

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg entekaviro (monohidrato pavidalu).

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg entekaviro (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje 0,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 120,5 mg laktozės.

Kiekvienoje 1 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 241 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba beveik baltos spalvos trikampė tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „BMS“, kitoje – „1611“.

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos trikampė tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „BMS“, kitoje – „1612“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Baraclude vartojamas lėtinei hepatito B viruso (HBV) infekcijai (žr. 5.1 skyrių) gydyti suaugusiems, kai:

- kepenų liga kompensuota, yra aktyvią virusų replikaciją rodančių duomenų, nuolat padidėjusi alanino aminotransferazės (ALT) koncentracija serume, o histologiniai duomenys rodo aktyvų uždegimą ir (arba) fibrozę;
- kepenų liga nekompensuota (žr. 4.4 skyrių).

Ši indikacija (esant kompensuotai arba nekompensuotai kepenų ligai) pagrįsta klinikinių tyrimų, atliktų su nukleozidų neįvairiais pacientais, užsikrėtusiais HBeAg teigiama ir HBeAg neigiama HBV infekcija, duomenimis. Dėl pacientų, sergančių lamivudinui atspariu (refrakteriniu) hepatitu B, žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius.

Baraclude taip pat skirtas gydyti lėtine HBV infekcija sergančius nukleozidų neįvairius vaikus nuo 2 iki < 18 metų, kurių kepenų funkcija kompensuota, ir yra aktyvią virusų replikaciją rodančių duomenų bei nuolat padidėjusi ALT koncentracija serume arba histologiniai duomenys rodo vidutinio sunkumo ar sunkų uždegimą ir (ar) fibrozę. Dėl sprendimo, ar pradėti vaikų gydymą, žiūrėti 4.2, 4.4 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis lėtinės hepatito B infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Kompensuota kepenų liga

Nukleozidų nevartojusiems suaugusiems pacientams rekomenduojama dozė yra 0,5 mg 1 kartą per parą, valgant arba kitu laiku.

Lamivudinui atspariems suaugusiems pacientams (t.y. jei nustatyta viremija vartojant lamivudiną arba atsparumą lamivudinui lemiančios [LVDr] mutacijos) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) rekomenduojama dozė yra 1 mg 1 kartą per parą. Ji geriama kai skrandis tuščias, t.y. iki valgio likus bent 2 val. ir po jo praėjus bent 2 val. (žr. 5.2 skyrių). Jei yra LVDr mutacijų, tai pasirinktinu laikytinas gydymas ne entekaviru atskirai, bet jo deriniu su kitu antivirusiniu vaistiniu preparatu (tokiu, kad nebūtų kryžminio atsparumo nei jam ir entekavirui, nei jam ir lamivudinui) (žr. 4.4 skyrių).

Nekompensuota kepenų liga

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams, kurių kepenų liga nekompensuota, yra 1 mg 1 kartą per parą. Ją reikia gerti esant tuščiam skrandžiui (daugiau kaip 2 val. prieš valgį ir daugiau kaip 2 val. po jo) (žr. 5.2 skyrių). Apie pacientus, sergančius lamivudinui atspariu hepatitu B, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nežinoma. Gydymo nutraukimo tikslingumą galima svarstyti atsižvelgiant į šiuos nurodymus:

- HBeAg teigiami suaugę pacientai gydomi bent 12 mėn. po HBe serologinės konversijos (t.y. kol dviejuose iš eilės serume mėginiuose, paimtuose bent 3 - 6 mėn. intervalu, bus nerasta HBeAg ir HBV DNR bei rasta anti-HBe) arba iki HBs serologinės konversijos arba kol bus nustatyta, kad vaistas pasidarė neveiksmingas (žr. 4.4 skyrių);
- HBeAg neigiami suaugę pacientai gydomi bent iki HBs serologinės konversijos arba kol bus nustatyta, kad vaistas pasidarė neveiksmingas. Jei vaisto vartojama ilgiau kaip 2 metus, paciento būklę rekomenduojama reguliariai tirti norint įsitikinti, ar tinkamas tolesnis šio vaisto vartojimas.

Pacientų, sergančių nekompensuota kepenų liga arba ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Kad būtų galima tinkamai dozuoti vaikams, tiekiamas Baraclude geriamasis tirpalas ir Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės.

Sprendimą dėl vaikų gydymo reikia priimti kruopščiai įvertinus konkretaus paciento poreikius ir atsižvelgiant galiojančias vaikų gydymo metodikas, įskaitant pradinių histologinių duomenų vertinimą. Tęsiama gydymo sukeliama ilgalaikė virusologinės supresijos teikiama naudą reikia vertinti atsižvelgiant į ilgalaikio gydymo keliamus pavojus, įskaitant atsparių hepatito B virusų atsiradimo galimybę.

ALT koncentracija serume turi būti nuolat padidėjusi bent 6 mėn. prieš pradėdant gydyti HBeAg teigiamu lėtiniu hepatitu B sergančius vaikus, kurių kepenų funkcija kompensuota, ir bent 12 mėn. prieš pradėdant gydyti HBeAg neigiamus vaikus.

32,6 kg ir didesnio svorio vaikams skiriama viena 0,5 mg tabletė arba 10 ml (0,5 mg) geriamojo tirpalo 1 kartą per parą, valgant arba kitu laiku. Geriamojo tirpalo skiriama mažesnio kaip 32,6 kg svorio pacientams.

Vaikų gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nežinoma. Remiantis galiojančiomis vaikų gydymo metodikomis, tikslingumą nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą galima svarstyti atsižvelgiant į šią informaciją:

- HBeAg teigiami vaikai gydomi bent 12 mėn. po to, kai neberandama HBV DNR ir pasireiškia HBeAg serologinė konversija (dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, paimtuose bent 3-6 mėn. intervalu, neberandama HBeAg ir randama anti-HBe) arba pasireiškia HBs serologinė konversija arba nustatomas vaistinio preparato neveiksmingumas. Baigus gydyti, reikia reguliariai tirti ALT ir HBV DNR koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių);
- HBeAg neigiami vaikai gydomi, kol pasireiškia HBs serologinė konversija arba yra įrodymų, kad vaistinis preparatas neveiksmingas.

Farmakokinetika vaikų, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, organizme netirta.

Senyviems pacientams. Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia. Ji koreguojama atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją (žr. dozavimo rekomendacijas sergant inkstų nepakankamumu ir 5.2 skyrių).

Lytis ir rasė. Dėl lyties ar rasės dozės koreguoti nereikia.

Inkstų nepakankamumas. Mažėjant kreatinino klirensui, mažėja ir entekaviro klirensas (žr. 5.2 skyrių). Jei kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min. (įskaitant pacientus, kuriems atliekama hemodializė arba nepertraukiama ambulatorinė peritoninė dializė, CAPD), vaisto dozė rekomenduojama koreguoti. Rekomenduojama pasirinkti Baraclude geriamąjį tirpalą ir vartoti mažesnę paros dozę (ji nurodyta lentelėje). Kai geriamojo tirpalo neturima, vietoje to galima ilginti vartojimo intervalą (tai taip pat nurodyta lentelėje). Siūlomas dozės koregavimas pagrįstas riboto duomenų kiekio ekstrapoliavimu, jo saugumas ir veiksmingumas kliniškai neiširtas, todėl reikia atidžiai stebėti virologinį atsaką.

