

18. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Entecavir "Teva", filmovertrukne tabletter**

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

30395

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Entecavir "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Entecavir "Teva" 0,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Entecavir "Teva" 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 1 mg entecavir (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Entecavir "Teva" 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, rund tablet, præget med "05" på den ene side af tabletten og med "E" på den anden side af tabletten. Tabletten har en diameter på ca. 5,96-6,26 mm.

Entecavir "Teva" 1 mg filmovertrukne tabletter

Lys pink til pink, rund tablet med delekærv, præget med "1" på den ene side af tabletten og med "E/E" på den anden side af tabletten. Tabletten har en diameter på ca. 8,42-8,86 mm. Tabletten kan deles i to lige store halvdele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Entecavir "Teva" er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B-virusinfektion (HBV) (se pkt. 5) hos voksne med:

* kompenseret leversygdom og evidens for aktiv viral replikation, vedvarende forhøjet alaninaminotransferase-niveau i serum (ALAT) og tidligere evidens foraktiv inflammation og/eller fibrose.
* dekompenseret leversygdom (se pkt. 4.4).

Indikationen er baseret på data fra kliniske studier i nukleosidnaive patienter med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ HBV-infektion for både kompenseret og dekompenseret leversygdom. Med hensyn til patienter med lamivudinrefraktær hepatitis B, se pkt. 4.2, 4.4, og 5.1.

Entecavir "Teva" er også indiceret til behandling af kronisk HBV-infektion hos nukleosidnaive pædiatriske patienter i alderen 2 år til < 18 år med kompenseret leversygdom, og som har evidens for aktiv viral replikation og vedvarende forhøjet serum-ALAT-niveauer, eller tidligere påvist moderat til alvorlig inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om at starte behandlingen hos pædiatriske patienter, se pkt. 4.2, 4.4, og 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling bør initieres af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis B-infektion.

Dosering

*Kompenseret leversygdom*

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

*Lamivudinrefraktære patienter:* (f.eks. med påvist viræmi under behandling med lamivudin eller med lamivudin-resistensmutationer [LVDr]) (se pkt. 4.4 og 5.1): Den anbefalede dosis til voksne er 1 mg en gang daglig, som skal tages på tom mave (mere end 2 timer før eller mere end 2 timer efter et måltid) (se pkt. 5.2). Anvendelse af en kombination af entecavir plus en anden antiviral agent (som ikke har krydsresistens med hverken lamivudin eller entecavir) bør overvejes frem for entecavir-monoterapi ved tilstedeværelse af LVDr-mutationer (se pkt. 4.4).

*Dekompenseret leversygdom*

Den anbefalede dosis til voksne patienter med dekompenseret 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). For patienter med lamivudinrefraktær hepatitis B, se pkt. 4.4 og 5.1.

*Behandlingsvarighed*

Den optimale behandlingsvarighed er ukendt. Seponering af behandling bør overvejes i følgende tilfælde:

* Hos HBeAg-positive voksne patienter bør behandlingen administreres indtil mindst 12 måneder efter opnåelse af HBe-serokonventering (HBeAg-tab og HBV-dna-tab ved anti-HBe-detektion i to serumprøver i træk med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering, eller til at der er tab af virkning (se pkt. 4.4).
* Hos HBeAg-negative voksne patienter bør behandlingen administreres mindst indtil HBs-serokonvertering, eller til der er evidens for tab af virkning. Ved forlænget behandling på mindst 2 år et det anbefalet at revurdere regelmæssigt for at bekræfte, at fortsættelse af udvalgt behandling forbliver passende for patienten.

Indstilling af behandling er ikke anbefalet hos patienter med dekompenseret leversygdom eller cirrose.

*Pædiatrisk population*

Entecavir "Teva" 0,5 mg filmovertrukne tabletter er tilgængelige for passende dosering til den pædiatriske population. For dosering 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 historiske oplysninger ved baseline. Fordelene ved længerevarende virologisk suppression ved vedvarende behandling må opvejes imod risikoen ved længerevarende behandling, herunder fremkomsten 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 oral opløsning kan være tilgængelig til patienter med en kropsvægt på under 32,6 kg.

