

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter
Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 1 mg entecavir.

Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 0,5 mg tablet indeholder 26 mg sojapolysakkarider.
Hver 1 mg tablet indeholder 52 mg sojapolysakkarider.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid trekantformet, bikonveks filmovertrukket tablet præget med "J" på den ene side og "110" på den anden.

Størrelse: Længde 8,70 mm ± 0,20 mm, bredde 8,40 mm ± 0,20 mm og tykkelse 3,40 mm ± 0,30 mm.

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter

Lys rød, trekantformet, bikonveks filmovertrukket tablet præget med "J" på den ene side og "111" på den anden.

Størrelse: Længde 11,00 mm ± 0,20 mm, bredde 10,60 mm ± 0,20 mm og tykkelse 4,20 mm ± 0,30 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

For både kompenseret og inkomprimeret 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.

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

4.2 Dosering og administration

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

Entecavir Accord er kun tilgængelig som 0,5 og 1 mg filmovertukne tabletter. For patienter, der ikke kan synke tabletter eller for hvem en dosisreduktion anbefales, fås andre entecavirholdige produkter med mere egnede formuleringer.

Dosering

Kompenseret leversygdom

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

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

Inkompenseret leversygdom

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

Behandlingsvarighed

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

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

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

Pædiatrisk population

Til passende dosering af børn og unge findes Entecavir Accord 0,5 mg filmovertukne tabletter og for doser under 0,5 mg fås en oral opløsning.

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. Der kan fås en oral opløsning til patienter med en kropsvægt under 32,6 kg.

Der er ingen anbefalinger for entecavir til børn under 2 år eller til børn, der vejer mindre end 10 kg.

Behandlingsvarighed hos pædiatriske patienter

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

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

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

Ældre patienter: Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder. Dosis skal justeres i overensstemmelse med patientens nyrefunktion (se dosisanbefalinger 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. 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 Accord-dosis*	
	Nukleosid-naive patienter	Lamivudin-refraktære patienter eller patienter med inkompenaseret leversygdom
≥ 50	0,5 mg én gang dagligt	1 mg én gang dagligt
30 – 49	0,25 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 48. time	0,5 mg én gang dagligt
10 – 29	0,15 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 72. time	0,3 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 48. time
< 10 Hæmodialyse eller CAPD**	0,05 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 5.-7. dag	0,1 mg én gang dagligt* ELLER 0,5 mg hver 72. time

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

**på hæmodialysedage administreres entecavir efter hæmodialysen.

Leverinsufficiens: dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverinsufficiens.

Administration

Entecavir Accord skal tages oralt.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

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

Patienter med inkompenaseret leversygdom: Der er set en højere forekomst af alvorlige leverbivirkninger (uanset kausalitet) hos patienter med inkompenaseret leversygdom, især hos patienter

med Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasse C sygdom, sammenlignet med patienter med kompenseret leverfunktion. Derudover kan patienter med inkomprimeret leversygdom have større risiko for laktacidose og for specifikke renale bivirkninger, såsom hepatorenalt syndrom. Derfor bør kliniske parametre og laboratorieparametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation (se også pkt. 4.8 og 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hjælpestoffer

Sojapolysakkarider: Dette lægemiddel indeholder sojapolysakkarider. Hvis du er allergisk over for soja, må du ikke anvende dette lægemiddel.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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

Graviditet: Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af entecavir hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Entecavir Accord 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 intervenes 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 Accord.

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

a. Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

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 forsøg med nukleosid-naive patienter havde 5 % ALAT-stigninger > 3 gange *baseline*, og $< 1\%$ havde forhøjet ALAT > 2 gange *baseline* samt total-bilirubin > 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) og > 2 gange *baseline*. Albuminniveauer $< 2,5$ g/dl (25 g/l) forekom hos $< 1\%$ af patienterne, amylaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 2%, lipaseniveauer > 3 gange *baseline* hos 11% samt trombocytter $< 50.000/\text{mm}^3$ hos $< 1\%$.