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Baraclude dozavimas*	
	Nukleozidų nevartojusiems pacientams	Lamivudinui atspari arba nekompenzuota kepenų liga
≥ 50	0,5 mg 1 kartą per parą	1 mg 1 kartą per parą
30-49	0,25 mg 1 kartą per parą* arba po 0,5 mg kas 48 val.	0,5 mg 1 kartą per parą
10-29	0,15 mg 1 kartą per parą* arba po 0,5 mg kas 72 val.	0,3 mg 1 kartą per parą* arba po 0,5 mg kas 48 val.
< 10 Hemodializė arba CAPD**	0,05 mg 1 kartą per parą* arba po 0,5 mg kas 5-7 dienas	0,1 mg 1 kartą per parą* arba po 0,5 mg kas 72 val.

* Mažesniems kaip 0,5 mg Baraclude dozėms vartoti rekomenduojamas geriamasis tirpalas.

** Hemodializės dienomis entekaviro vartojama po hemodializės.

Kepenų nepakankamumas. Dėl kepenų nepakankamumo dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Baraclude vartojamas per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkštų nepakankamumas. Inkštų nepakankamumu sergantiems pacientams dozę rekomenduojama koreguoti (žr. 4.2 skyrių). Siūlomas dozės koregavimas pagrįstas riboto duomenų kiekiu ekstrapoliavimu, jo saugumas ir veiksmingumas kliniškai neištirtas, todėl reikia atidžiai stebėti virologinį atsaką.

Hepatito paūmėjimai. Gana dažnai pasitaiko spontaninių lėtinio hepatito B paūmėjimų. Jiems būdingas trumpalaikis ALT koncentracijos serume padidėjimas. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kurių pacientų serume gali padidėti ALT koncentracija mažėjant HBV DNR koncentracijai (žr. 4.8 skyrių). Tokių paūmėjimų, pradėjus vartoti entekavirą, pasireiškimo pradžios mediana buvo 4 - 5 savaitės. Pacientų, kurių kepenų funkcija kompensuota, serume padidėjus ALT koncentracijai, bilirubino koncentracija kartu nepadidėdavo, kepenų funkcijos dekomensacija nepasireiškėdavo. Progresavusia kepenų liga arba ciroze sergantiems pacientams kepenų funkcijos dekomensacijos paūmėjus hepatitui pavojus gali būti didesnis, todėl gydymo metu juos reikia atidžiai stebėti.

Hepatito paūmėjimo atvejų aprašyta ir baigus hepatito B gydymą (žr. 4.2 skyrių). Po gydymo pasireiškę paūmėjimai dažniausiai būdavo susiję su HBV DNR koncentracijos padidėjimu ir dauguma atvejų praeidavo savaime. Vis dėlto aprašyta ir sunkių (net lėmusių mirtį) paūmėjimų.

Iki tol nukleozidų neįvartojusiems pacientams baigus vartoti entekavirą, paūmėjimai pasireiškėdavo po laikotarpio, kurio trukmės mediana – 23 - 24 savaitės. Dauguma jų pastebėta HBeAg neigiamiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Baigus vaistų nuo hepatito B vartojimą, bent 6 mėn. reikia kartotinai tirti kepenų funkciją klinikiniais ir laboratoriniais metodais. Prireikus galima vėl skirti vaistų nuo hepatito B.

Pacientams, sergantiems nekompensuota kepenų liga. Pacientams, sergantiems nekompensuota kepenų liga (ypač C klasės pagal Child-Turcotte-Pugh, CTP), sunkių kepenų pažeidimo nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežasties) pasireiškė dažniau negu tiems, kurių kepenų funkcija buvo kompensuota. Be to, nekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams gali būti didesnė laktatinės acidozės ir tam tikrų inkštų nepageidaujamų reiškinių (pvz., hepatorenalinio sindromo) rizika. Dėl to šios pacientų populiacijos klinikinius ir laboratorinius rodiklius reikia atidžiai tikrinti (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Laktatinė acidozė ir sunki hepatomegalija su steatoze. Buvo atvejų, kai vartojant nukleozidų analogus, pasireiškė laktatinė acidozė (nesant hipoksemijos), kai kuriais atvejais lėmusi mirtį. Dažniausiai kartu būdavo sunki hepatomegalija ir kepenų steatozė. Entekaviras yra nukleozido analogas, todėl negalima atmesti tokio pavojaus ir vartojant jį. Nukleozidų analogų vartojimą būtina nutraukti, jeigu greitai didėja aminotransferazių koncentracijos, progresuoja hepatomegalija arba pasireiškia neišskios kilmės metabolinė (laktatinė) acidozė. Gerybiniai viršinio sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas) gali rodyti laktatinės acidozės vystymąsi. Sunkūs ir kartais lėmę mirtį atvejai buvo susiję su pankreatitu, kepenų nepakankamumu / steatoze, inkštų nepakankamumu ir didesne laktato koncentracija serume. Jeigu nustatyta hepatomegalija, hepatitas arba kitokių kepenų pažeidimo rizikos veiksnių, nukleozidų analogų skiriama atsargiai, ypač nutukusioms moterims. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Norėdamas nustatyti, ar aminotransferazių koncentracijos padidėjimas yra atsakas į gydymą, ar gali būti susijęs su laktatine acidoze, gydytojas turi iširti, ar ALT koncentracijos pokyčiai susiję su palankiais kitų laboratorinių lėtinio hepatito B žymenų pokyčiais.

Atsparumas ir specialios atsargumo priemonės lamivudinui atspariems pacientams. HBV polimerazės mutacijos, koduojančios atsparumą lamivudinui lemiančius pakeitimus, gali sąlygoti antrinių pakeitimų, įskaitant susijusius su atsparumu entekavirui (ETVr), atsiradimą. Nedideliame procentui pacientų, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, iki pradėdant gydymą rasta ETVr pakeitimų rtT184, rtS202 ar rtM250 liekanose. Lamivudinui atsparia HBV infekcija užsikrėtusiems pacientams kyla didesnis atsparumo entekavirui pasireiškimo pavojus negu tiems, kurių infekcija lamivudinui neatspari. Genotipinio atsparumo entekavirui pasireiškimo kumuliacinė tikimybė per 1, 2, 3, 4 ir 5

gydymo metus tiriant pacientus, kurių infekcija atspari lamivudinui, buvo atitinkamai 6 %, 15 %, 36 %, 47 % ir 51 %. Būtina atidžiai stebėti lamivudinui atspariai populiacijai priklausančių pacientų virusologinį atsaką ir daryti reikiamus atsparumo tyrimus. Jeigu po 24 entekaviro vartojimo savaitių virusologinis atsakas yra silpnėsnis už optimalų, svarstyti gydymo koregavimo tikslingumas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Pradedant gydyti pacientus, kurių anamnezės dokumentuose užfiksuotas lamivudinui atsparus HBV, pasirinktinu laikytinas gydymas ne entekaviru atskirai, bet jo deriniu su kitu antivirusiniu vaistiniu preparatu (tokiu, kad nebūtų kryžminio atsparumo nei jam ir entekavirui, nei jam ir lamivudinui). Esamas lamivudinui atsparus HBV yra susijęs su didesne atsparumo entekavirui rizika, nepriklausomai nuo kepenų ligos sunkumo laipsnio, o virusų kiekio padidėjimas nekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams gali sukelti sunkių klinikinių kepenų ligos komplikacijų. Dėl to pacientams, kurie serga lamivudinui atspariu HBV ir turi dekompenсуotą kepenų funkciją, tikslingiau skirti entekaviro ir kito antivirusinio vaistinio preparato, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu arba entekaviru, derinį negu monoterapiją entekaviru.