*Behandlingsvarighed hos pædiatriske patienter*

Den optimale behandlingsvarighed kendes ikke. I henhold til gældende retningslinjer for pædiatrisk behandling bør seponering af behandling 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 serumprøver i træk med mindst 3-6 måneders mellemrum) eller indtil HBs-serokonvertering eller indtil tab af virkning. Serum-ALAT og HBV-dna-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).
* Hos HBeAg-negative pædiatriske patienter bør behandlingen administreres indtil HBs-serokonvertering, eller indtil tab af virkning.

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 og pkt. 5.2).

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

*Nyreinsufficiens*: Clearance af entecavir falder med faldende kreatininclearance (se pkt. 5.2). Dosisjustering anbefales hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inklusive patienter i hæmodialyse eller i vedvarende ambulant peritonealdialyse (CAPD). Reduktion af den daglige dosis entecavir oral opløsning anbefales jf. nedenstående tabel. Som alternativ, hvis oral opløsning ikke er tilgængelig, kan dosis justeres ved at øge dosisintervallet, også jf. nedenstående tabel. 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance**  **(ml/min)** | **Entecavir-dosis\*** | |
| **Nukleosidnaive patienter** | **Lamivudinrefraktære patienter eller patienter med dekompenseret 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 |

\* ved doser < 0,5 mg 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 patienter i behandling med entecavir gik der en median periode på 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 dekompensation. Patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose kan have højere risiko for hepatisk dekompensation 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 patienter i behandling med entecavir, der ikke tidligere har været behandlet med nukleosid, var den mediane tid til eksacerbation efter behandling 23-24 uger, og de fleste tilfælde blev indberettet blandt HBeAg-negative patienter (se pkt. 4.8). Leverfunktionen skal monitoreres løbende med faste intervaller med såvel klinisk som laboratoriemæssig opfølgning i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandling. Hvis det er relevant, kan genoptagelse af hepatitis B-behandling være berettiget.

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

*Laktacidose og svær hepatomegali med steatose*: Ved brug af nukleosidanaloger er der indberettet tilfælde af lactacidose (uden hypoksæmi), i nogle tilfælde letale, sædvanligvis forbundet med svær hepatomegali og leversteatose. 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/lactacidose af ukendt ætiologi. Benigne fordøjelsessymptomer som f.eks. kvalme, opkastning og mavesmerter kan være tegn på udvikling af lactacidose. Alvorlige 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 lactacidose, bør lægen sikre sig, at stigningerne i ALAT er forbundet med forbedringer i andre laboratoriemarkører for kronisk hepatitis B.

*Resistens og specifikke forsigtighedsregler for lamivudinrefraktære patienter:* Mutationer i den HBV-polymerase, der koder for lamivudin-resistenssubstitutioner, kan forårsage sekundære substitutioner, inklusive entecavir-associerede resistenssubstitutioner (ETVr). Der er observeret ETVr-substitutioner hos en lille procentdel af de lamivudinrefraktære patienter ved residue 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 lamivudinrefraktære. I studier med lamivudinrefraktære 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 lamivudinrefraktære population, og der skal udføres relevant resistenstest. Hos patienter med suboptimal virologisk respons efter 24 ugers behandling med entecavir bør justering af behandlingen overvejes (se pkt. 4.5 og 5.1). Ved opstart af behandling hos patienter med dokumenteret lamivudin-resistent HBV i anamnesen bør kombinationsbehandling med entecavir og et andet antiviralt stof (som ikke har krydsresistens over for hverken lamivudin eller entecavir) overvejes frem for monoterapi med entecavir.

Præ-eksisterende lamivudin-resistent HBV er associeret med en øget risiko for efterfølgende entecavir-resistens uanset graden af leversygdom; hos patienter med dekompenseret leversygdom kan virologisk svigt være associeret med alvorlige kliniske komplikationer af den underliggende leversygdom. Hos patienter med både dekompenseret 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 undersøges 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 effekten af entecavir hos patienter, der samtidigt er inficerede med hepatitis C- eller D-virus.

