,5 mg en gang daglig | LVD  100 mg en gang daglig |
| n | 314a | 314a | 296a | 287a |
| Histologisk forbedringb | 72 %\* | 62 % | 70 %\* | 61 % |
| Forbedring i Ishaks fibrosescore | 39 % | 35 % | 36 % | 38 % |
| Forværring i Ishaks fibrosescore | 8 % | 10 % | 12 % | 15 % |
| n | 354 | 355 | 325 | 313 |
| Fald i virusbelastning (log10 kopier/ml)c | -6,86\* | -5,39 | -5,04\* | -4,53 |
| Ikke-detekterbar HBV DNA (< 300 kopier/ml ved PCR)c | 67 %\* | 36 % | 90 %\* | 72 % |
| ALAT-normalisering (≤ 1 gange ULN) | 68 %\* | 60 % | 78 %\* | 71 % |
| HBeAg-serokonvertering | 21 % | 18 % |  |  |

\* p-værdi vs. lamivudin < 0,05

a patienter med evaluerbar histologi ved baseline (nekro-inflammatorisk score ≥ 2 på Knodells skala ved baseline)

b et primært endepunkt

c Roche Cobas Amplicor PCR-analyse (nedre kvantifikationsgrænse = 300 kopier/ml)

Erfaring hos lamivudin-refraktære patienter med kompenseret leversygdom

I et randomiseret, dobbeltblindt studie med HBeAg-positive, lamivudin-refraktære patienter (026), hvor 85 % af patienterne havde LVDr-mutationer ved baseline, skiftede de patienter, der fik lamivudin ved inklusion i studiet, til entecavir 1 mg en gang daglig uden nogen udvasknings- eller overlapningsperiode (n = 141) eller fortsatte med lamivudin 100 mg en gang daglig (n = 145). Tabellen viser resultaterne efter 48 uger.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lamivudin-refraktær | |
| HBeAg-positiv (studie 026) | |
| ETV 1,0 mg en gang daglig | LVD 100 mg en gang daglig |
| n | 124a | 116a |
| Histologisk forbedringb | 55 %\* | 28 % |
| Forbedring i Ishaks fibrosescore | 34 %\* | 16 % |
| Forværring i Ishaks fibrosescore | 11 % | 26 % |
| n | 141 | 145 |
| Fald i viral load (log10-kopier/ml)c | -5,11\* | -0,48 |
| Ikke-detekterbar HBV DNA (< 300 kopier/ml ved PCR)c | 19 %\* | 1 % |
| ALAT-normalisering (≤ 1 gange ULN) | 61 %\* | 15 % |
| HBeAg-serokonvertering | 8 % | 3 % |

\* p-værdi vs. lamivudin < 0,05

a patienter med evaluerbar histologi ved baseline (nekro-inflammatorisk score ≥ 2 på Knodells skala ved baseline)

b et primært endepunkt.

c Roche Cobas Amplicor PCR-analyse (nedre kvantifikationsgrænse = 300 kopier/ml)

*Resultater efter 48 ugers behandling*

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

*Nukleosid-naive patienter*

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

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

*HBeAg-negative (studie 027)*

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

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

Hos de patienter, som opfyldte de protokoldefinerede responskriterier, blev responset opretholdt gennem den 24-ugers opfølgning efter behandlingen hos 75 % (83/111) af entecavir-respondenterne vs. 73 % (68/93) af lamivudin-respondenterne i studie 022 og hos 46 % (131/286) af entecavir-respondenterne vs. 31 % (79/253) af lamivudin-respondenterne i studie 027. Ved opfølgningen 48 uger efter behandlingen blev der set responstab hos et betragteligt antal HBeAg-negative patienter.