Vaikų populiacija. Vaikams, kurių pradinė HBV DNR koncentracija buvo $\geq 8,0 \log_{10}$ TV/ml, virusologinis atsakas (HBV DNR < 50 TV/ml) pasireiškė rečiau (žr. 5.1 skyrių). Tokiems vaikams entekaviro turi būti vartojama tik jei laukiama nauda viršiją galimą pavojų (pvz., virusų atsparumo). Kai kurių vaikų lėtinį aktyvų hepatitą B gali tekti gydyti ilgai ar net visą gyvenimą, todėl būtina įvertinti entekaviro įtaką vėlesnio gydymo galimybėms.

Pacientai, kuriems transplantuotos kepenys. Jeigu toks pacientas vartoja ciklosporiną arba takrolimusą, jo inkstų funkciją reikia atidžiai tirti prieš skiriant entekaviro ir gydymo metu (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie kartu infekuoti ir hepatitu C arba D. Duomenų apie entekaviro veiksmingumą pacientams, kartu infekuotiems hepatito C ar D virusu nėra.

Pacientams, kurie kartu infekuoti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ir HBV, tuo pačiu metu negaunantys antiretrovirusinio gydymo. Entekaviro poveikis kartu ŽIV ir HBV infekuotiems pacientams, kurie tuo pačiu metu nevartoja veiksmingų vaistų nuo ŽIV, netirtas. Entekaviru gydant ŽIV infekuotus lėtinio hepatito B infekcija sergančius pacientus, kuriems netaikomas didelio aktyvumo antivirusinis gydymas (HAART), buvo atsparumo ŽIV pasireiškimo atvejų (žr. 5.1 skyrių). Dėl to kartu ŽIV ir HBV infekuotiems pacientams, kuriems netaikomas HAART, entekaviro skirti negalima. Entekaviro veiksmingumas ŽIV infekcijai gydyti netirtas, todėl šiai indikacijai jis nerekomenduojamas.

Pacientams, kurie kartu infekuoti ŽIV ir HBV, tuo pačiu metu gaunantys antiretrovirusinį gydymą. Entekaviro poveikis tirtas 68 kartu ŽIV ir HBV infekuotiems suaugusiems pacientams taikant HAART, kurio sudėtyje yra lamivudinas (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie entekaviro veiksmingumą HBeAg neigiamiems pacientams, kartu infekuotiems ŽIV, nėra. Duomenų apie pacientus, kartu infekuotus ŽIV ir turinčius mažą CD4 ląstelių kiekį (< 200 ląstelių/mm³), yra mažai.

Bendros. Pacientą reikia įspėti, kad nėra duomenų apie tai, jog entekaviro vartojimas sumažintų pavojų apkrėsti kitus žmones HBV, todėl būtina imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Laktozė. Šio vaistinio preparato 0,5 mg paros dozėje yra 120,5 mg, 1 mg paros dozėje – 241 mg laktozės.

Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Jiems galima vartoti Baraclude geriamąjį tirpalą be laktozės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daugiausia entekaviro pašalinama per inkstus (žr. 5.2 skyrių), todėl kartu vartojant vaistus, kurie silpnina inkstų funkciją arba konkuruoja dėl aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose, gali padidėti tiek jų, tiek entekaviro koncentracija serume. Entekaviro vartojimo kartu su vaistais, kurie išskiriami per inkstus arba veikia jų funkciją (išskyrus lamivudiną, adefoviro dipivoksilį ir tenofoviro dizoproskilio

fumaratą), padariniai neištirti. Pacientus, kurie vartoja entekavirą kartu su tokiais vaistais, reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Farmakokinetinės sąveikos tarp entekaviro ir lamivudino, adefoviro ar tenofoviro nepastebėta.

Entekaviras nėra nei citochromo P450 (CYP450) fermentų substratas, nei jų induktorius ar inhibitorius (žr. 5.2 skyrių), todėl su CYP450 susijusios entekaviro sąveikos su kitais vaistais neturėtų pasireikšti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys. Galimas pavojus besivystančiam vaisiui yra nežinomas, todėl vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija.

Nėštumas. Reikiamų duomenų apie entekaviro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Baraclude nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie entekaviro poveikį HBV perdavimui iš motinos į naujagimio organizmą nežinoma, todėl būtina imtis reikiamų priemonių naujagimio apkrėtimui HBV išvengti.

Žindymas. Ar entekaviro išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma. Turimi toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys parodė entekaviro išskyrimą su pienu (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Pavojaus kūdikiams paneigti negalima. Vartojant Baraclude, žindyti negalima.

Vaisingumas. Toksikologiniai entekaviro poveikio gyvūnams tyrimai vaisingumo sutrikimų neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Dažnai gali pasireikšti galvos svaigimas, nuovargis ir mieguistumas bei dėl to sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo kompensuotomis kepenų ligomis sergantys pacientai, metu dažniausios bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos, turinčios bent galimą ryšį su entekaviro vartojimu, buvo galvos skausmas (9%), nuovargis (6%), galvos svaigimas (4%) ir pykinimas (3%). Taip pat gauta pranešimų apie hepatito paūmėjimą vartojant ar baigus vartoti entekavirą (žr. 4.4 skyrių ir *c. Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*).

b. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas pagrįstas poregistraciniu stebėjimu ir duomenimis 4 klinikinių tyrimų, kurių metu 1 720 lėtine hepatito B infekcija sirgusių pacientų (jų kepenų funkcija buvo kompensuota) iki 107 savaičių taikytas dvigubai maskuotas gydymas entekaviru (n = 862) arba lamivudinu (n = 858) (žr. 5.1 skyrių). Šių tyrimų duomenimis, 1 kartą per parą vartojamos entekaviro 0,5 mg dozės (laikotarpį, kurio mediana 53 savaitės, ją vartojo 679 HBeAg teigiami ir neigiami pacientai, anksčiau negydyti nukleozidais), 1 kartą per parą vartojamos entekaviro 1 mg dozės (laikotarpį, kurio mediana 69 savaitės, ją vartojo 183 HBeAg lamivudinui atsparūs pacientai) ir lamivudino saugumo pobūdis (taip pat ir laboratorinių tyrimų pokyčių pasireiškimo požiūriu) yra panašus.

Nepageidaujamos reakcijos, laikytos turinčiomis bent galimą ryšį su entekaviro vartojimu, žemiau išvardytos pagal organų sistemų klases. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai

($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnai ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), retai ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>	reti: anafilaktoidinė reakcija
<i>Psichikos sutrikimai:</i>	dažni: nemiga
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	dažni: galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>	dažni: vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija
<i>Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai:</i>	dažni: transaminazių kiekio padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	dažni: išbėrimas, alopecija
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>	dažni: nuovargis

Gauta pranešimų apie laktatinės acidozės atvejus, kurie dažnai būdavo susiję su kepenų funkcijos dekompensacija, kitomis sunkiomis ligomis ar kitų vaistinių preparatų vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgesnės kaip 48 savaičių trukmės gydymas. Tęsiant gydymą entekaviru laikotarpį, kurio trukmės mediana 96 savaitės, naujų saugumo signalų negauta.

c. Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau nukleozidų neįvertinę pacientai, metu 5% pacientų rasta daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija. Mažiau kaip 1% pacientų rasta daugiau kaip 2 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija ir kartu – daugiau kaip 2 kartus viršijanti viršutinę normos ribą (VNR) ir buvusią iki gydymo bilirubino koncentracija. Mažiau kaip 1% pacientų rasta mažesnė kaip 2,5 g/dl albumino koncentracija, 2% – daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo amilazės koncentracija, 11% – daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo lipazės koncentracija, mažiau kaip 1% pacientų rasta mažiau kaip 50 000/mm³ trombocitų.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lamivudinui atsparūs pacientai, metu 4% pacientų rasta daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija. Mažiau kaip 1% pacientų rasta daugiau kaip 2 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija ir kartu – daugiau kaip 2 kartus viršijanti VNR ir buvusią iki gydymo bilirubino koncentracija. 2% pacientų rasta daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo amilazės koncentracija, 18% – daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo lipazės koncentracija, mažiau kaip 1% pacientų rasta mažiau kaip 50 000/mm³ trombocitų.

