

3. marts 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Entecavir "Pharmathen", filmovertrukne tabletter**

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

30391

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Entecavir "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

0,5 mg

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

1 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 1 mg entecavir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 0,5 mg filmovertrukket tablet indeholder ca. 122 mg lactosemonohydrat.

Hver 1 mg filmovertrukket tablet indeholder 242 mg lactosemonohydrat.

Hver 1 mg tablet indeholder 0,6 mg maltodextrin (der indeholder glucose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

0,5 mg

Hvid til grålighvid, trekantet tablet med "0.5" på den ene side, med en median på 8.4 mm ± 0,2 mm og tykkelsen 3.7 mm ± 0,3 mm.

1 mg

Lyserød, trekantet tablet med "1" mærket på den ene side, med en median på 10,6 mm ± 0,2 mm og tykkelsen 5 mm ± 0.3 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Behandling af kronisk hepatitis B-virus- (HBV) infektion (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).

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

Pædiatrisk population

Behandling af kronisk HBV-infektion hos nukleosid-naive børn og unge med kompenseret leversygdom, som har tegn på aktiv virusreplikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT eller histologisk påvist moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Angående beslutningen om at initiere behandling hos disse

patienter henvises til pkt. 4.2, 4.4 og 5.1.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

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

**Dosering**

**Voksne**

Kompenseret leversygdom

*Nukleosid-naive patienter*

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

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

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

Inkompenseret leversygdom

Den anbefalede dosis til voksne patienter med inkompenseret leversygdom er 1 mg en gang daglig, som skal tages på tom mave (mere end 2 timer før og mere end 2 timer efter et måltid) (se pkt. 5.2).

Ved patienter med lamivudin-refraktær hepatitis B, se pkt. 4.4 og 5.1.

*Behandlingsvarighed*

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

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

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

**Pædiatrisk population**

Til passende dosering af børn og unge findes Entecavir "Pharmathen" 0,5 mg filmovertrukne tabletter, og for doser under 0,5 mg kan en oral opløsning være tilgængelig.

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

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

Pædiatriske patienter med en kropsvægt på mindst 32,6 kg skal have en daglig dosis på en 0,5 mg tablet med eller uden mad. En orale opløsning kan være tilgængelig til patienter med en kropsvægt under 32,6 kg Entecavir "Pharmathen" anbefales ikke til børn, der vejer under 32,6 kg, da passende dosisjustering ikke kan opnås. For disse patienter og for dem, der ikke kan sluge tabletter, kan tilgængeligheden af en entecavir oral opløsning kontrolleres.

Entecavir bør ikke anvendes til børn under 2 år og vejer mindre end 10 kg, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fastslået hos denne population.

*Behandlingsvarighed hos pædiatriske patienter*

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

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

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

**Ældre patienter**

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder. Dosis skal justeres i

overens­stemmelse med patientens nyrefunktion (se doseringsanbefalinger ved nyreinsufficiens samt pkt. 5.2).

**Køn og race**

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn eller race.

**Nyreinsufficiens**

Clearance af entecavir falder med faldende kreatinin-clearance (se pkt. 5.2).

Dosisjustering anbefales hos patienter med kreatinin-clearance < 50 ml/min, inklusive patienter i hæmodialyse eller i vedvarende ambulant peritonealdialyse (CAPD). Det anbefales at reducere daglig dosis af entecavir oral opløsning, som angivet i tabellen. Hvis oral opløsning ikke er tilgængelig, kan dosis alternativt justeres ved at øge dosisintervallet, som vist i tabellen. Hvis passende dosisjustering ikke kan opnås med Entecavir "Pharmathen", kan entecavir oral opløsning kontrolleres for at være tilgængelig. De foreslåede dosisændringer er baserede på en ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerhed og effekt af disse er ikke klinisk evalueret. Virologisk respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinin-clearance****(ml/min)** | **Entecavir "Pharmathen"-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 \*ELLER0,5 mg hver 48. time | 0,5 mg |
| 10 - 29 | 0,15 mg en gang daglig \*ELLER0,5 mg hver 72. time | 0,3 mg en gang daglig \*ELLER0,5 mg hver 48. time |
| < 10Hæmodialyse ellerCAPD\*\* | 0,05 mg en gang daglig \*ELLER0,5 mg hver 5.-7. dag | 0,1 mg en gang daglig\*ELLER0,5 mg hver 72. time |

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

\*\* på hæmodialysedage administreres entecavir efter hæmodialysen.