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

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

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

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

d. Pædiatrisk population

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

e. Andre særlige populationer

Erfaring med patienter med inkompenaseret leversygdom: Entecavirs sikkerhedsprofil hos patienter med inkompenaseret leversygdom er blevet undersøgt i et randomiseret, åbent, sammenlignende studie, hvor patienter blev behandlet med entecavir 1 mg/dag (n=102) eller adefovirdipivoxil 10 mg/dag (n=89) (studie 048). I forhold til de bivirkninger, der er anført i punkt b. *Liste i tabelform over bivirkninger*, blev der observeret en yderligere bivirkning [fald i blodhydrogencarbonat (2%)] hos entecavir-behandlede patienter i uge 48. Den kumulative dødelighed i løbet af studiet var 23%

(23/102), og dødsårsagerne var generelt lever-relaterede som forventet i denne population. Den kumulative forekomst af carcinoma hepatocellulare (HCC) i løbet af studiet var 12% (12/102). Alvorlige bivirkninger var generelt lever-relaterede med en kumulativ forekomst i studiet på 69%. Patienter med højt CTP-tal ved *baseline* havde større risiko for at få alvorlige bivirkninger (se pkt 4.4).

Unormale laboratorieprøver: I uge 48 havde ingen af de entecavir-behandlede patienter med inkompenenseret leversygdom ALAT-forhøjelse > 10 gange ULN og > 2 gange *baseline* og 1% af patienterne havde ALAT-forhøjelser > 2 gange *baseline* og samtidig total-bilirubin > 2 gange ULN og > 2 gange *baseline*. Albumin-niveauer < 2,5 g/dl forekom hos 30% af patienterne, lipase-niveauer > 3 gange *baseline* hos 10% af patienterne og blodplader < 50.000/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 sås ingen åbenlyse forskelle i sikkerhedsprofil for entecavir med hensyn til køn (≈ 25% kvinder i kliniske forsøg) eller alder (≈ 5% > 65 år).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk brug, nukleosid og nukleotid revers transkriptase-hæmmere
ATC-kode: J05AF10

Virkningsmekanisme: Entecavir, en guanosinnukleosidanalogue med aktivitet mod HBV-polymerase, fosforyleres effektivt til den aktive trifosfat-form (TP), som har en intracellulær halveringstid på 15 timer. Ved at konkurrere med det naturlige substrat deoxyguanosin-TP, hæmmer entecavir-TP funktionelt de 3 aktiviteter af den virale polymerase: (1) priming af HBV-polymerase, (2) revers-transkription af den negative streng DNA fra det prægenome messenger-RNA og (3) syntese af den positive streng HBV-DNA. Entecavir-TP K_i for HBV-DNA polymerase er 0,0012 μM . Entecavir-TP er en svag hæmmer af cellulær DNA-polymerase α , β og δ med K_i 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 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Antiviral aktivitet: Entecavir hæmmer HBV-DNA-syntese (50% reduktion, EC_{50}) ved en koncentration på 0,004 μM i humane HepG2-celler transficeret med vild-type HBV. Gennemsnitlig EC_{50} -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 EC_{50} -værdier fra

0,026 til $> 10 \mu\text{M}$. De laveste EC_{50} -værdier blev observeret, når reducerede niveauer af virus blev anvendt i analysen. I cellekulturer valgte entecavir en M184I-substitution i mikromolære koncentrationer, hvilket beviste inhibitorisk aktivitet ved høje entecavir-koncentrationer. HIV-varianter, der indeholder M184I-substitutionen, viste tab af følsomhed mod entecavir (se pkt. 4.4).

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

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

Klinisk erfaring: Påvisning af benefit er baseret på 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 inkomprimeret leversygdom og i et klinisk forsøg med 68 patienter, der var co-inficerede med HBV og HIV.

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

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

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

	Ingen tidligere nukleosid-behandling			
	HBeAg-positiv (studie 022)		HBeAg-negativ (studie 027)	
	ETV 0,5 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt	ETV 0,5 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologisk forbedring ^b	72%*	62%	70%*	61%
Forbedring i Ishak fibrose-score	39%	35%	36%	38%
Forværring i Ishak fibrose-score	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Fald i viral load (log ₁₀ kopier/ml) ^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 én gang dagligt uden udvaskning eller overlap (n = 141), eller patienterne fortsatte med lamivudin 100 mg, én gang dagligt (n = 145). Tabellen viser resultater efter 48 uger.