*Humant immundefekt virus (hiv)/HBV-co-inficererede patienter, som ikke samtidig får antiretroviral behandling*: Entecavir er ikke blevet evalueret hos hiv/HBV-co-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-co-inficerede patienter, som ikke får HAART. Entecavir er ikke blevet undersøgt til behandling af hiv-infektion og frarådes til dette brug.

*Hiv/HBV-co-inficerede patienter, som samtidig får antiretroviral behandling*: Entecavir er blevet undersøgt hos 68 voksne med hiv/HBV-infektion, der modtog et HAART-regime, der indeholdte lamivudin (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data vedrørende effekten af entecavir hos HBeAg-negative patienter, som samtidig havde hiv-infektion. Der er begrænsede data vedrørende patienter, som også havde hiv-infektion, som havde 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.

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

Eftersom entecavir fortrinsvis elimineres via nyrerne (se pkt. 5.2), kan samtidig administration med lægemidler, 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 nøje 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

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

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 anvendelse af entecavir hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Entecavir "Teva" 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 foretages relevante forholdsregler 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 "Teva".

**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 eller betjene maskiner. Svimmelhed, træthed og søvnighed er hyppige bivirkninger, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

1. *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"*).

1. *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 en median periode på 53 uger), entecavir 1 mg daglig (183 lamivudinrefraktære patienter behandlet i en median periode på 69 uger) og lamivudin.

Bivirkninger, der vurderedes at være det mindst forbundet med behandling 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: Forhøjet transaminase |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig: Udslæt, alopeci |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig: Træthed. |

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

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

1. *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

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

I kliniske studier med lamivudinrefraktære patienter havde 4 % af patienterne ALAT-stigninger > 3 gange baseline; < 1 % havde ALAT-stigninger > 2 gange baseline sammen med total-bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange baseline. Der sås amylaseniveauer > 3 gange baseline hos 2 % af patienterne, lipaseniveauer > 3 gange baseline hos 18 % og trombocytter < 50.000/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 patienter i behandling med entecavir vs. 4 % af de patienter i behandling med lamivudin. I studier med lamivudinrefraktære patienter sås under behandling ALAT-stigninger > 10 gange ULN og > 2 gange baseline hos 2 % af patienter i behandling med entecavir vs. 11 % af patienter i behandling med lamivudin. Blandt patienter i behandling med entecavir var den medianetid 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 nukleosidnaive patienter oplevede 6 % af de patienter i behandling med entecavir og 10 % af de patienter i behandling med lamivudin ALAT-stigninger (> 10 gange ULN og > 2 gange referenceværdien (minimum af baseline eller sidste måling ved afslutning af behandling)) ved opfølgning efter behandling. Blandt nukleosidnaive patienter i behandling med entecavir var den mediane tid til ALAT-stigning 23-24 uger, og 86 % (24/28) af ALAT-stigningerne opstod hos HBeAg-negative patienter. I studier med lamivudinrefraktære patienter, hvor kun et begrænset antal patienter blev fulgt op, udviklede 11 % af de patienter i behandling med entecavir og ingen af de patienter i behandling med lamivudin 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.

1. *Pædiatrisk population*

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

* meget almindelige bivirkninger: neutropeni

1. *Andre særlige populationer*

Erfaring med patienter med dekompenseret leversygdom: Entecavirs sikkerhedsprofil hos patienter med dekompenseret 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 pkt. *b*. *Liste i tabelform over bivirkninger*, blev der observeret en yderligere bivirkning (fald i blodhydrogencarbonat (2 %)) hos patienter i behandling med entecavir 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 leverrelaterede 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 patienterne i behandling med entecavir med dekompenseret 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. Albuminniveauer < 2,5 g/dl forekom hos 30 % af patienterne, lipaseniveauer > 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/HBV-infektion i HAART-regimer (highly active antiretroviral therapy), der omfattede lamivudin, svarede entecavirs sikkerhedsprofil til den hos monoinficerede HBV-patienter (se pkt. 4.4).

Køn/alder: Der observeredes ingen åbenlyse forskelle i sikkerhedsprofil for entecavir med hensyn til køn (≈ 25 % kvinder i 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](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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:Antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transcriptase-hæmmer.

ATC-kode: J 05 AF 10.