**Leverinsufficiens**

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens.

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyreinsufficiens

Justering af dosis anbefales til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2). De

foreslåede dosisændringer er baserede på en ekstrapolering af begrænsede data, og sikkerhed og effekt af disse er ikke klinisk evalueret. Virologisk respons bør derfor monitoreres omhyggeligt.

Hepatitis-eksacerbationer

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

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

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

Patienter med inkompenseret leversygdom

Der er set en højere forekomst af alvorlige leverbivirkninger (uanset kausalitet) hos patienter med inkompenseret leversygdom, især hos patienter med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C sygdom, 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 hos denne patientpopulation (se også pkt. 4.8 og 5.1).

Laktacidose og svær hepatomegali med steatose

Der er indberettet tilfælde af laktacidose (uden hypoksæmi), i nogle tilfælde letal, sædvanligvis forbundet med svær hepatomegali og leversteatose, ved brug af nukleosidanaloger. Da entecavir er et nukleosidanalog, kan denne risiko ikke udelukkes.

Behandling med nukleosidanaloger skal seponeres i tilfælde af hurtigt stigende aminotransferaseniveauer, progressiv hepatomegali eller metabolisk acidose/laktacidose af ukendt ætiologi. Benigne fordøjelsessymptomer, f.eks. kvalme, opkastning og mavesmerter, kan være tegn på udvikling af laktacidose. Svære tilfælde, i visse tilfælde med dødelig udgang, har været forbundet med pankreatitis, leversvigt/leversteatosis, nyresvigt og forhøjede niveauer af serum-lactat. Der bør udvises forsigtighed, når nukleosidanaloger ordineres til patienter (særligt overvægtige kvinder) med hepatomegali, hepatitis eller andre kendte risikofaktorer for leversygdom. Disse patienter skal monitoreres tæt.

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

Resistens og specifikke forsigtighedsregler for lamivudin-refraktære patienter

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

Præ-eksisterende lamivudin-resistent HBV er associeret med en øget risiko for efterfølgende entecavir-resistens uanset graden af leversygdom; hos patienter med inkompenseret leversygdom kan virologisk svigt 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 over for enten lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

Pædiatrisk population

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

Levertransplanterede patienter

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

Samtidig infektion med hepatitis C eller D

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

Humant immundefektvirus (hiv)/HBV-inficererede patienter, som ikke samtidig får antiretroviral behandling

Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke samtidig

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

hiv/HBV-inficerede patienter, som samtidig får antiretroviral behandling

Entecavir er blevet undersøgt hos 68 voksne med hiv/HBV-infektion, der modtog HAART-regimen, der indeholdt lamivudin (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data vedrørende effekten af entecavir hos HbeAgnegative patienter med samtidig hiv-infektion. Der er begrænsede data vedrørende patienter med samtidig hiv-infektion, som har lave CD4-tal (< 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.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder ca. 122 mg lactosemonohydrat ved en daglig dosis på 0,5 mg og 242 mg lactosemonohydrat ved en daglig dosis på 1 mg.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Der findes en lactosefri Entecavir "Pharmathen" oral opløsning til disse patienter.

*Maltodextrin:*

Dette lægemiddel indeholder 0,6 mg maltodextrin ved en daglig dosis på 1 mg. Patienter med glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af entecavir hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Entecavir "Pharmathen" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Der er ingen data vedrørende effekt af entecavir på overførsel af HBV fra mor til nyfødt. Der bør derfor interveneres på relevant vis for at forhindre neonatal erhvervelse af HBV.