Paūmėjimai gydymo metu. Atliekant tyrimus su nukleozidų neįvertiniais pacientais, ALT koncentracija, daugiau kaip 10 kartų viršijanti VNR ir daugiau kaip 2 kartus viršijanti buvusią iki gydymo, rasta 2% entekavirą ir 4% lamivudiną vartojančių pacientų, o atliekant tyrimus su lamivudinui atspariais pacientais, – atitinkamai 2% ir 11%. ALT koncentracijos padidėjimo pradėjus vartoti entekavirą pasireiškimo pradžios mediana buvo 4 - 5 savaitės. Tęsiant gydymą šis padidėjimas dažniausiai praeidavo. Dauguma atvejų iki padidėjant ALT koncentracijai arba tuo pačiu laiku virusų kiekis sumažėdavo $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$. Gydymo metu kepenų funkciją rekomenduojama periodiškai tirti.

Paūmėjimai baigus gydymą. Aprašyta hepatito paūmėjimų baigus vaistų nuo hepatito B viruso, įskaitant entekavirą, vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Atliekant tyrimus su nukleozidų neįvertiniais pacientais, 6% entekavirą vartojusių ir 10% lamivudiną vartojusių pacientų stebėjimo po gydymo metu rasta ALT koncentracija, daugiau kaip 10 kartų viršijanti VNR ir daugiau kaip 2 kartus viršijanti referentinę (t.y. minimalią buvusią iki gydymo arba vėliausią vartojant vaistą). Entekaviru gydytiems anksčiau nukleozidų neįvertinusiems pacientams laikotarpio, po kurio padidėdavo ALT koncentracija

baigus gydymą, mediana buvo 23 - 24 savaitės. 86% (24/28) ALT koncentracijos padidėjimų rasti HBeAg neigiamiems pacientams. Atliekant tyrimus su lamivudinui atspariais pacientais, kurių po gydymo toliau stebėta nedaug, ALT koncentracijos padidėjimo atvejų nenustatyta (jų nustatyta 11% entekavirą baigusiu vartoti pacientų).

Klinikinių tyrimų metu entekaviro vartojimas būdavo nutraukiamas pasireiškus numatytam pageidaujama atsakui. Gydymą baigus, kol tokio atsako nepasireiškė, ALT koncentracijos po gydymo padidėjimo tikimybė gali būti didesnė.

d. Vaikų populiacija

Entekaviro saugumas vaikams nuo 2 iki < 18 metų pagrįstas dviem lėtinės HBV infekcijos gydymo klinikiniais tyrimais (2 fazės farmakokinetikos tyrimu Nr. 028 ir 3 fazės tyrimu Nr. 189). Jų metu gauti 195 HBeAg teigiamų pacientų, anksčiau neavartojusių nukleozidų, gydymo entekaviru, kurio trukmės mediana 99 savaitės, duomenys. Vaikams užfiksuotos entekaviro nepageidaujamos reakcijos atitinka nustatytas suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu (žr. saugumo duomenų santrauką ir 5.1 skyrių) su toliau nurodytomis išimtimis vaikams:

- labai dažnos nepageidaujamos reakcijos - neutropenija.

e. Kitos ypatingos populiacijos

Pacientų, sergančių nekompensuota kepenų liga, gydymo patirtis. Entekaviro saugumas, kai kepenų liga nekompensuota, tirtas atliekant atsitiktinės atrankos atvirą palyginamąjį tyrimą 048, kurio metu pacientai vartojo 1 mg entekaviro (n = 102) arba 10 mg adefoviro dipivoksilio (n = 89) per parą. Per 48 savaites entekavirą vartojusiems pacientams pastebėta viena nauja nepageidaujama reakcija, nenurodyta nepageidaujamų reakcijų sąrašė b dalyje (sumažėjusi bikarbonato koncentracija kraujyje, 2 %). Kumuliacinis mirštamumas tyrimo metu buvo 23 % (23/102), o dauguma mirties priežasčių buvo susijusios su kepenimis, kaip ir reikėtų tikėtis šioje populiacijoje. Kumuliacinis hepatoceliulinės karcinomos (*hepatocellular carcinoma*, HCC) pasireiškimo dažnis tyrimo metu buvo 12 % (12/102). Dauguma sunkių nepageidaujamų reiškinių buvo susiję su kepenimis, jų kumuliacinis dažnis tyrimo metu buvo 69 %. Pacientams, kurių CTP rodiklis iki įtraukimo į tyrimą buvo didelis, sunkių nepageidaujamų reiškinių rizika buvo didesnė (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai. Per 48 savaites nė vienam iš entekavirą vartojusių pacientų, kurių kepenų liga buvo nekompensuota, nenustatytas ALT aktyvumo padidėjimas, > 10 kartų didesnis negu VNR ir kartu > 2 kartus didesnis negu iki tyrimo; 1 % pacientų nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas, > 2 kartus didesnis negu iki tyrimo bei kartu bendro bilirubino koncentracija, > 2 kartus didesnė negu VNR ir > 2 kartus didesnė negu iki tyrimo. < 2,5 g/dl albumino koncentracija nustatyta 30 % pacientų, > 3 kartus didesnis negu iki tyrimo lipazės aktyvumas – 10 % pacientų, < 50 000/mm³ trombocitų kiekis – 20 % pacientų.

Patirtis pacientams, kartu infekuotiems ŽIV. Entekaviro saugumo pobūdis nedideliame skaičiui kartu ŽIV ir HBV infekuotų pacientų, gydomų HAART (didelio aktyvumo antivirusinio gydymo) schema, kurios sudėtyje yra lamivudinas, buvo panašus kaip infekuotiems tik HBV (žr. 4.4 skyrių).

Lytis ir amžius. Su lytimi (maždaug 25% klinikinių tyrimų dalyvių buvo moterys) ir amžiumi (maždaug 5% klinikinių tyrimų dalyvių buvo vyresni kaip 65 metų) susijusių entekaviro saugumo skirtumų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie entekaviro perdozavimą pacientams gauta nedaug. Sveikiems asmenims, iki 14 dienų vartojusiems iki 20 mg per parą ir vienkartinės dozės iki 40 mg, netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Perdozavus reikia stebėti, ar nėra toksinio poveikio požymių ir prireikus skirti įprastą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai vaistiniai preparatai, nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai.
ATC kodas – J05AF10.

Veikimo mechanizmas. Entekaviras yra guanozino nukleozido analogas, veikiantis prieš HBV polimerazę. Jis efektyviai fosforilinamas į aktyvaus trifosfato (TF) formą, kurios viduląstelinis pusinės eliminacijos laikas yra 15 val. Konkuruodamas su natūraliu substratu (dezoksiguanozino TF), entekaviro TF slopina tris virusinės polimerazės funkcijas: 1) HBV polimerazės aktyvinimą; 2) neigiamos DNR grandinės atvirkštinę transkripciją nuo pregenominės informacinės RNR; 3) teigiamos HBV DNR grandinės sintezę. Entekaviro TF K_i HBV DNR polimerazei yra 0,0012 μ M. Ląstelines DNR α , β ir δ polimerazes entekaviro TF slopina silpnai (K_i – nuo 18 iki 40 μ M). Be to, didelė entekaviro ekspozicija nesukėlė svarbaus nepageidaujamo poveikio γ polimerazei ar mitochondrijų DNR sintezei HepG2 ląstelėse ($K_i > 160 \mu$ M).