Virkningsmekanisme

Entecavir, en guanosin-nukleosidanalog med aktivitet mod HBV-polymerase, phosphoryleres effektivt til den aktive triphosphat-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).

Farmakodynamisk virkning:

**Antiviral aktivitet:** Entecavir hæmmer HBV-dna-syntese (50 % reduktion, EC50) ved en koncentration på 0,004 µM i humane HepG2-celler transficeret med wild-type HBV. Den mediane 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 wild-type HBV, viste LVDr-vira indeholdende rtM204V- og rtL180M-substitutioner i den reverse transkriptase 8 gange mindre følsomhed over for entecavir. Inkorporeringaf yderligere ETVr-aminosyreforandringer rtT184, rtS202 eller rtM250 medfører fald i entecavirfølsomhed i cellekulturer. Substitutioner observeret i kliniske isolater (rtT184A, C, F, G, I, L, M eller S; rtS202 C, G eller I; og/eller rtM250I, L eller V) reducerede yderligere entecavirfølsomheden 16 til 741 gange i forhold til wild-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 inhibitorisk binding til den ændrede HBV-reverstranskriptase, og resistent HBV udviser nedsat replikationskapacitet i cellekulturer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisning af fordelene 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. Sikkerhed og virkning af entecavir blev også undersøgt i et aktivt kontrolleret klinisk studie med 191 HBV-inficerede patienter med dekompenseret leversygdom og i et klinisk studie med 68 patienter, der var inficerede med HBV og hiv samtidigt.

I studier med patienter med kompenseret leversygdom defineredes histologisk forbedring som et ≥ 2-point fald i Knodell nekroinflammatorisk score fra baseline uden forværring i Knodell fibrosescoren. Respons hos patienter med en Knodell fibrosescore på 4 (cirrose) ved baseline var 10 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 nukleosidnaive, 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 studie, der sammenligner entecavir (ETV) med lamivudin (LVD) hos HBeAg-positive (022) og HBeAg-negative (027) patienter.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Nukleosidnaive patienter | | | |
| 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 Ishak fibrose-score | 39 % | 35 % | 36 % | 38 % |
| Forværring i Ishak fibrose-score worsening | 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 time ULN) | 68 %\* | 60 % | 78 %\* | 71 % |
| HBeAg-serokonvertering | 21 % | 18 % |  |  |

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05.

a patienter med evaluerbar histologi ved baseline (baseline Knodell nekroinflammatorisk score ≥ 2).

b et primært endepunkt.

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

*Erfaring hos lamivudinrefraktære patienter med kompenseret leversygdom:*

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lamivudinrefraktær | |
| HBeAg-positiv (studie 026) | |
| ETV 1.0 mg én gang daglig | LVD 100 mg én gang daglig |
| 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 time ULN) | 61 %\* | 15 % |
| HBeAg-erokonvertering | 8 % | 3 % |

\*p-værdi vs. lamivudin < 0,05.

a patienter med evaluerbar 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 b-dna) 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 en median periode 96 uger), havde 81 % af de 243 patienter i behandling med entecavir og 39 % af de 164 patienter i behandling med lamivudin HBV-dna < 300 kopier/ml ved PCR ved behandlingens- afslutning. Imens sås der ALAT-normalisering (≤ 1 gang ULN) hos 79 % af de patienter i behandling med entecavir og 68 % af de patienter i behandling med lamivudin.

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 patienter i behandling med lamivudin (n = 313).

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

For patienter, som opfyldte de protokoldefinerede responskriterier, opretholdtes respons gennem den 24-ugers opfølgning efter behandlingsafslutning 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 nukleosidnaive studier 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som deltog i et længerevarende roll-over-studie, blev undersøgt for længerevarende påvirkning af leverhistologi. Dosis af entecavir var 0,5 mg daglig i de pivotale studier (gennemsnitlig eksponering 85 uger) og 1 mg daglig i roll-over-studier (gennemsnitlig eksponering 177 uger), og 51 patienter i roll-over-studiet fik initialt også lamivudin (median 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 (median 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.

*Lamivudinrefraktære 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 en median periode på 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 observeredes ingen åbenlyse forskelle i effekt af entecavir baseret på køn (≈ 25 % kvinder i de kliniske forsøg) eller alder (≈ 5 % af patienter var > 65 år).