Amning

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

Fertilitet

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

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

a. Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

b. Liste i tabelform over bivirkninger

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

Bivirkninger, der som minimum vurderedes som muligvis at være forbundet med entecavir, angives efter organklasse nedenfor. Hyppighed defineres 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 enkelt frekvensgruppe 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 associeret 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

*Unormale laboratorieprøver*

I kliniske studier med nukleosid-naive patienter havde 5 % ALATstigninger > 3 gange baseline, og < 1 % havde forhøjet ALAT > 2 gange baseline samt total-bilirubin > 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) og > 2 gange baseline. Albuminniveauer < 2,5 g/dl (25 g/l) forekom hos < 1 % af patienterne, amylaseniveauer > 3 gange baseline hos 2 %, lipaseniveauer > 3 gange baseline hos 11 % samt trombocytter < 50.000/mm3 hos < 1 %.

I kliniske forsøg med lamivudin-refraktære patienter havde 4 % af patienterne ALATstigninger > 3 gange baseline; < 1 % havde ALAT-stigninger > 2 gange baseline sammen med totalbilirubin > 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 patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange baseline hos 2 % af de entecavir-behandlede patienter vs. 4 % af de lamivudin-behandlede patienter. I studier med lamivudin-refraktære patienter sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange baseline hos 2 % af entecavir-behandlede patienter vs. 11 % af lamivudin-behandlede patienter. Blandt entecavir-behandlede patienter var den gennemsnitlige tid til ALAT-stigninger under behandling 4-5 uger. Stigningerne svandt generelt ved fortsat behandling og de var, i de fleste tilfælde, forbundet med en ≥ 2 log10/ml reduktion i viral load, der gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Periodisk monitorering af leverfunktion anbefales under behandling.

*Eksacerbationer efter seponering af behandling*

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

I de kliniske forsøg blev behandling med entecavir seponeret, hvis patienterne oplevede et

præspecificeret respons. Hvis behandling seponeres uafhængigt af behandlingsrespons, kan forekomst af ALAT-stigninger efter seponering være højere.

d. Pædiatrisk population

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

* meget almindelig bivirkning: neutropeni.

e. Andre særlige populationer

*Erfaring med patienter med inkompenseret leversygdom*

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

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

*Erfaring med patienter med samtidig hiv-infektion*

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

*Køn/alder*

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

transkriptase-hæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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) reverstranskription af den negative streng DNA fra det prægenome messenger-RNA og (3) syntese af den positive streng HBV-DNA. Entecavir-TP 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 af entecavir ikke havde relevante bivirkninger på γ-polymerase eller mitochondriel DNA-syntese i HepG2-celler (Ki > 160 µM).

Antiviral aktivitet

Entecavir hæmmer HBV-DNA-syntese (50 % reduktion, EC50) ved en koncentration på 0,004 µM i humane HepG2-celler transficeret med vild-type HBV. Gennemsnitlig EC50-værdi for entecavir mod LVDr HBV (rtL180M og rtM204V) er 0,026 µM (0,010 - 0,059 µM).

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

En analyse af den inhibitoriske aktivitet af entecavir mod adskillige laboratoriemæssige og kliniske hiv-1-isolater, der anvender forskellige celler og analysebetingelser, resulterede i EC50-værdier fra 0,026 til > 10 µM. De laveste EC50-værdier blev observeret, når reducerede niveauer af virus blev anvendt i analysen. I cellekulturer valgte entecavir en M184I-substitution i mikromolære koncentrationer, hvilket beviste inhibitorisk aktivitet ved høje entecavir-koncentrationer. hiv-varianter, der indeholder M184I-substitutionen, viste tab af følsomhed mod entecavir (se pkt. 4.4).

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

Resistens i cellekulturer

I forhold til vild-type HBV, viste LVDr vira indeholdende rtM204V- og rtL180M-substitutioner inden for den reverse transkriptase 8 gange mindre følsomhed over for entecavir. Indlemmelse af yderligere ETVr-aminosyreforandringer rtT184, rtS202 ellerrtM250 medfører fald i entecavirfølsomhed i cellekulturer. Substitutioner observeret i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; og/eller rtM250I, L eller V) reducerede yderligere entecavirfølsomheden 16 til 741 gange i forhold til vild-type virus. Lamivudin-resistente stammer indeholdende rtL180M plus rtM204V i kombination med aminosyresubstitution rtA181C førte til 16 til 122 gange reduktion i entecavir fænotypisk følsomhed. ETVr-substitutioner ved aminosyrerest rtT184, rtS202 og rtM250 alene har kun beskeden effekt på entecavirfølsomheden og er i mere end 1000 sekventerede patientprøver ikke observeret ved fravær af LVDr-substitutioner. Resistens medieres ved nedsat hæmmerbinding til den ændrede HBV-reverstranskriptase, og resistent HBV udviser nedsat replikationskapacitet i cellekulturer.