Antivirusinis aktyvumas. 0,004 μ M entekaviro koncentracija slopino HBV DNR sintezę (50% sumažėjimas, EC_{50}) žmogaus HepG2 ląstelėse, transfektuotose natūralaus tipo HBV. Entekaviro EC_{50} prieš LVDr HBV (rtL180M ir rtM204V) mediana buvo 0,026 μ M (diapazonas – 0,010 - 0,059 μ M). Rekombinaciniai virusai, turintys atsparumą adefovirui koduojančius rtN236T arba rtA181V pakeitimus, išliko visiškai jautrūs entekavirui.

Išanalizavus entekaviro slopinantį aktyvumą prieš daugelį laboratorijoje ir klinikoje išskirtų ŽIV-1 (naudojant įvairias ląsteles, įvairiomis mėginio atlikimo sąlygomis), gautos EC_{50} buvo nuo 0,026 iki $> 10 \mu$ mol. Mažesnės EC_{50} nustatytos mėginiui naudojant mažesnes virusų koncentracijas. Ląstelių kultūroje pastebėta M184I pakeitimo selekcija esant mikromolinėms entekaviro koncentracijoms (tai patvirtina didelių entekaviro koncentracijų sukeliama atsparių viruso variantų susidarymo trukdymą). Nustatyta, kad ŽIV variantai, įgiję M184V pakeitimą, netenka jautrumo entekavirui (žr. 4.4 skyrių).

Tiriant vaistų nuo HBV derinių poveikį auginamose ląstelėse, abakaviras, didanozinas, lamivudinas, stavudinas, tenofoviras ar zidovudinas, kurių koncentracijos įvairavo plačiame diapazone, entekaviro anti-HBV aktyvumo nemažino. Tiriant vaistų nuo ŽIV derinių poveikį auginamose ląstelėse, entekaviro mikromolinės koncentracijos šių šešių NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių) ir emtricitabino ŽIV slopinančio aktyvumo taip pat nemažino.

Atsparumas auginamose ląstelėse. LVDr virusų, turinčių rtM204V ir rtL180M pakeitimus atvirkštinės transkriptazės grandinėje, jautrumas entekavirui yra 8 kartus mažesnis negu natūralaus tipo HBV. Įterpus papildomų ETVr aminorūgščių pakeitimų rtT184, rtS202 arba rtM250, virusų jautrumas entekavirui auginamose ląstelėse dar labiau sumažėja. Klinikiniuose mėginiuose rasti pakeitimai (rtT184A, C, F, G, I, L, M arba S; rtS202 C, G arba I ir [arba] rtM250I, L arba V) lėmė dar (16 - 741 kartą palyginus su natūralaus tipo virusu) mažesnę jautrumą entekavirui. Lavimudinui atsparios padermės turinčios rtL180M plius rtM204V kartu su amino rūgšties rtA181C pakaitalu sumažina entekaviro fenotipinį jautrumą nuo 16 iki 122 kartų. Būdami vieni, rtT184, rtS202 ir rtM250 liekanų ETVr pakeitimai virusų jautrumą entekavirui įtakoja nedaug; daugiau kaip viename tūkstantyje iš pacientų paimtų mėginių nesant LVDr pakeitimų jų nerasta. Atsparumą lemia sumažėjęs inhibitoriausias junginys prie pakitusios HBV atvirkštinės transkriptazės; atsparių HBV gebėjimas replikuotis auginamose ląstelėse būna mažesnis.

Klinikinė patirtis. Palankų poveikį rodo histologinis, virusologinis, biocheminis ir serologinis atsakas, nustatytas po 48 gydymo savaitių aktyvios kontrolės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 633 suaugusieji, sirgę lėtine hepatito B infekcija esant virusų replikaciją rodančių duomenų (jų kepenų funkcija buvo kompensuota). Be to, entekaviro saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant aktyvios kontrolės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 191 HBV infekuotas pacientas, sirgęs nekompensuota kepenų liga, ir klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 68 pacientai, kartu infekuoti HBV ir ŽIV.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo kompensuota kepenų liga sirgę pacientai, metu histologiniu pagerėjimu laikytas Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklio pagerėjimas 2 ar daugiau balų palyginus su buvusiu iki gydymo nepablogėjant Knodell fibrozės rodikliui. Pacientams, kuriems iki gydymo nustatytas Knodell fibrozės rodiklis buvo 4 (cirozė), atsakas pagal visus veiksmingumo kriterijus buvo panašus į atsaką bendrai pacientų grupei (visų pacientų kepenų funkcija buvo kompensuota). Iki gydymo nustatyti dideli Knodell nekrozės ir uždegimo rodikliai (> 10) buvo susiję su ryškesniu histologiniu pagerėjimu iki tol nukleozidų nevartojusiems pacientams. Iki gydymo 2 kartus ar daugiau viršijusi VNR ALT koncentracija ir iki gydymo buvusi $\leq 9 \log_{10}$ kopijų/ml HBV DNR koncentracija susijusios su dažnesniu virusologiniu atsaku (48 savaitę HBV DNR koncentracija < 400 kopijų/ml) anksčiau nukleozidų nevartojusiems HBeAg teigiamiems pacientams. Histologinis ir virusologinis atsakas į gydymą nustatytas daugumai pacientų, nepriklausomai nuo rodiklių iki gydymo.

Patirtis nukleozidų nevartojusiems pacientams, kurių kepenų funkcija kompensuota

Po 48 savaitių gauti atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotų entekaviro (ETV) ir lamivudino (LVD) palyginamųjų tyrimų duomenys HBeAg teigiamiems (022) ir HBeAg neigiamiems (027) pacientams pateikiami lentelėje.

	Nukleozidų nevartoję pacientai			
	HBeAg teigiami (tyrimas 022)		HBeAg neigiami (tyrimas 027)	
	ETV 0,5 mg 1 kartą per parą	LVD 100 mg 1 kartą per parą	ETV 0,5 mg 1 kartą per parą	LVD 100 mg 1 kartą per parą
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologinis pagerėjimas ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrozės rodiklio pagerėjimas	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrozės rodiklio pablogėjimas	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Virusų kiekio sumažėjimas (\log_{10} kopijų/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNR nenustatoma (< 300 kopijų/ml PGR metodu) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALT normalizacija (≤ 1 VNR)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serologinė konversija	21%	18%		

*p < 0,05 (palyginus su lamivudinu)

^a pacientai, kurių histologinius duomenis iki gydymo buvo galima įvertinti (Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklis ≥ 2)

^b pagrindinis veiksmingumo rodiklis

^c Roche Cobas Amplicor PGR (polimerazės grandininės reakcijos) tyrimas (LLOQ [minimalus apskaičiuojamas kiekis] – 300 kopijų/ml)

Patirtis lamivudinui atspariems pacientams, kurių kepenų liga kompensuota

Atliktas atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrimas su HBeAg teigiamais lamivudinui atspariais pacientais (026). 85% pacientų iki gydymo buvo rasta LVD^r mutacijų. Pacientams, įtraukimo į tyrimą dieną vartojusiems lamivudiną, šis vaistas buvo pakeistas į 1 mg entekaviro 1 kartą per parą (be laikotarpio pirmajam vaistui pasišalinti ar abiem vaistams vartoti kartu, n = 141) arba palikta toliau

vartoti 100 mg lamivudino 1 kartą per parą (n = 145). Po 48 savaičių gauti duomenys pateikiami lentelėje.