*Længerevarende opfølgningsforsøg*

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

[0,82-1,5]). De rapporterede hændelser for leverrelateret HBV-sygdomsprogression og HCC var sammenlignelige i både ETV- og non-ETV-grupperne. Den hyppigst rapporterede malignitet i både ETV- og non-ETV-grupperne var HCC efterfulgt af gastrointestinale maligniteter.

*Særlige populationer*

*Patienter med dekompenseret leversygdom:* I studie 048 fik 191 patienter med HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ kronisk HBV-infektion og tegn på hepatisk dekompensation, defineret som et CTP-tal på 7 eller højere, 1 mg entecavir én gang daglig eller 10 mg adefovirdipivoxil én 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. Det gennemsnitlige score for Model for End Stage Liver Disease (MELD) ved baseline var 16,23. Gennemsnitlig serum-HBV-dna ved PCR var 7,83 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 med hensyn til det primære endepunkt, som var 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 én gang daglig | Adefovir-dipivoxil 10 mg én gang daglig | ETV  1 mg én gang daglig | Adefovir-dipivoxil 10 mg én 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-score  Gennemsnitlig ændring fra *baseline*c,e | -0,2 | -0,9 | -2,6 | -1,7 |
| HBsAg-tabb | 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 %) |
| Prothrombintid (≤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 (afhængigt 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 ved uge 24 og 50 % for entecavir og 17% for adefovir ved uge 48.

*Patienter inficeret med hiv og HBV samtidig, som samtidig fik HAART-behandling:* Studie 038 inkluderede 67 HBeAg-positive patienter og 1 HBeAg-negativ patient med samtidig hiv-infektion. Patienterne havde stabil, kontrolleret hiv (hiv-rna < 400 kopier/ml) med recidiv af HBV-viræmi i et lamivudin-indeholdende HAART-regime. HAART-regimet indeholdt ikke emtricitabin eller tenofovirdisoproxilfumerat. De entecavir-behandlede patienter havde ved baseline tidligere været behandlet med lamivudin i en median periode pågennemsnitligt 4,8 år og havde et mediangennemsnitligt CD4-celletal på 494 celler/mm3 (kun 5 patienter havde CD4-celletal < 200 celler/mm3). Patienterne fortsatte deres lamivudin-regime og blev allokeret til tillæg af entecavir 1 mg én 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 observeredessås ALAT-normalisering hos 37 % af patienterne med abnorm ALAT ved baseline, og ingen opnåede HBeAg-serokonvertering.

*Patienter inficeret med hiv og HBV samtidig, som ikke samtidig fik 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 én gang daglig blev vurderet i et enkelt-gruppe-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 kaukasiere og 37 % asiatere, og gennemsnitsalderen var 49 år; 89 % af patienterne havde HBeAg-negativ sygdom på transplantationstidspunktet. Af de 61 patienter, hvor virkningen kunne evalueres (behandling med entecavir i mindst 1 måned), fik 60 patienter også hepatitis B-immun­globulin (HBIg) som en del af den forebyggende behandling efter transplantationen. Af disse 60 patienter, fik 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 undersøgelsestidspunktet. Alle 61 patienter var HBsAg-negative efter transplantationen. 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-behandlingsnaive 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). Demografienog HBV-sygdomskarakteristika ved *baseline* var sammenlignelige mellem de 2 behandlings­grupper 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 IU/ml og HBeAg- serokonverteringa | 24,2 % | 35,8 % | 3,3 % |
| HBV-dna < 50 IU/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 IU/mla |  |  |  |
| *Baseline* HBV-dna < 8 log10 IU/ml | 82,6 % (38/46) | 82,6 % (38/46) | 6,5 % (2/31) |
| *Baseline* HBV-dna ≥ 8 log10 IU/ml | 28,4 % (21/74) | 52,7 % (39/74) | 0 % (0/29) |

aNC=F (færdiggøre ikke behandlingen=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-behandlingsnaive pædiatriske patienter med HBeAg-positiv kronisk HBV-infektion i to kliniske studier (028 og 189). De to studier fremsætter resistensdata hos 183 patienter behandlet og monitoreret i år 1, og 180 patienter behandlet og monitoreret 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 studier, der initialt blev behandlet med entecavir 0,5 mg (ikke tidligere behandlet med nukleosidpræparater) eller 1,0 mg (lamivudinrefraktære), og hvor PCR HBV-dna er målt under behandling ved eller efter Uge 24, blev monitoreret for resistens.