Klinisk erfaring

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

I forsøg med patienter med kompenseret leversygdom defineredes histologisk forbedring som et ≥ 2-point fald i Knodell nekro-inflammatorisk score fra baseline uden forværring i Knodell fibrosescoren. Respons hos patienter med en Knodell fibrose-score på 4 (cirrose) ved *baseline* var sammenlignelig med det overordnede respons på alle effektmæssige resultatmål (alle patienter havde kompenseret leversygdom). Høje baseline Knodell nekroinflammatoriske scorer (> 10) var forbundet med større histologisk forbedring hos patienter, der ikke tidligere havde været i nukleosidbehandling.

Såvel baseline ALAT-niveauer ≥ 2 gange ULN som baseline HBV-DNA ≤ 9,0 log10 kopier/ml var forbundet med højere forekomst af virologisk respons (Uge 48 HBV-DNA < 400 kopier/ml) hos nukleosid-naive, HBeAg-positive patienter. Uafhængigt af baseline-karakteristika viste de fleste patienter histologisk og virologisk respons på behandling.

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | Ingen tidligere nukleosid-behandling |
| HBeAg-positiv(studie 022) | HBeAg-negativ(studie 027) |
| ETV0,5 mgen gangdaglig | LVD100 mgen gangdaglig | ETV0,5 mgen gangdaglig | LVD100 mgen gangdaglig |
| n | 314a | 314a | 296a | 287a |
| Histologisk forbedringb | 72 %\* | 62 % | 70 %\* | 61 % |
| Forbedring i Ishak fibrose-score | 39 % | 35 % | 36 % | 38 % |
| Forværring i Ishak fibrose-score | 8 % | 10 % | 12 % | 15 % |
| n | 354 | 355 | 325 | 313 |
| Fald i viral load (log10 kopier/ml)c | - 6.86\* | -5.39 | -5.04\* | -4.53 |
| HBV-DNA kan ikke påvises(< 300 kopier/ml ved PCR)c | 67 %\* | 36 % | 90 %\* | 72 % |
| ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN)  | 68 %\* | 60 % | 78 %\* | 71 % |
|  |  |  |  |  |
| HBeAg-serokonvertering | 21 % | 18 % |  |  |

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05

a patienter med evaluérbar histologi ved baseline (baseline Knodell-nekroinflammatorisk score ≥ 2)

b et primært endepunkt

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

*Erfaring hos lamivudin-refraktære patienter med kompenseret leversygdom*

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

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

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05

a patienter med evaluérbar histologi ved baseline (baseline Knodell-nekroinflammatorisk score ≥ 2)

b et primært endepunkt

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

*Resultater efter 48 ugers behandling*

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

*Patienter der ikke tidligere har været i nukleosidbehandling*

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

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

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

For 26 entecavir-behandlede og 28 lamivudin-behandlede patienter som fortsatte behandling ud over de 52 uger (i gennemsnit 96 uger), havde 96 % af de entecavir-behandlede og 64 % af de lamivudinbehandlede 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 lamivudinbehandlede patienter ved behandlingens afslutning.

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

Resultater fra leverbiopsi: 57 patienter fra pivotale nukleosid-naive studier 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som deltog i et længerevarende rollover-forsøg, blev undersøgt for længerevarende påvirkning af leverhistologi. Dosis af entecavir var 0,5 mg daglig i de pivotale forsøg (gennemsnitlig eksponering 85 uger) og 1 mg daglig i rollover-forsøget (gennemsnitlig eksponering 177 uger), og 51 patienter i rollover-forsøget fik initialt også lamivudin (gennemsnitlig varighed 29 uger). Af disse patienter opnåede 55/57 (96 %) histologisk forbedring som tidligere defineret (se ovenstående), og 50/57 (88 %) opnåede ≥ 1 point fald i Ishak fibrose-score. Blandt patienter med baseline Ishak fibrose-score ≥ 2, havde 25/43 (58 %) ≥ 2 point fald. Alle (10/10) patienter med fremskreden fibrose eller cirrose ved baseline (Ishak fibrose-score på 4, 5 eller 6) havde ≥ 1 point fald