	Lamivudinui atsparūs pacientai	
	HBeAg teigiami (tyrimas 026)	
	ETV 1,0 mg 1 kartą per parą	LVD 100 mg 1 kartą per parą
n	124 ^a	116 ^a
Histologinis pagerėjimas ^b	55%*	28%
Ishak fibrozės rodiklio pagerėjimas	34%*	16%
Ishak fibrozės rodiklio pablogėjimas	11%	26%
n	141	145
Virusų kiekio sumažėjimas (log ₁₀ kopijų/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNR nenustatoma (< 300 kopijų/ml PGR metodu) ^c	19%*	1%
ALT normalizacija (≤ 1 VNR)	61%*	15%
HBeAg serologinė konversija	8%	3%

*p < 0,05 (palyginus su lamivudinu)

^a pacientai, kurių histologinius duomenis iki gydymo buvo galima įvertinti (Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklis ≥ 2)

^b pagrindinis veiksmingumo rodiklis

^c Roche Cobas AmpliCor PGR (polimerazės grandininės reakcijos) tyrimas (LLOQ [minimalus apskaičiuojamas kiekis] – 300 kopijų/ml)

Duomenys praėjus daugiau kaip 48 gydymo savaitėms

Gydymas būdavo nutraukiamas po 48 savaičių arba per antruosius gydymo metus, nustačius atitikimą numatytiems atsako kriterijams. Šie kriterijai buvo HBV virusologinė supresija (HBV DNR < 0,7 MEq/ml bDNR metodu) ir HBeAg išnykimas (HBeAg teigiamiems pacientams), arba mažesnė kaip 1,25 VNR ALT koncentracija (HBeAg neigiamiems pacientams). Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas, po gydymo buvo stebimi dar 24 savaites. Atitikusiems virusologinius, bet ne serologinius ar biocheminius atsako kriterijus, tęstas koduotas gydymas. Tiems, kuriems virusologinis atsakas nepasireiškė, gydymas būdavo pakeičiamas.

Nukleozidų nevirtoję pacientai

HBeAg teigiami pacientai (tyrimas 022). Iki 96 savaičių vartojus entekavirą (n = 354), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 80%, pagal ALT sunormalėjimą – 87%, pagal HBeAg serologinę konversiją – 31%, pagal HBsAg serologinę konversiją – 2%, pagal HBsAg išnykimą – 5%. Lamivudinui (n = 355) kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 39%, pagal ALT sunormalėjimą – 79%, pagal HBeAg serologinę konversiją – 26%, pagal HBsAg serologinę konversiją – 2%, pagal HBsAg išnykimą – 3%. Skaičiuojant pacientus, gydytus ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės), vartojimo laikotarpio pabaigoje 81% iš 243 entekavirą ir 39% iš 164 lamivudiną vartojusių pacientų PGR metodu rasta HBV DNR < 300 kopijų/ml, o sunormalėjusi (≤ 1 VNR) ALT koncentracija – 79% entekavirą ir 68% lamivudiną vartojusių pacientų.

HBeAg neigiami pacientai (tyrimas 027). Iki 96 savaičių vartojus entekavirą (n = 325), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 94%, pagal ALT sunormalėjimą – 89%. Lamivudinu gydytiems pacientams (n = 313) kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 77%, pagal ALT sunormalėjimą – 84%.

Skaičiuojant 26 entekavirą vartojusius ir 28 lamivudiną vartojusius pacientus, gydytus ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės), vartojimo laikotarpio pabaigoje 96% entekavirą vartojusių ir 64% lamivudiną vartojusių pacientų PGR metodu rasta HBV DNR < 300 kopijų/ml. Sunormalėjusi (≤ VNR) ALT koncentracija gydymo pabaigoje rasta 27% entekavirą ir 21% lamivudiną vartojusių pacientų.

Tyrimo protokolo nustatytus kriterijus atitikęs atsakas 24 savaičių stebėjimo laikotarpi po gydymo išliko: tyrimo 022 metu – 75% (83/111) pacientų, kuriems atsaką sukėlė entekaviras, ir 73% (68/93) pacientų, kuriems jį sukėlė lamivudinas; tyrimo 027 metu – 46% (131/286) pacientų, kuriems atsaką sukėlė entekaviras, ir 31% (79/253) pacientų, kuriems jį sukėlė lamivudinas. Per 48 stebėjimo savaites po gydymo dideliame HBeAg neigiamų pacientų skaičiui atsakas išnyko.

Kepenų biopsijos duomenys. Buvo vertinamas ilgalaikis poveikis 57 pacientų, dalyvavusių pagrindiniuose nukleozidų nevartojusių pacientų tyrimuose 022 (HBeAg teigiami) ir 027 (HBeAg neigiami) bei vėliau įtrauktų į ilgalaikį tęstinį tyrimą, kepenų histologiniams rodikliams. Entekaviro paros dozė pagrindinių tyrimų metu buvo 0,5 mg (vidutinė ekspozicijos trukmė – 85 savaitės), o tęstinio tyrimo metu – 1 mg (vidutinė ekspozicijos trukmė – 177 savaitės), 51 pacientas tęstinio tyrimo metu iš pradžių taip pat vartojo lamivudiną (vartojimo trukmės mediana – 29 savaitės). 55/57 (96 %) šių pacientų stebėtas histologinis pagerėjimas pagal aukščiau nurodytus rodiklius (žr. aukščiau), 50/57 (88 %) ≥ 1 punktu sumažėjo Ishak fibrozės rodiklis. 25/43 (58%) pacientų Ishak fibrozės rodiklis, iki gydymo buvęs ≥ 2 , sumažėjo ≥ 2 punktais. Visų (10/10) pacientų, kuriems iki gydymo nustatyta progresavusi fibrozė arba cirozė (Ishak fibrozės rodiklis – 4, 5 arba 6), rodiklis sumažėjo ≥ 1 punktu (sumažėjimo palyginus su buvusiu iki gydymo mediana buvo 1,5 punkto). Atliekant biopsiją po ilgalaikio gydymo, visų pacientų HBV DNR kiekis buvo < 300 kopijų/ml, 49/57 (86%) ALT serume atitiko viršutinę normos ribą arba buvo mažesnė. Visi 57 pacientai išliko HBsAg teigiami.

Lamivudinui atsparūs pacientai

HBeAg teigiami pacientai (tyrimas 026). Iki 96 savaičių vartojus entekavirą ($n = 141$), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 30%, pagal ALT sunormalėjimą – 85%, pagal HBeAg serologinę konversiją – 17%.

Skaiciuojant 77 pacientus, vartojusius entekavirą ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės), vartojimo laikotarpio pabaigoje 40% pacientų PGR metodu nustatyta < 300 kopijų/ml HBV DNR koncentracija, 81% – sunormalėjusi (≤ 1 VNR) ALT koncentracija.