*Resultater fra leverbiopsier*

57 patienter fra de pivotale nukleosid-naive studier (studie 022 med HBeAg-positive patienter og studie 027 med HBeAg-negative patienter), som deltog i et længerevarende *rollover*-studie, blev undersøgt for langsigtede histologiske virkninger på leveren. Den daglige entecavir-dosis var 0,5 mg daglig i de pivotale studier (gennemsnitlig eksponering 85 uger) og 1 mg i *rollover*-studiet (gennemsnitlig eksponering 177 uger), og 51 patienter i *rollover*-studiet fik initialt også lamivudin (gennemsnitlig varighed 29 uger). Af disse patienter opnåede 55/57 (96 %) histologisk forbedring i henhold til førnævnte definition (se ovenfor), og 50/57 (88 %) opnåede et fald ≥ 1 point i Ishaks fibrose-score. Blandt patienterne med Ishaks fibrose-score ≥ 2 ved baseline opnåede 25/43 (58 %) et fald ≥ 2 point. Alle (10/10) patienter med fremskreden fibrose eller cirrose ved baseline (Ishaks fibrose-score på 4, 5 eller 6) oplevede et fald ≥ 1 point (gennemsnitligt fald fra baseline var 1,5 point). På tidspunktet for den langsigtede biopsi havde alle patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml, og 49/57 (86 %) havde serum-ALAT ≤ 1 gange ULN. Alle 57 patienter forblev positive for HBsAg.

*Lamivudin-refraktære patienter*

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

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

Alder/køn

Der sås ingen åbenlyse forskelle entecavirs virkning baseret på køn (≈ 25 % kvinder i de kliniske studier) eller alder (≈ 5 % af patienterne var > 65 år).

Længerevarende opfølgningsforsøg

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

Særlige populationer

*Patienter med inkompenseret leversygdom*

I studie 048 fik 191 patienter med HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ kronisk HBV-infektion og tegn på hepatisk inkompensation, defineret som et CTP-tal på 7 eller højere, 1 mg entecavir en gang daglig eller 10 mg adefovirdipivoxil en gang daglig. Patienterne var enten HBV-behandlingsnaive eller havde fået tidligere behandling (eksklusive tidligere behandling med entecavir, adefovirdipivoxil eller tenofovirdisoproxilfumarat). Patienterne havde et gennemsnitligt CTP-tal på 8,59 ved baseline, og 26 % af patienterne var i CTP-klasse C. Den gennemsnitlige MELD-score (*Model for End Stage Liver Disease*) ved baseline var 16,23. Gennemsnitlig serum-HBV-DNA ved PCR var 7,83 log10 kopier/ml, og gennemsnitlig serum-ALAT var 100 E/l. 54 % af patienterne var HBeAg-positive, og 35 % af patienterne havde LVDr-substitutioner ved baseline. Entecavir var bedre end adefovirdipivoxil, hvad angik det primære endepunkt - gennemsnitlig ændring fra baseline i serum-HBV-DNA ved PCR i uge 24. Resultaterne for udvalgte endepunkter fra studiets uge 24 og 48 er vist i tabellen.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Uge 24 | | Uge 48 | |
|  | ETV  1 mg en gang daglig | Adefovirdipivoxil 10 mg en gang daglig | ETV  1 mg en gang daglig | Adefovirdipivoxil 10 mg en gang daglig |
| n | 100 | 91 | 100 | 91 |
| HBV-DNAa | | | | |
| Andel med ikke-detekterbart niveau (< 300 kopier/ml)b | 49 %\* | 16 % | 57 %\* | 20 % |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline (log10-kopier/ml)c | -4,48\* | -3,40 | -4,66 | -3,90 |
| Stabilt eller forbedret CTP-talb,d | 66 % | 71 % | 61 % | 67 % |
| MELD-score  Gennemsnitlig ændring fra baselinec,e | -2,0 | -0,9 | -2,6 | -1,7 |
| Tab af HBsAgb | 1 % | 0 | 5 % | 0 |
| Normalisering af:f | | | | |
| ALAT (≤ 1 X ULN)b | 46/78 (59 %)\* | 28/71 (39 %) | 49/78 (63 %)\* | 33/71 (46 %) |
| Albumin (≥ 1 X LLN)b | 20/82 (24 %) | 14/69 (20 %) | 32/82 (39 %) | 20/69 (29 %) |
| Bilirubin (≤ 1 X ULN)b | 12/75 (16 %) | 10/65 (15 %) | 15/75 (20 %) | 18/65 (28 %) |
| Protrombintid (≤ 1 X ULN)b | 9/95 (9 %) | 6/82 (7 %) | 8/95 (8 %) | 7/82 (9 %) |