(gennemsnitligt fald fra baseline var 1,5 point). På tidspunktet for langtidsbiopsien havde alle patienter HBV-DNA < 300 kopier/ml, og 49/57 (86 %) havde serum ALAT ≤ 1 gange ULN. Alle 57 patienter forblev positive for HBsAg.

*Lamivudin-refraktære patienter*

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

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

*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.

*Alder/køn*

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

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 ikke blevet behandlet for HBV tidligere, eller også var de tidligere behandlet (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 score for Model for End Stage Liver Disease (MELD) 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 superior til adefovirdipivoxil mht. det primære endepunkt - gennemsnitlig ændring fra baseline i serum-HBV-DNA ved PCR i uge 24. Resultaterne for udvalgte endepunkter fra studiets uge 24 og 48 er vist i tabellen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Uge 24 | Uge 48 |
|  | ETV1 mgen gang daglig | Adefovir-dipivoxil10 mgen gang daglig | ETV1 mgen gang daglig | Adefovir-dipivoxil10 mgen gang daglig |
| n | 100 | 91 | 100 | 91 |
| HBV DNAa |
| 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 scoreGennemsnitlig ændring fra baselinec,e | -2,0 | -0,9 | -2,6 | -1,7 |
| Tab af HBsAg b | 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-assay (LLOQ = 300 kopier/ml).

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

c NC=M (noncompleters=svigt)

d Defineres som nedgang eller ingen ændring fra baseline i CTP-tal.

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

f Nævner for patienter med abnorme værdier ved baseline.

\* p<0,05

ULN=øvre normalgrænse, LLN=nedre normalgrænse.

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

uge 48.

*hiv/HBV-inficerede patienter, som samtidig får HAART-behandling*

Studie 038 inkluderede 67 HBeAg-positive patienter og 1 HBeAg-negativ patient med samtidig hiv-infektion. Patienterne havde stabil, kontrolleret hiv (hiv RNA < 400 kopier/ml) med recidiv af HBV-viræmi i et lamivudinindeholdende HAART-regime. HAART-regimet indeholdt ikke emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumerat. De entecavir-behandlede patienter havde ved baseline tidligere været behandlet med lamivudin i gennemsnitligt 4,8 år og havde et gennemsnitligt CD4-tal på 494 celler/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. Ved 24 uger var fald i HBV viral load signifikant større med entecavir (-3,65 vs. en stigning på 0,11 log10 kopier/ml). For patienter, der oprindelig blev allokeret til entecavir, var fald i HBV-DNA ved 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.

*hiv/HBV-inficerede patienter, som ikke samtidig får HAART-behandling*

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

*Levertransplanterede patienter*

Sikkerheden og virkningen af entecavir 1 mg en gang daglig blev vurderet i et enkelt-arm-studie med 65 patienter, som gennemgik en levertransplantation på grund af komplikationer ved kronisk HBV-infektion, og som havde HBV-DNA < 172 IE/ml (ca. 1.000 kopier/ml) på tidspunktet for transplantationen. Studiepopulationen bestod af 82 % mænd, 39 % var kaukasere og 37 % 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 individer 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 undersøgelsestidspunktet. Alle 61 patienter var HBsAg-negative efter transplantationen, og 2 af patienterne blev senere HBsAg-positive på trods af ikke-detekterbart HBV-DNA (<6 IE/ml). Hyppigheden og typen af bivirkninger i dette studie var sammenlignelige med de bivirkninger, der forventes hos patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og i overensstemmelse med entecavirs kendte sikkerhedsprofil.