I uge 240 blev der hos patienter, som ikke før har været i behandling med nukleosidpræparater, identificeret genotypeevidens for ETVr-substitutioner ved rtT184, rtS202 og/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 studie med nukleosid-behandlingsnaive 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 og med:** |  |  |  |  |  |
| - Opståen af genotype ETVrc | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| - Genotype ETVrc med virologisk svigtd | 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 svigtd | 0,2 % | 0,2 % | 0,8 % | 0,8 % | 0,8 % |

a Resultater afspejler brug af dosis på 1 mg entecavir hos 147 ud af 149 patienter i År 3 og hos alle patienter i År 4 og 5 og i kombinationsbehandling med entecavir og lamivudin (efterfulgt af længerevarende entecavirbehandling) i en median periode på 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 roll-over-studie.

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

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 blev observeret 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 selektere 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, lamivudinrefraktære studier | | | | | |
|  | År 1 | År 2 | År 3a | År 4 a | År 5 a |
| Patienter behandlet og monitoreret for resistensb | 187 | 146 | 80 | 52 | 33 |
| **Patienter i specifikke år med:** |  |  |  |  |  |
| - Opståen genotype ETVrc | 11 | 12 | 16 | 6 | 2 |
| - genotype ETVrc med virologisk svigtd | 2e | 14e | 13e | 9e | 1e |
| **Kumulativ sandsynlighed for:** |  |  |  |  |  |
| - Opståen genotype ETVrc | 6,2 % | 15 % | 36,3 % | 46,6 % | 51,45 % |
| - genotype ETVrc med virologisk svigtd | 1,1 %e | 10,7 % e | 27 % e | 41,3 % e | 43,6 % e |

a Resultater afspejler kombinationsbehandling med entecavir og lamivudin i en median periode på 13 uger (efterfulgt af længerevarende behandling med entecavir) hos 48 ud af 80 patienter i År 3, en median periode på 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 roll-over-studie.

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

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 lamivudinrefraktære 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 lamivudinrefraktære patienter, som opnåede HBV-dna < 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 entecavir-resistensassocieret

substitution rtA181C i 5 ud af 1461 forsøgspersoner under behandlingen med

entecavir. Denne substitution blev kun fundet ved tilstedeværelsen af lamivudin-resistensassocierede substitutioner rtL180M plus rtM204V.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Entecavir absorberes hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås efter 0,5-1,5 time. Den absolutte biotilgængelighed er ikke bestemt. Baseret på urinudskillelsen af uomdannet lægemiddel vurderes biotilgængeligheden at være mindst 70 %. Der er en dosis­proportional stigning i Cmax og AUC-værdier efter gentagne doser på 0,1-1 mg. Steady-state opnås 6-10 dage efter én 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. Tabletten 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 fedtfattigt 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 nukleosidpræparater, men kan påvirke virkningen hos lamivudinrefraktære patienter (se pkt. 4.2).

Fordeling

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 blev ingen oxidative eller acetylerede metabolitter observeret og der blev observeret mindre mængder af fase II-metabolitterne, glucuronid- og sulfatkonjugater.

Elimination

Entecavir elimineres primært via nyrerne, hvor omkring 75 % af dosis ved steady-state kan genfindes som uomdannet lægemiddel i urinen. Renal 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 koncentrationsniveau er nået, falder plasmakoncentrationen af entecavir bi-eksponentielt med en halveringstid på ≈ 128-149 timer. Det observerede lægemiddelakkumuleringsindeks er ≈ 2 timer ved dosering én 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 kreatininclearance. 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):

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Kreatininclearance 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 kreatininclearance og kropsvægt var der ingen forskel i optagelse hos kvindelige og mandlige patienter.

Ældre

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 kreatininclearance og kropsvægt havde ældre patienter 12,5 % højere AUC end yngre patienter. Den populations-farmakokinetiske analyse, der dækker patienter i aldersgruppen 16-75 år, kunne ikke påvise at alder i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik.