Amžius ir lytis

Su lytimi (maždaug 25% klinikinių tyrimų dalyvių buvo moterys) ir amžiumi (maždaug 5% klinikinių tyrimų dalyvių buvo vyresni kaip 65 metų) susijusių entekaviro veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

Ilgalaikio stebėjimo tyrimas

Tyrimas 080 buvo randomizuotas atviras 4 fazės stebėjimo tyrimas, skirtas palyginti lėtinės HBV infekcijos ilgalaikio (iki 10 metų trukmės) gydymo entekaviru ($n = 6216$) ir jos ilgalaikio standartinio gydymo kitais nukleozidais (rūgštimis) ($n = 6162$) riziką. Pagrindinės klinikinės baigtys, vertintos šio tyrimo metu, buvo visi piktybiniai navikai (sudėtinė baigtis, kurią sudarė HCC ir kiti piktybiniai navikai), su kepenimis susijęs HBV infekcijos progresavimas, kiti negu HCC piktybiniai navikai, HCC ir mirtys, įskaitant susijusias su kepenų pažeidimu. Šio tyrimo metu entekavirą vartojusiems pacientams nenustatyta didesnės piktybinių navikų rizikos negu vartojusiems kitus vaistinius preparatus – tą parodė sudėtinė visų piktybinių navikų vertinamoji baigtis (331 atvejis entekavirą vartojusių ir 337 – kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų grupėje, RS = 0,93 [0,8-1,1]) ir atskira kitų negu HCC piktybinių navikų vertinamoji baigtis (95 atvejai entekaviro ir 81 – kitų vaistinių preparatų grupėje, RS = 1,1 [0,82-1,5]). Užfiksuoti su kepenimis susijusio HBV infekcijos progresavimo ir HCC atvejų skaičiai entekavirą vartojusių ir kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų grupėse buvo panašūs. Dažniausiai užfiksuotas piktybinis navikas abejose (entekavirą vartojusių ir kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų) grupėse buvo HCC, o antroje vietoje buvo virškinimo trakto piktybiniai navikai.

Specifinės populiacijos

Pacientai, kurių kepenų funkcija nekompensuota. 048 tyrimo metu 191 pacientas, sirgęs HBeAg teigiama arba neigiama lėtine HBV infekcija ir turėjęs nekompensuotą kepenų funkciją (CTP rodiklis ≥ 7), vartojo 1 mg entekaviro arba 10 mg adefoviro dipivoksilio 1 kartą per parą. Nuo HBV injekcijos šie pacientai anksčiau buvo negydyti arba gydyti (tačiau nevartojo entekaviro, adefoviro dipivoksilio ir tenofoviro dizoproksilo fumarato). Iki tyrimo vidutinis CTP rodiklis buvo 8,59, 26 % pacientų buvo C klasės pagal CTP. Iki tyrimo vidutinis MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) rodiklis buvo 16,23. Vidutinė HBV DNR koncentracija PCR metodu buvo 7,83 \log_{10} kopijų/ml, vidutinis ALT

aktyvumas serume – 100 vienetų/l; 54 % pacientų buvo HBeAg teigiami, 35 % pacientų iki tyrimo buvo rasta LVDr mutacijų. Entekaviro poveikis buvo palankesnis negu adefoviro dipivoksilio pagal pagrindinį veiksmingumo rodiklį – vidutinį HBV DNR koncentracijos PCR metodu pokytį po 24 savaitių. Atrinktų tyrimo rodiklių po 24 ir 48 savaitių duomenys pateikiami lentelėje.

	Po 24 savaitių		Po 48 savaitių	
	ETV 1 mg 1 kartą per parą	Adefoviro dipivoksilis 10 mg 1 kartą per parą	ETV 1 mg 1 kartą per parą	Adefoviro dipivoksilis 10 mg 1 kartą per parą
n	100	91	100	91
HBV DNR ^a				
Nerasta (< 300 kopijų/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Vidutinis pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo (log ₁₀ kopijų/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilus arba pagerėjęs CTP rodiklis ^{b, d}	66%	71%	61%	67%
MELD rodiklis Vidutinis pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^{c, e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg išnykimas ^b	1%	0	5%	0
Normalizavimasis: ^f				
ALT (≤ VNR) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
albumino (≥ ANR) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
bilirubino (≤ VNR) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
protrombino laiko (≤ VNR) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Tyrimas Roche COBAS AmpliCor PCR metodu (LLOQ = 300 kopijų/ml).

^b NC=F (nebaigę tyrimo = gydymas nesėkmingas) – nesėkmingam gydymui priskirti atvejai, kai vartojimas nutrauktas iki analizės savaitės dėl mirties, neveiksmingumo, nepageidaujamo reiškinio, vartojimo nurodymų nesilaikymo / nutrūkusio stebėjimo (pvz., HBV DNR ≥ 300 kopijų/ml).

^c NC=M (nebaigę tyrimo = nėra duomenų).

^d Sumažėjęs arba nepakitęs CTP rodiklis palyginus su buvusiu iki tyrimo.

^e ETV grupės pacientų MELD rodiklis iki tyrimo buvo 17,1, adefoviro dipivoksilio – 15,3.

^f Vardiklis yra pacientai, kuriems iki tyrimo nustatyti pakitę rodikliai.

* p < 0,05

VNR – viršutinė normos riba, ANR – apatinė normos riba.

Laikas iki hepatoceliulinės karcinomos pasireiškimo ar mirties (to įvykio, kuris įvyko pirmas) abiejų gydymo grupių pacientams buvo panašus; pacientų, vartojusių entekavirą, kumuliacinis mirštamumas tyrimo metu buvo 23 % (23/102), vartojusių adefoviro dipivoksilį – 33 % (29/89); kumuliacinis hepatoceliulinės karcinomos pasireiškimo dažnis tyrimo metu – atitinkamai 12 % (12/102) ir 20 % (18/89). Po 24 savaitių HBV DNR koncentracija < 300 kopijų/ml nustatyta 44 % entekaviro grupės ir 20 % adefoviro grupės pacientų, kuriems iki tyrimo rasta LVDr mutacijų, po 48 savaitių – atitinkamai 50 % ir 17 %.

Kartu ŽIV ir HBV infekuoti pacientai, gydomi HAART schema. Tyrime 038 dalyvavo 67 HBeAg teigiami ir vienas HBeAg neigiamas pacientas, kartu infekuoti ŽIV. Pacientams buvo nustatyta stabili kontroliuojama ŽIV infekcija (ŽIV RNR < 400 kopijų/ml) ir atsinaujinusi HBV viremija taikant HAART gydymo schemą, kurios sudėtyje yra lamivudinas. HAART schemose nėra emtricitabino ar tenofoviro disoproksilo fumarato. Iki pradedant vartoti entekaviro, lamivudino vartojimo trukmės mediana buvo 4,8 metų, o CD4 skaičiaus mediana – 494 ląstelių/mm³, tik 5 asmenų CD4 ląstelių skaičius buvo < 200/mm³. Pradėjus tyrimą, pacientai vartojo toliau vaistų, tarp kurių buvo lamivudinas, derinį ir pradėjo kartu (atsitiktinės atrankos būdu) vartoti 1 mg entekaviro 1 kartą per

parą (n = 51) arba placebo (n = 17). Ši tyrimo fazė truko 24 savaites. Vėliau visi pacientai dar 24 savaites vartojo entekavirą. Po 24 savaitių HBV kiekio sumažėjimas entekaviro grupėje buvo reikšmingai didesnis (-3,65 palyginus su padidėjimu 0,11 log₁₀ kopijų/ml). Pacientams, nuo pradžių vartojusiems entekavirą, HBV DNR sumažėjimas po 48 savaitių buvo -4,20 log₁₀ kopijų/ml, o ALT koncentracija sunormalėjo 37% iš tų, kuriems iki tyrimo buvo padidėjusi. HBeAg serologinė konversija nė vienam pacientui nepasireiškė.