*Pædiatrisk population*

Studie 189 er et studie vedrørende entecavirs virkning og sikkerhed hos 180 nukleosid-naive børn og unge i alderen 2 til < 18 år med HBeAg-positiv kronisk hepatitis B-infektion, kompenseret leversygdom og forhøjet ALAT. Patienterne blev randomiseret

(2:1) til blindet behandling med entecavir 0,015 mg/kg op til 0,5 mg/dag (N = 120) eller placebo (N = 60). Randomiseringen blev stratificeret efter aldersgruppe (2 til 6 år; > 6 til 12 år og > 12 til < 18 år). Demografien ved baseline og HBV-sygdomskarakteristika var sammenlignelige mellem de 2 behandlingsarme og på tværs af aldersgrupper. 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 endepunkter 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 ogHBeAg-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 | 82,6 % (38/46) | 82,6 % (38/46) | 6,5 % (2/31) |
| Baseline HBV-DNA≥ 8 log10 IE/ml | 28,4 % (21/74) | 52,7 % (39/74) | 0 % (0/29) |

a NC=F (noncompleter=svigt)

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

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

Klinisk resistens hos voksne

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

|  |
| --- |
| Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5 i forsøg med nukleosid-naivepatienter |
|  | År 1 | År 2 | År 3a | År 4a | År 5a |
| Patienter behandlet og monitoreret forresistensb | 663 | 278 | 149 | 121 | 108 |
| **Patienter i specifikt år med:** |  |  |  |  |  |
| - opståen af genotype-ETVrc  | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| - genotype-ETVrc med virologisk svigt d | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| **Kumulativ sandsynlighed for:** |  |  |  |  |  |
| - opståen af genotype-ETVrc | 0,2 % | 0,5 % | 1,2 % | 1,2 % | 1,2 % |
| - genotype-ETVrc med virologisk svigt d | 0,2 % | 0,2 % | 0,8 % | 0,8 % | 0,8 % |

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

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 skal også have LVDr-substitutioner.

d ≥ 1 log10 stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

Der sås ETVr-substitutioner (foruden LVDr-substitutioner rtM204V/I ± rtL180M) ved baseline i isolater fra 10/187 (5 %) lamivudinrefraktære patienter, der blev behandlet med entecavir og monitoreret for resistens. Dette indikerer at tidligere lamivudinbehandling kan elektere disse resistenssubstitutioner, og at de kan eksistere i mindre grad inden entecavirbehandling. Til og med uge 240 oplevede 3 ud af de 10 patienter virologisk svigt (≥ 1 log10 stigning over nadir). Opståen af entecavirresistens i lamivudinrefraktære studier til og med uge 240 opsummeres i tabellen.

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

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

d ≥ 1 log10 stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

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

Blandt 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 genotype entecavir-resistens (kumulativ sandsynlighed på 18,8 % i 5 års opfølgningsperiode) end den samlede forsøgspopulation (se tabel). Ligeledes havde lamivudin-refraktære patienter, som opnåede HBVDNA < 104 log10 kopier/ml ved PCR i uge 24, en lavere forekomst af resistens end de patienter, der ikke opnåede denne HBV-DNA (kumulativ sandsynlighed over 5 år på henholdsvis 17,6 % [n=50] versus 60,5 % [n=135]).

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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 en gang daglig dosering med ≈ 2 gange akkumulering. Cmax og Cmin ved steady-state er henholdsvis 4,2 og 0,3 ng/ml for en dosis på 0.5 mg, og henholdsvis 8,2 og 0,5 ng/ml for 1 mg. Tabletterne og den orale opløsning var bioækvivalente hos raske frivillige, og de to former kan derfor erstatte hinanden.

Administration af 0.5 mg entecavir med et fedtrigt standardmåltid (945 kcal, 54,6 g fedt) eller et let måltid (379 kcal, 8,2 g fedt) forårsagede en minimal forsinkelse i absorption (1 - 1,5 time efter fødeindtagelse vs. 0,75 time fastende), et fald i 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 patienter, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, men kan påvirke effekten hos lamivudin-refraktære patienter (se pkt. 4.2).

Distribution

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

Biotransformation

Entecavir er ikke et substrat af 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 sulfatkonjugater.

Eliminering

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

Leverinsufficiens

Farmakokinetiske parametre hos patienter med moderat eller svær leverinsufficiens

svarede til dem hos patienter med normal leverfunktion.