	Lamivudin-refraktær	
	HBeAg-positiv (studie 026)	
	ETV 1,0 mg én gang dagligt	LVD 100 mg én gang dagligt
n	124 ^a	116 ^a
Histologisk forbedring ^b	55%*	28%
Forbedring i Ishak fibrose-score	34%*	16%
Forværring i Ishak fibrose-score	11%	26%
n	141	145
Fald i viral load (log ₁₀ 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 lamivudin-behandlede patienter (n = 313).

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

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

Resultater fra leverbiopsi: 57 patienter fra pivotale nukleosid-naive studier 022 (HBeAg-positive) og 027 (HBeAg-negative), som deltog i et længerevarende rollover-forsøg, blev undersøgt for længerevarende påvirkning af leverhistologi. Dosis af entecavir var 0,5 mg dagligt i de pivotale forsøg (gennemsnitlig eksponering 85 uger) og 1 mg dagligt i rollover-forsøget (gennemsnitlig eksponering 177 uger), og 51 patienter i rollover-forsøget fik initialt også lamivudin (gennemsnitlig varighed 29 uger). Af disse patienter opnåede 55/57 (96%) histologisk forbedring som tidligere defineret (se ovenstående), og 50/57 (88%) opnåede ≥ 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 ALAT-normalisering (≤ 1 gange ULN) ved behandlingens afslutning.

Alder/køn:

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

Længerevarende opfølgningsforsøg

Studie 080 var et randomiseret, åbent fase 4-observationsstudie til vurdering af de langsigtede risici ved behandling med entecavir (ETV, n=6.216) eller anden nukleosid-standardbehandling (syre) af

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

Særlige populationer

Patienter med inkompenaseret leversygdom: I studie 048 fik 191 patienter med HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ kronisk HBV-infektion og tegn på hepatisk inkomensation, defineret som et CTP-tal på 7 eller højere, 1 mg entecavir en gang dagligt eller 10 mg adefovirdipivoxil en gang dagligt. Patienterne var enten ikke blevet behandlet for HBV tidligere, eller også var de tidligere behandlet (eksklusive tidligere behandling med entecavir, adefovirdipivoxil eller tenofoviridisoproxilfumarat). Patienterne havde et gennemsnitligt CTP-tal på 8,59 ved *baseline*, og 26% af patienterne var i CTP-klasse C. Det gennemsnitlige score for *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) ved *baseline* var 16,23. Gennemsnitlig serum-HBV-DNA ved PCR var 7,83 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	
	ETV 1 mg en gang dagligt	Adefovirdipivo xil 10 mg en gang dagligt	ETV 1 mg en gang dagligt	Adefovirdipivo xil 10 mg en gang dagligt
n	100	91	100	91
HBV-DNA ^a				
Ikke-detekterbart niveau (<300 kopier/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (log ₁₀ kopier/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilt eller forbedret CTP-tal ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD-score Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> ^{c,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 lamivudin-indeholdende 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 én gang dagligt (n = 51) eller placebo (n = 17) i 24 uger efterfulgt af yderligere 24 uger, hvor alle fik entecavir. Ved 24 uger var fald i HBV viral load signifikant større med entecavir (-3,65 vs. en stigning på 0,11 log₁₀ kopier/ml). For patienter, der oprindeligt 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 dagligt blev vurderet i et enkelt-arm-studie med 65 patienter, som gennemgik en levertransplantation på grund af komplikationer ved kronisk HBV-infektion, og som havde HBV-DNA < 172 IE/ml (ca. 1.000 kopier/ml) på tidspunktet for transplantationen. Studiepopulationen bestod af 82% mænd, 39% var kaukasere og 37% asiater, og gennemsnitsalderen var 49 år; 89% af patienterne havde HBeAg-negativ sygdom på transplantationstidspunktet. Af de 61 patienter, som var evaluerbare for virkning (fik entecavir i mindst 1 måned), fik de 60 også hepatitis B-immunglobulin (HBIG) som en del af den forebyggende behandling efter transplantationen. Af disse 60 patienter fik de 49 HBIG-behandling i mere end 6 måneder. Ved uge 72 efter transplantationen havde ingen af de 55 observerede individer virologisk tilbagefald af HBV [defineret som HBV-DNA \geq 50 IE/ml (ca. 300 kopier/ml)], og der var ingen rapporterede virologiske tilbagefald hos de resterende 6 patienter på undersøgelsestidspunktet. Alle 61 patienter var HBsAg-negative efter transplantationen, og 2 af patienterne blev senere HBsAg-positive på trods af ikke-detekterbart HBV-DNA (< 6 IE/ml). Hyppigheden og typen af bivirkninger i dette studie var sammenlignelige med de bivirkninger, der forventes hos patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og i overensstemmelse med entecavirs kendte sikkerhedsprofil.