a Roche COBAS Amplicor PCR-analyse (nedre kvantifikationsgrænse = 300 kopier/ml)

b NC=F (noncompleter=failure) [ikke fuldført=svigt], dvs. behandlingsafbrydelse før analyseugen. Årsager såsom død, manglende virkning, bivirkning, noncompliance/manglende opfølgning medregnes som svigt (f.eks. HBV-DNA ≥ 300 kopier/ml)

c NC=M (noncompleters=missing) [ikke fuldført=mangler]

d Defineret som nedgang eller ingen ændring i CTP-tal i forhold til baseline.

e Gennemsnitlig MELD-score ved baseline var 17,1 for ETV og 15,3 for adefovirdipivoxil.

f Nævneren repræsenterer patienter med abnorme værdier ved baseline.

\* p < 0,05

ULN=øvre normalgrænse, LLN=nedre normalgrænse.

Tiden til indtræden af HCC eller død (afhængig af hvad der indtraf først) var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper. Den kumulative dødelighed i løbet af studiet var 23 % (23/102) og 33 % (29/89) hos de patienter, der blev behandlet med henholdsvis entecavir og adefovirdipivoxil, og den kumulative forekomst af HCC var 12 % (12/102) og 20 % (18/89) med henholdsvis entecavir og adefovirdipivoxil.

Hos patienterne med LVDr-substitutioner ved baseline var andelen af patienter med HBV-DNA < 300 kopier/ml 44 % for entecavir og 20 % for adefovir i uge 24 og 50 % for entecavir og 17 % for adefovir i uge 48.

*Patienter med co-infektion med hiv/HBV, som samtidig får HAART*

Studie 038 inkluderede 67 HBeAg-positive patienter og 1 HBeAg-negativ patient med samtidig hiv-infektion. Patienterne havde stabil, kontrolleret hiv (hiv-RNA < 400 kopier/ml) med recidiv af HBV-viræmi på et lamivudin-indeholdende HAART-regime. HAART-regimerne indeholdt ikke emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumarat. Ved baseline havde de entecavir-behandlede patienter fået behandling med lamivudin i gennemsnitligt 4,8 år og havde et gennemsnitligt CD4-tal på 494 celler/mm3 (kun 5 patienter havde CD4-tal < 200 celler/mm3). Patienterne fortsatte deres lamivudin-regime og blev allokeret til tillæg af entecavir 1 mg en gang daglig (n = 51) eller placebo (n = 17) i 24 uger efterfulgt af yderligere 24 uger, hvor alle fik entecavir. Efter 24 uger var faldet i HBV-virusbelastningen signifikant større med entecavir (-3,65 vs. en stigning på 0,11 log10 kopier/ml). Hos de patienter, der oprindelig blev allokeret til entecavir, var faldet i HBV-DNA efter 48 uger -4,20 log10 kopier/ml. Der sås ALAT-normalisering hos 37 % af patienterne med abnorm ALAT ved baseline, og ingen opnåede HBeAg-serokonvertering.

*Patienter med co-infektion med* *hiv/HBV, som ikke samtidig får HAART*

Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-co-inficerede patienter, der ikke samtidig fik effektiv hiv-behandling. Der er rapporteret om reduktioner i hiv-RNA hos hiv/HBV-co-inficerede patienter, der fik entecavir-monoterapi uden HAART. I nogle tilfælde er der set selektion af hiv-variant M184V, hvilket har betydning for valget af HAART-regimer, som patienten kan få i fremtiden. På grund af den potentielle risiko for udvikling af hiv-resistens bør entecavir derfor ikke bruges i disse tilfælde (se pkt. 4.4).