Race

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

Pædiatrisk population

Entecavirs farmakokinetik ved steady-stateblev undersøgt (studie 028) hos 24 nukleosid-naive HBeAG-positive pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 til < 18 år med kompenseret leversygdom. Entecavir-eksponeringen hos nukleosidnaive patienter, som fik entecavirdoser på 0,015 mg/kg og op til en maksimal dosis på 0,5 mg en gang daglig var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik en dosis på 0,5 mg en gang daglig. Cmax, AUC (0-24) og Cmin for disse patienter var henholdsvis 6,32 ng/ml, 18,33 ng∙h/ml og 0,28 ng/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske studier med gentagne doser til hunde, blev reversibel perivaskulær inflammation i det centrale nervesystem observeret, hvor doser, som ikke udviste effekt, svarede til 19 og 10 gange den hos mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Disse 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, blev der ikke fundet evidens for nedsat fertilitet hos han- eller hunrotter ved høje doser. I toksikologiske studier med gentagne doser til gnavere og hunde med doser ≥ 26 gange humandosis blev der fundet evidens for testikelforandringer (seminiferøs tubulær degeneration). Der var ikke fundet evidens for testikelforandringer i et 1-årigt studie med aber.

Hos gravide rotter og kaniner, der fik entecavir, svarede dosisniveauet, som ikke udviste effekt, for embryotoksicitet og toksicitet hos moderdyret til doser ≥ 21 gange den humane dosis. Der er hos rotter observeret toksicitet hos moderdyret, embryo-føtal toksicitet (resorptioner), lavere føtal kropsvægt, hale- og vertebrale misdannelser, reduceret ossifikation (vertebra, sternebra og falanger) samt ekstra vertebrae lumbalis og ribben ved store doser. Der er hos kaniner observeret embryo-føtal toksicitet (resorptioner), reduceret ossifikation (hyoid) samt øget forekomst af 13. ribben ved store doser. I et peri-postnatalt studie med rotter blev der ikke observeret nogen bivirkninger hos afkommet. I et separat studie, hvor entecavir blev administreret til gravide, 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 blev ikke observeret evidens på genotoksicitet i Ames mikrobielle mutagenicitets­assay, en genmutations-assay med pattedyrsceller og en transformations-assay med embryoceller fra syriske 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 blev der observeret stigninger i forekomsten af lungetumorer ved doser ≥ 4 og ≥ 2 gange humandosis ved doser på 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 blev udelukkende observeret 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**

**Entecavir "Teva" 0,5 mg filmovertrukne tabletter**

Tabletkerne:

Mannitol (E421)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Majsstivelse, pregelatineret

Crospovidon, type A (E1202)

Magnesiumsterat

Tabletovertræk:

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350 (polyetylenglycol)

Talcum (E553b)

**Entecavir "Teva" 1 mg filmovertrukne tabletter**

Tabletkerne:

Mannitol (E421)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Majsstivelse, pregelatineret

Crospovidon, type A (E1202)

Magnesiumsterat

Tabletovertræk

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350 (polyetylenglycol)

Talcum (E553b)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Aluminium/OPA/PVC – aluminium (enkeltdosis) blisterpakninger:

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC-aluminiumblister i æske, som indeholder 10, 30, 60, eller 90 tabletter.

PVC/PVdC-enkeltdosis-aluminiumsblister i æske, som indeholder 30×1, 60×1 eller 90×1 tabletter.

Aluminium/OPA/PVC-aluminiumsblister i æske, som indeholder 10, 30, 60 eller 90 tabletter.

Aluminium/OPA/PVC-enkeltdosis-aluminiumsblister i æske, som indeholder 30×1, 60×1 eller 90×1 tabletter.

Hvid HDPE-beholder udstyret med et hvidt, børnesikkert låg af polypropylen i æske, som indeholder 30 eller 100 tabletter.

Hvid HDPE-beholder udstyret med et hvidt, børnesikkert låg af polypropylen og 1 gram silicagel-tørmiddel, i æske, som indeholder 30 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 58107

1 mg: 58108

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2023