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

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

^aNC=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 genotyporesistens 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 genotyperevidens for ETVr-substitutioner ved rtT184, rtS202 eller rtM250 hos 3 af patienterne, der blev behandlet med entecavir. Heraf oplevede 2 af patienterne virologisk svigt (se tabel). Disse substitutioner sås kun ved tilstedeværelsen af LVDr-substitutioner (rtM204V og rtL180M).

Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5 i forsøg med nukleosid-naive patienter					
	År 1	År 2	År 3 ^a	År 4 ^a	År 5 ^a
Patienter behandlet og monitoreret for resistens ^b	663	278	149	121	108
Patienter i specifikt år med:					
- opståen af genotype-ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotype-ETVr ^c med virologisk svigt ^d	1	0	1	0	0
Kumulativ sandsynlighed for:					
- opståen af genotype-ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotype-ETVr ^c 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 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 $\geq 1 \log_{10}$ stigning over nadir i HBV-DNA ved PCR, bekræftet ved på hinanden følgende målinger eller ved afslutningen af tidsvinduet.

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

Opståen af entecavir genotype-resistens til og med År 5, lamivudin-refraktære forsøg					
	År 1	År 2	År 3 ^a	År 4 ^a	År 5 ^a
Patienter behandlet og monitoreret for resistens ^b	187	146	80	52	33
Patienter i specifikt år med:					
- opståen af genotype-ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotype-ETVr ^c med virologisk svigt ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulativ sandsynlighed for:					
- opståen af genotype-ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotype-ETVr ^c med virologisk svigt ^d	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 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 $\geq 1 \log_{10}$ 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 $< 10^7 \log_{10}$ kopier/ml opnåede 64% (9/14) HBV-DNA < 300 kopier/ml i Uge 48. Disse 14 patienter havde en lavere forekomst af genotype entecavir-resistens (kumulativ sandsynlighed på 18,8% i 5 års opfølgningsperiode) end den samlede forsøgspopulation (se tabel). Ligeledes havde lamivudin-refraktære patienter, som opnåede HBV-DNA $< 10^4 \log_{10}$ kopier/ml ved PCR i Uge 24, en lavere forekomst af resistens end de patienter, der ikke opnåede denne HBV-DNA (kumulativ sandsynlighed over 5 år på henholdsvis 17,6% [n=50] versus 60,5% [n=135]).

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ældre patienter: Effekt af alder på entecavirs farmakokinetik er vurderet ved at sammenligne ældre patienter i aldersgruppen 65 - 83 år (gennemsnitsalder for kvinder 69 år, for mænd 74 år) med yngre patienter i aldersgruppen 20 - 40 år (gennemsnitsalder for kvinder 29 år, for mænd 25 år). AUC var 29% højere hos ældre end hos yngre patienter, primært på grund af forskelle i nyrefunktion og vægt. Efter justering for forskelle i kreatinin-clearance og kropsvægt havde ældre patienter 12,5% højere AUC end yngre patienter. Den populations-farmakokinetiske analyse, der dækker patienter i

aldersgruppen 16 - 75 år, kunne ikke påvise, at alder i signifikant grad påvirkede entecavirs farmakokinetik.