*Levertransplanterede patienter*

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

*Pædiatrisk population*

Studie 189 er et studie vedrørende entecavirs virkning og sikkerhed hos 180 nukleosid-naive børn og unge i alderen 2 til < 18 år med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B-infektion, kompenseret leversygdom og forhøjet ALAT. Patienterne blev randomiseret (2:1) til blindet behandling med entecavir 0,015 mg/kg op til 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen blev stratificeret efter aldersgruppe (2 til 6 år; > 6 til 12 år og > 12 til < 18 år). Ved baseline var demografien og HBV-sygdomskarakteristikaene sammenlignelige mellem de 2 behandlingsarme og på tværs af aldersgrupperne. Ved studiets start var gennemsnitlig HBV-DNA 8,1 log10 IE/ml, og gennemsnitlig ALAT var 103 E/l på tværs af studiepopulationen. Resultaterne for de vigtigste effektendepunkter ved uge 48 og uge 96 er vist i nedenstående tabel.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Entecavir | | Placebo\* |
|  | Uge 48 | Uge 96 | Uge 48 |
| n | 120 | 120 | 60 |
| HBV-DNA < 50 IE/mL og HBeAg-serokonverteringa | 24,2 % | 35,8 % | 3,3 % |
| HBV-DNA < 50 IE/mla | 49,2 % | 64,2 % | 3,3 % |
| HBeAg-serokonverteringa | 24,2 % | 36,7 % | 10,0 % |
| ALAT-normaliseringa | 67,5 % | 81,7 % | 23,3 % |
| HBV-DNA < 50 IE/mla  Baseline-HBV-  DNA < 8 log10 IE/ml  Baseline-HBV-DNA  ≥ 8 log10 IE/ml | 82,6 % (38/46)  28,4 % (21/74) | 82,6 % (38/46)  52,7 % (39/74) | 6,5 % (2/31)  0 % (0/29) |

a NC=F (noncompleter=failure) [ikke fuldført=svigt]

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

Vurdering af resistens hos børn og unge er baseret på data fra nukleosid-naive pædiatriske patienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infektion i to kliniske studier (028 og 189). De to studier tilvejebringer resistensdata fra 183 patienter, der er blevet behandlet og monitoreret i år 1, og 180 patienter, der er blevet behandlet og monitoreret i år 2. Genotypevurdering blev udført hos alle patienter med tilgængelige prøver, som havde virologisk gennembrud til og med uge 96 eller HBV-DNA ≥ 50 IE/ml ved uge 48 eller uge 96. I år 2 blev genotypisk resistens over for ETV detekteret hos 2 patienter (1,1 % kumulativ sandsynlighed for resistens til og med år 2).

**Klinisk resistens hos voksne**

De patienter i de kliniske studier, der initialt blev behandlet med entecavir 0,5 mg (nukleosid-naive) eller 1,0 mg (lamivudin-refraktære), og som havde en PCR-måling af HBV-DNA under behandlingen ved eller efter uge 24, blev monitoreret for resistens.

Til og med uge 240 i studier med nukleosid-naive patienter blev der identificeret genotypisk evidens for ETVr-substitutioner ved rtT184, rtS202 eller rtM250 hos 3 patienter, der blev behandlet med entecavir. Heraf oplevede 2 af patienterne virologisk gennembrud (se tabel). Disse substitutioner sås kun ved tilstedeværelsen af LVDr-substitutioner (rtM204V og rtL180M).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Opståen af genotypisk entecavir-resistens til og med år 5 i studier med nukleosid-naive patienter | | | | | |
|  | År 1 | År 2 | År 3a | År 4a | År 5a |
| Patienter behandlet og monitoreret for resistensb | 663 | 278 | 149 | 121 | 108 |
| **Patienter i specifikt år med** | | | | | |
| * opståen af genotypisk ETVrc | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| * genotypisk ETVrc med virologisk gennembrudd | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| **Kumulativ sandsynlighed for** | | | | | |
| * opståen af genotypisk ETVrc | 0,2 % | 0,5 % | 1,2 % | 1,2 % | 1,2 % |
| * genotypisk ETVrc med virologisk gennembrudd | 0,2 % | 0,2 % | 0,8 % | 0,8 % | 0,8 % |