Nyreinsufficiens

Entecavir-clearance falder med faldende kreatinin-clearance. En 4 timers

hæmodialyseperiode fjernede ≈ 13 % af dosis, og 0,3 % blev fjernet ved CAPD. Tabellen viser entecavirs farmakokinetik efter enkelt 1 mg dosis (til patienter uden kronisk hepatitis B-infektion):

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

Efter levertransplantation

Entecavir eksponering hos HBV-inficerede levertransplanterede patienter i behandling med 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 af entecavir hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Køn

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

Ældre patienter

Effekt af alder på entecavirs farmakokinetik er vurderet ved at sammenligne ældre

patienter i aldersgruppen 65-83 år (gennemsnitsalder for kvinder 69 år, for mænd 74 år) med yngre patienter i aldersgruppen 20-40 år (gennemsnitsalder for kvinder 29 år, for mænd 25 år). AUC var 29 % højere hos ældre end hos yngre patienter, primært på grund af forskelle i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og kropsvægt havde ældre patienter 12,5 % højere AUC end yngre patienter. Den populations-farmakokinetiske analyse, der dækker patienter aldersgruppen 16-75 år, kunne ikke påvise, at alder i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik.

Race

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

Pædiatrisk population

Entecavirs farmakokinetik ved steady state blev undersøgt (studie 028) hos 24 nukleosid-naive forsøgspersoner HBeAG-positive pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom. Entecavir-eksponeringen hos nukleosid-naive forsøgspersoner, som fik entecavirdoser på 0,015 mg/kg og op til en maksimal dosis på 0.5 mg en gang dagligt var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik en dosis på 0.5 mg en gang dagligt. Cmax, AUC (0-24) og Cmin for disse forsøgspersoner var henholdsvis 6,32 ng/ml, 18,33 ng·h/ml og 0,28 ng/ml.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

Hos drægtige rotter og kaniner, der fik entecavir, svarede nul-effektniveauer for embryotoksicitet og toksicitet hos moderdyret til doser ≥ 21 gange humandosis. Der er hos rotter observeret tokcicitet hos moderdyret, embryo-føtal toksicitet (resorptioner), lavere føtal kropsvægt, hale- og vertebrale misdannelser, reduceret ossifikation (vertebra, sternebra og falanger) samt ekstra vertebrae lumbalis og ribben ved store doser. Der er hos kaniner observeret embryo-føtal toksicitet (resorptioner), reduceret ossifikation (hyoid) samt øget forekomst af 13. ribben ved store doser. I et peri-postnatalt studie med rotter sås ingen bivirkninger hos afkommet. I et separat studie, hvor entecavir blev administreret til drægtige, diegivende rotter med 10 mg/kg, påvistes både føtal optagelse af entecavir og udskillelse af entecavir i mælken. Hos unge rotter, der fik entecavir fra dag 4 til 80 postnatalt, blev der observeret et reduceret respons for akustisk forskrækkelse i 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 sås ingen tegn på genotoksicitet i Ames mikrobielle mutagenicitetsassay, en genmutations-assay med pattedyrsceller og en transformations-assay med embryoceller fra syrisk hamster. Et mikronukleus-studie og et DNA-reparationsstudie med rotter var ligeledes negative. Entecavir var clastogent over for humane lymfocytkulturer ved koncentrationer, der var betragteligt større end de kliniske.

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon (type A)

Hydroxypropylcellulose (type L)

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

*0,5 mg*

Overtræk (hvidt)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Macrogol 4000

*1 mg*

Overtræk (pink)

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Polydextrose

Talkum

Maltodextrin

Triglycerider, middelkædelængde

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning af beholderen: 30 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

OPA/ALU/PVC-aluminiumfolieblister, i æske

Pakningsstørrelser:
30 tabletter (blister)

30×1 tabletter (blister)

60 tabletter (blister) (kun for 0,5 mg)

90 tabletter (blister)

90×1 tabletter (blister

Hvid HDPE-beholder med PP børnesikret hætte og induktionsforsegling

Pakningsstørrelser: 30 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

153 51 Pallini, Attiki

Grækenland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

44 Kifissias Avenue

151 25 Marousi, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

0,5 mg: 58098

1 mg: 58099

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2022