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske studier med gentagne doser til hunde, sås reversibel perivaskulær inflammation i det centrale nervesystem, hvor 0-effekt dosis svarede til 19 og 10 gange den hos mennesker (ved henholdsvis 0,5 og 1 mg). Dette fund blev ikke observeret i studier med gentagne doser til andre arter, inklusiv aber, der fik entecavir dagligt i 1 år i doser ≥ 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 toksicitet hos moderdyret, embryo-føtal toksicitet (resorptioner), lavere føtal kropsvægt, hale- og vertebrale misdannelser, reduceret ossifikation (vertebra, sternebra og falanger) samt ekstra vertebrae lumbalis og ribben ved store doser. Der er hos kaniner observeret embryo-føtal toksicitet (resorptioner), reduceret ossifikation (hyoid) samt øget forekomst af 13. ribben ved store doser. I et peri-postnatalt studie med rotter sås ingen bivirkninger hos afkommet. I et separat studie, hvor entecavir blev administreret til drægtige, diegivende rotter med 10 mg/kg, påvistes både føtal optagelse af entecavir og udskillelse af entecavir i mælken. Hos unge rotter, der fik entecavir fra dag 4 til 80 postnatalt, blev der observeret et reduceret respons for akustisk forskrækkelse i restitutionperioden (dag 110 til 114 postnatalt) men ikke i doseringsperioden, ved AUC-værdier ≥ 92 gange AUC hos mennesker ved en dosis på 0,5 mg eller den tilsvarende dosis til børn og unge. På grund af eksponeringsmarginen anses det for usandsynligt, at disse fund har klinisk betydning.

Der sås ingen tegn på genotoksicitet i Ames mikrobielle mutagenicitetsassay, en genmutations-assay med pattedyrsceller og en transformations-assay med embryoceller fra syrisk hamster. Et mikronukleus-studie og et DNA-reparationsstudie med rotter var ligeledes negative. Entecavir var clastogent over for humane 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, inklusiv hjernegliomer hos han- og hunrotter, levercarcinomer hos hanmus, benigne vaskulærtumorer hos hunmus samt leveradenomer og carcinomer hos hunrotter sås udelukkende ved høje livstidsdoser. Det er dog ikke muligt at bestemme præcise nul-effektniveauer. Det vides ikke, om fundene er prædiktive for mennesker. Se pkt. 5.1 for kliniske data.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne:

Calciumcarbonat
Stivelse, prægeliniseret
Carmellosenatrium
Sojapolysakkarider
Citronsyremonohydrat
Natriumstearyl fumarat

Tabletovertræk:

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Polysorbat 80

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter åbning af beholder skal indholdet anvendes inden for 90 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver æske indeholder enten:

- 30 × 1 filmovertrukket tablet; 3 blisterkort med 10 × 1 filmovertrukket tablet, hver i alu/alu-perforeret enkeltdosisblister eller
- 90 × 1 filmovertrukket tablet; 9 blisterkort med 10 × 1 filmovertrukket tablet, hver i alu/alu-perforeret enkeltdosisblister.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Beholdere: EU/1/17/1211/001

Blisterpakninger: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/003

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter

Beholdere: EU/1/17/1211/004

Blisterpakninger: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDRE KARTON (BEHOLDER OG BLISTERPAKNINGER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter
entecavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polysakkarider. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blisterpakning:

30 × 1 filmovertrukket tablet

90 × 1 filmovertrukket tablet

Beholder:

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Beholder:

Efter åbning af beholder skal indholdet anvendes inden for 90 dage.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Beholder:	EU/1/17/1211/001	30 filmovertrukne tabletter
Blisterpakning:	EU/1/17/1211/002	30 × 1 filmoverttrukket tablet
	EU/1/17/1211/003	90 × 1 filmoverttrukket tablet

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Entecavir Accord 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ BEHOLDERENS ETIKET**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter
entecavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polysakkarider. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger..