* + 1. Resultaterne afspejler brug af en dosis på 1 mg entecavir hos 147 ud af 149 patienter i år 3 og hos alle patienter i år 4 og 5 og af kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin (efterfulgt af længerevarende entecavirbehandling) i gennemsnitligt 20 uger hos 130 ud af 149 patienter i år 3 og i 1 uge for 1 ud af 121 patienter i år 4 i et *rollover*-studie.
    2. Inkluderer patienter med mindst en HBV-DNA-måling ved PCR under behandlingen ved eller efter uge 24 til og med uge 58 (År 1), efter uge 58 til og med uge 102 (år 2) eller efter uge 102 til og med uge 156 (år 3), efter uge 156 til og med uge 204 (år 4) eller efter uge 204 til og med uge 252 (år 5).
    3. Patienterne har også LVDr-substitutioner.
    4. Stigning ≥ 1 log10 over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved efterfølgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

Der sås ETVr-substitutioner (foruden LVDr-substitution rtM204V/I ± rtL180M) ved baseline i isolater fra 10/187 (5 %) lamivudin-refraktære patienter, der blev behandlet med entecavir og monitoreret for resistens. Dette indikerer, at tidligere lamivudinbehandling kan selektere disse resistenssubstitutioner, og at de kan forekomme med lav frekvens inden entecavirbehandling. Til og med uge 240 oplevede 3 ud af de 10 patienter virologisk gennembrud (stigning ≥ 1 log10 over nadir). Fremkomsten af entecavirresistens i lamivudinrefraktære studier til og med uge 240 er opsummeret i tabellen.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Genotypisk entecavir-resistens til og med år 5 i studier med lamivudin-refraktære patienter | | | | | |
|  | År 1 | År 2 | År 3a | År 4a | År 5a |
| Patienter behandlet og monitoreret for resistensb | 187 | 146 | 80 | 52 | 33 |
| **Patienter i specifikt år med** | | | | | |
| * opståen af genotypisk ETVrc | 11 | 12 | 16 | 6 | 2 |
| * genotypisk ETVrc med virologisk gennembrudd | 2e | 14e | 13e | 9e | 1e |
| **Kumulativ sandsynlighed for** | | | | | |
| * opståen af genotypisk ETVrc | 6,2 % | 15 % | 36,3 % | 46,6 % | 51,45 % |
| * genotypisk ETVrc med virologisk gennembrudd | 1,1 %e | 10,7 %e | 27 %e | 41,3 %e | 43,6 %e |

a Resultaterne afspejler kombinationsbehandling med entecavir-lamivudin i gennemsnitligt 13 uger (efterfulgt af længerevarende behandling med entecavir) hos 48 ud af 80 patienter i år 3, i gennemsnitligt 38 uger hos 10 ud af 52 patienter i år 4 og i 16 uger hos 1 ud af 33 patienter i år 5 i et *rollover*-studie.

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

c Patienterne har også LVDr-substitutioner.

d Stigning ≥ 1 log10 over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved efterfølgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

e ETVr, der forekommer i et givent år, virologisk gennembrud i det specificerede år.

Blandt de lamivudin-refraktære patienter med baseline-HBV-DNA < 107 log10 kopier/ml opnåede 64 % (9/14) HBV-DNA < 300 kopier/ml i uge 48. Disse 14 patienter havde en lavere forekomst af genotypisk entecavir-resistens (kumulativ sandsynlighed på 18,8 % til og med 5 års opfølgning) end den samlede studiepopulation (se tabel). De lamivudin-refraktære patienter, som opnåede HBV-DNA < 104 log10 kopier/ml ved PCR i uge 24, havde en lavere forekomst af resistens end de patienter, der ikke opnåede dette (kumulativ sandsynlighed over 5 år på henholdsvis 17,6 % [n = 50] versus 60,5 % [n = 135]).

*Integreret analyse af kliniske fase 2- og 3-studier*

I en integreret analyse af entecavir-resistensdata fra 17 kliniske fase 2 og 3-studier, der blev gennemført efter godkendelsen, blev der fundet en ny entecavir-resistens-associeret substitution, rtA181C, hos 5 ud af 1461 forsøgspersoner under behandlingen med entecavir. Denne substitution blev kun fundet ved tilstedeværelse af de lamivudin-resistens-associerede substitutioner rtL180M plus rtM204V.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

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

Fordeling

Det estimerede fordelingsvolumen for entecavir er større end kroppens totale vandindhold. Proteinbindingen til humant serumprotein *in vitro* er ≈ 13 %.

Biotransformation

Entecavir er ikke et substrat for og virker ikke inducerende eller hæmmende på CYP450-enzymsystemet. Efter administration af 14C-entecavir sås ingen oxidative eller acetylerede metabolitter, og der sås mindre mængder af fase II-metabolitterne, glucuronid- og sulfatkonjugaterne.

Elimination

Entecavir elimineres primært via nyrerne, hvor omkring 75 % af dosis ved steady-state kan genfindes som uomdannet lægemiddel i urinen. Nyreclearance er uafhængig af dosis inden for området 360-471 ml/min, hvilket tyder på, at entecavir gennemgår såvel glomerulær filtration som tubulær nettosekretion. Efter opnåelse af det maksimale niveau falder plasmakoncentrationen af entecavir bi-eksponentielt med en terminal halveringstid på ≈ 128-149 timer. Det observerede lægemiddelakkumuleringsindeks er ≈ 2 timer ved dosering én gang dagligt, hvilket tyder på en effektiv akkumuleringshalveringstid på ca. 24 timer

Leverinsufficiens

De farmakokinetiske parametre var ensartet hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens og hos patienter med normal leverfunktion.

Nyreinsufficiens

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

**Kreatinin-clearance ved baseline (ml/min)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Normal**  > 80 | **Mild**  > 50; ≤ 80 | **Moderat**  30-50 | **Svær**  20- < 30 | **Svær behandlet med hæmodialyse** | **Svær behandlet med CAPD** |
| (n = 6) | (n = 6) | (n = 6) | (n = 6) | (n = 6) | (n = 4) |
| Cmax (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·t /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

Entecavir-eksponeringen hos HBV-inficerede levertransplanterede patienter i behandling med en stabil dosis ciclosporin A eller tacrolimus (n = 9) var ≈ 2 gange eksponeringen hos raske frivillige med normal nyrefunktion. Ændret nyrefunktion bidrog til stigningen i eksponeringen for entecavir hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Køn

AUC var 14 % højere hos kvinder end hos mænd på grund af forskelle i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og legemsvægt var der ingen forskel i eksponeringen hos kvindelige og mandlige patienter.

Ældre

Alderens indvirkning på entecavirs farmakokinetik blev vurderet ved at sammenligne ældre patienter i aldersgruppen 65-83 år (gennemsnitsalder for kvinder 69 år, for mænd 74 år) med yngre patienter i aldersgruppen 20-40 år (gennemsnitsalder for kvinder 29 år, for mænd 25 år). AUC var 29 % højere hos ældre end hos yngre patienter, primært på grund af forskelle i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og legemsvægt havde ældre patienter 12,5 % højere AUC end yngre patienter. I den populationsfarmakokinetiske analyse, der dækker patienter i aldersgruppen 16-75 år, havde alderen ingen signifikant indvirkning på entecavirs farmakokinetik.

Race

I den populationsfarmakokinetiske analyse havde race ingen signifikant indvirkning på entecavirs farmakokinetik. Der kan dog kun drages konklusioner for den kaukasiske og asiatiske gruppe, da der var for få patienter i de andre kategorier.

Pædiatrisk population

Entecavirs farmakokinetik ved steady-state blev undersøgt (studie 028) hos 24 nukleosid-naive og HBeAg-positive pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom. Entecavir-eksponeringen hos de nukleosid-naive patienter, som fik entecavirdoser på 0,015 mg/kg og op til en maksimal dosis på 0,5 mg én gang dagligt, var den samme som hos voksne, der fik en dosis på 0,5 mg én gang dagligt. Cmax, AUC(0‑24) og Cmin hos disse patienter var henholdsvis 6,31 ng/ml, 18,33 ng∙t/ml og 0,28 ng/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studier af toksicitet efter gentagne doser hos hunde blev der set reversibel perivaskulær inflammation i centralnervesystemet; nul-effekt-doser svarede til en eksponering, der var 19 og 10 gange højere end eksponeringen hos mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette fund blev ikke observeret i studier med gentagne doser til andre arter, inklusive aber, der fik entecavir dagligt i 1 år ved eksponeringer ≥ 100 gange den humane eksponering.