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter åbning af beholder skal indholdet anvendes inden for 90 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1211/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT/ALU-ALU BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 0,5 mg tabletter
entecavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDRE KARTON (BEHOLDER OG BLISTERPAKNINGER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter
entecavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 1 mg entecavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polysakkarider. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blisterpakning:

30 × 1 filmovertrukket tablet

90 × 1 filmovertrukket tablet

Beholder:

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Beholder:

Efter åbning af beholder skal indholdet anvendes inden for 90 dage.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Beholder:	EU/1/17/1211/004	30 filmovertrukne tabletter
Blisterpakning:	EU/1/17/1211/005	30 × 1 filmovertrukket tablet
	EU/1/17/1211/006	90 × 1 filmovertrukket tablet

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Entecavir Accord 1mg mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ BEHOLDERENS ETIKET**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter
entecavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 1 mg entecavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også polysakkarider. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger..

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter åbning af beholder skal indholdet anvendes inden for 90 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1211/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT/ALU-ALU BLISTERSTRIPS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entecavir Accord 1 mg tabletter
entecavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertukne tabletter

Entecavir Accord 1 mg filmovertukne tabletter

entecavir

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Entecavir Accord

Tag ikke Entecavir Accord

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Entecavir Accord

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

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Entecavir Accord

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

Entecavir Accord sammen med mad og drikke

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

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

Graviditet, amning og frugtbarhed

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

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

Trafik og arbejdssikkerhed

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

Entecavir Accord indeholder polysakkarider og natrium

Dette lægemiddel indeholder polysakkarider. Hvis du er allergisk over for soja, må du ikke tage dette lægemiddel.

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

3. Sådan skal du tage Entecavir Accord

Dosis af Entecavir Accord er ikke den samme til alle patienter.

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

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

Din dosis afhænger af:

om du tidligere er behandlet for HBV-infektion, og hvilken medicin du fik.

om du har nyreproblemer. Lægen kan vælge at give dig en lavere dosis eller vejlede dig i at tage medicinen mindre end en gang dagligt.

tilstanden af din lever.

Til børn og unge (fra 2-18 år) fås Entecavir Accord som 0,5 mg tabletter eller som oral entecaviropløsning. Barnets læge fastsætter den korrekte dosis ud fra barnets vægt. Børn, der vejer mindst 32,6 kg kan tage 0,5 mg tabletten eller der kan fås en oral entecaviropløsning. Patienter, der vejer fra 10 kg til 32,5 kg, anbefales oral entecaviropløsning. Alle doseringer tages én gang dagligt oralt (igennem munden). Der er ingen dosis anbefalinger for entecavir til børn under 2 år eller børn, der vejer under 10 kg.

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

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

Entecavir Accord fås kun som 0,5 og 1 mg filmovertrukne tabletter. Patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter eller hvor dosisreduktion anbefales, kan få andre entecavirholdige produkter med mere velegnede formuleringer.

Hvis du har taget for meget Entecavir Accord

skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage Entecavir Accord

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

Du må ikke holde op med at tage Entecavir Accord uden at have talt med lægen

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

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

4. Bivirkninger

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

Patienter behandlet med Entecavir Accord har indberettet følgende bivirkninger:

Voksne

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

Børn og unge

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

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

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

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

Efter åbning af beholder skal indholdet anvendes inden for 90 dage.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser .

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Entecavir Accord indeholder:

- Aktivt stof: entecavir.

Entecavir Accord 0,5 mg fillovertrukne tabletter

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

Entecavir Accord 1 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukne tablet indeholder entecavirmonohydrat svarende til 1 mg entecavir.

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: Calciumcarbonat, prægelatiniseret stivelse, carmellosenatrium, sojapolysakkarider, citronsyremonohydrat, natriumstearylfumarat.

Tabletovertræk

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, og polysorbat 80.

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, og rød jernoxid (E172)

Se punkt 2 ”Entecavir Accord indeholder polysakkarider og natrium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Entecavir Accord 0,5 mg filmovertrukne tabletter: Hvide til råhvide, trekantede, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med 'J' på den ene side og '110' på den anden side.

Entecavir Accord 1 mg filmovertrukne tabletter: Pink, trekantede, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med 'J' på den ene side og '111' på den anden side.

Entecavir Accord fås i pakninger med 30 × 1 eller 90 × 1 filmovertrukket tablet (i enhedsdosisblister) og i beholdere med 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført .

Indehaver af markedsføringstilladelse

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanien

Fremstiller:

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Entecavir Accord, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

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