I reproduktionstoksicitetsstudier, hvor dyr fik entecavir i op til 4 uger, sås ingen tegn på nedsat fertilitet hos han- eller hunrotter ved høje eksponeringer. Der er set testikelforandringer (degeneration af tubuli seminiferi) i studier af toksiciteten efter gentagne doser hos gnavere og hunde ved eksponeringer ≥ 26 gange eksponeringen hos mennesker. Der blev ikke set testikelforandringer i et 1-årigt studie med aber.

Hos drægtige rotter og kaniner, der fik entecavir, svarede nul-effekt-niveauerne for embryotoksicitet og toksicitet hos moderdyret til eksponeringer ≥ 21 gange den humane eksponering. Hos rotter er der set toksicitet hos moderdyret, embryoføtal toksicitet (resorptioner), lavere føtal legemsvægt, hale- og vertebramisdannelser, reduceret ossifikation (vertebrae, sternebrae og phalanges) samt ekstra vertebrae lumbalis og ribben ved høje eksponeringer. Hos kaniner er der set embryoføtal toksicitet (resorptioner), reduceret ossifikation (os hyoideum) samt øget forekomst af 13. ribben ved høje eksponeringer. I et peri-postnatalt studie med rotter blev der ikke set nogen bivirkninger hos afkommet. I et separat studie, hvor entecavir blev administreret til drægtige, diegivende rotter ved 10 mg/kg, blev der både påvist føtal eksponering for entecavir og udskillelse af entecavir i mælken. Hos unge rotter, der fik entecavir fra dag 4 til 80 postnatalt, blev der observeret et moderat reduceret respons på akustisk forskrækkelse i restitutionsperioden (dag 110 til 114 postnatalt), men ikke i doseringsperioden, ved AUC-værdier ≥ 92 gange AUC hos mennesker ved en dosis på 0,5 mg eller den tilsvarende dosis til børn og unge. På grund af eksponeringmarginen anses det for usandsynligt, at disse fund har klinisk betydning.

Der blev ikke set tegn på genotoksicitet i Ames’ mikrobielle mutagenicitetstest, en genmutationstest med pattedyrsceller og en transformationstest med embryoceller fra syriske hamstere. Et mikronukleus-studie og et DNA-reparationsstudie med rotter var ligeledes negative. Entecavir var klastogent over for humane lymfocytkulturer ved koncentrationer, der var betragteligt højere end de kliniske koncentrationer.

I 2-årige karcinogenicitetsstudier med hanmus blev der set stigninger i forekomsten af lungetumorer ved eksponeringer ≥ 4 og ≥ 2 gange eksponeringen hos mennesker ved henholdsvis 0,5 mg og 1 mg. Tumorudviklingen blev forudgået af pneumocytproliferation i lungen, hvilket ikke blev set hos rotter, hunde eller aber. Dette tyder på, at den observerede udvikling af levertumorer hos mus var forbundet med en nøglehændelse, som sandsynligvis var artsspecifik. Øget forekomst af andre tumorer, inklusive hjernegliomer hos han- og hunrotter, leverkarcinomer hos hanmus, benigne vaskulære tumorer hos hunmus samt leveradenomer og karcinomer hos hunrotter blev udelukkende set ved høje livstidseksponeringer. Det var dog ikke muligt at bestemme de præcise nul-effekt-niveauer. Det vides ikke, om fundene er prædiktive for mennesker. Se pkt. 5.1 for kliniske data.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Calciumcarbonat

Stivelse, pregelatineret

Carmellosenatrium

Soja polysaccharider

Citronsyremonohydrat

Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

*0,5 mg*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

Polysorbat 80

*1 mg*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af Alu/Alu, i karton

Pakningsstørrelser: 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

30×1 og 90×1 filmovertrukne tabletter.

Beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen og en tørrekapsel med silicagel, i karton

Pakningsstørrelser: 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 61162

1 mg: 61163

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. oktober 2023