Kartu ŽIV ir HBV infekuoti pacientai, negydomi HAART schema. Entekaviro poveikis kartu ŽIV ir HBV infekuotiems pacientams, kurie tuo pačiu metu nevartoja veiksmingų vaistų nuo ŽIV, netirtas. Pacientams, kartu infekuotiems ŽIV ir HBV bei gydomiems vien entekaviru (be HAART), pastebėtas ŽIV RNR koncentracijos sumažėjimas, o kai kuriais atvejais – ŽIV varianto M184V selekcija, turinti reikšmės parenkant HAART schemą, kurią gali reikėti skirti pacientui ateityje. Dėl atsparumo ŽIV pasireiškimo pavojaus tokiomis sąlygomis entekaviro vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems transplantuotos kepenys. 1 mg entekaviro 1 kartą per parą saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami vienos grupės tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 65 pacientai, kuriems dėl lėtinės HBV infekcijos komplikacijų buvo transplantuotos kepenys (HBV DNR koncentracija transplantacijos metu buvo < 172 TV/ml, t.y. maždaug 1000 kopijų /ml). 82 % tirtos populiacijos sudarė vyrai, 39 % – baltaodžiai ir 37 % - azijiečiai, vidutinis amžius buvo 49 metai. 89 % pacientų liga transplantacijos metu buvo HBeAg neigiama. Iš 61 paciento, kuriam buvo galima įvertinti veiksmingumą (jie gydėsi entekaviru bent 1 mėn.), 60 taip pat vartojo hepatito B imunoglobuliną (HBIg) kaip vieną iš profilaktikos po transplantacijos derinio vaistinių preparatų. 49 iš šių 60 pacientų HBIg vartojo ilgiau kaip 6 mėn. Praėjus 72 savaitėms po transplantacijos, nė vienu iš 55 stebėtų atvejų nenustatyta HBV virusologinio atkryčio, apibrėžto kaip HBV DNR koncentracija ≥ 50 TV/ml (maždaug 300 kopijų/ml); kontrolinių tyrimų metu 6 likusiems pacientams virusologinio atkryčio taip pat nenustatyta. Visiems 61 pacientui po transplantacijos išnyko HBsAg, bet 2 iš jų vėliau pasidarė HBsAg teigiami, nors HBV DNR ir toliau nebuvo randama (jos koncentracija buvo < 6 TV/ml). Nepageidaujimų reiškinų dažnis ir pobūdis šio tyrimo metu atitiko tikėtiną pacientams po kepenų transplantacijos ir žinomą entekaviro saugumo pobūdį.

Vaikų populiacija. Tyrimo Nr. 189 metu vertintas entekaviro veiksmingumas ir saugumas 180 vaikų ir paauglių nuo 2 iki < 18 metų, kurie anksčiau nevartojo nukleozidų, serga HBeAg teigiama lėtine hepatito B infekcija ir kurių kompensuota kepenų funkcija ir padidėjusi ALT koncentracija. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 koduotam gydymui 0,015 mg/kg (iki 0,5 mg) entekaviro per parą (N = 120) arba placebo (N = 60). Randomizacija buvo stratifikuota pagal amžiaus grupes (nuo 2 iki 6 metų, nuo > 6 iki 12 metų ir nuo > 12 iki < 18 metų). Pradiniai demografiniai duomenys ir HBV infekcijos savybės abiejų gydymo grupių ir visų amžiaus kohortų pacientams buvo panašūs. Įtraukiant į tyrimą, jo populiacijos vidutinė HBV DNR koncentracija buvo 8,1 log₁₀ TV/ml, vidutinė ALT koncentracija – 103 V/l. Pagrindinių vertinamųjų baigčių duomenys po 48 ir 96 savaitių pateikiami lentelėje žemiau.

	Entekaviras		Placebas *
	48 savaitės	96 savaitės	48 savaitės
n	120	120	60
HBV DNR < 50 TV/ml ir HBeAg serologinė konversija ^a	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNR < 50 TV/ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3, %
HBeAg serologinė konversija ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALT sunormalėjimas ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNR < 50 TV/ml ^a			
Iš pradžių HBV DNR < 8 log ₁₀ TV/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Iš pradžių HBV DNR ≥ 8 log ₁₀ TV/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^aNebaigimas = neveiksmingumas.

* Pacientai, kurie buvo randomizuoti į placebo grupę ir kuriems per 48 savaites neįvyko HBe serologinė konversija, antrus tyrimo metus vartojo nekoduotą entekavirą, todėl randomizuoti lyginimo duomenys turimi tik po 48 savaitių.

Virusų atsparumo vaikų organizme vertinimas yra pagrįstas anksčiau nukleozidų analogų nevartojusiu vaikų, sirgusių HBeAg teigiama lėtine HBV infekcija, duomenimis, gautais dviejų tyrimų (028 ir 189) metu. Šių dviejų tyrimų metu gauti atsparumo duomenys 183 pacientams, gydytiems ir stebėtiems pirmuosius metus, ir 180 pacientų, gydytų ir stebėtų antruosius metus. Genotipo vertinimas atliktas visiems pacientams, kurių mėginiai buvo paimti, ir kuriems per 96 savaites pasireiškė virusologinis „rikošetas“ arba HBV DNR po 48 arba 96 savaitių buvo ≥ 50 TV/ml. Antraisiais metais genotipinis atsparumas ETVr nustatytas 2 pacientams (kumuliacinė atsparumo susidarymo antraisiais metais tikimybė – 1,1 %).

Klinikinis atsparumas suaugusiems. Klinikinių tyrimų metu nukleozidų anksčiau nevartoję pacientai iš pradžių vartojo 0,5 mg, o lamivudinui atsparūs – 1 mg entekaviro. 24 gydymo savaitę arba vėliau PCR (polimerazės grandinės reakcijos) metodu tirta HBV DNR koncentracija virusų atsparumui nustatyti.

240 savaitių tyrus anksčiau nukleozidų nevartojusius pacientus, rtT184, rtS202arbartM250 ETVr pakeitimus rodančių genotipinių duomenų rasta 3 entekavirą vartojusiems pacientams, iš kurių dviem pasireiškė virusologinis „rikošetas“ (žr. lentelę). Šių pakeitimų rasta tik kartu su LVDr pakeitimais (rtM204V, rtL180M).

Genotipinis atsparumas entekavirui, pasireiškęs per 5 metus tyrimų su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais					
	Pirmi metai	Antri metai	Treti metai ^a	Ketvirtai metai ^a	Penkti metai ^a
Gydyti ir dėl galimo atsparumo tirti pacientai ^b	663	278	149	121	108
Pacientai, kuriems konkrečiais metais pasireiškė:					
- genotipinis ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d	1	0	1	0	0
Kumuliacinė tikimybė:					
- genotipinio ETVr ^c pasireiškimo	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotipinio ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d pasireiškimo	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Duomenys gauti stebint 1 mg entekaviro dozę vartojusius pacientus: trečiaisiais metais 147 iš 149 pacientų, ketvirtaisiais ir penktaisiais metais – visus pacientus bei taip pat entekaviro ir lamivudino derinį vartojusius pacientus (paskui taikytas ilgalaikis gydymas entekaviru): trečiaisiais metais – 130 iš 149 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 20 savaitių), ketvirtaisiais metais – 1 pacientą iš 121 (vieną savaitę) paskesnio įtraukimo tyrimo metu.

^b Skaičiuoti pacientai, kuriems gydymo metu bent kartą PCR metodu tirta HBV DNR koncentracija: pirmaisiais metais – nuo 24 iki 58 savaitės imtinai, antraisiais – nuo 59 iki 102 savaitės imtinai, trečiaisiais – nuo 103 iki 156 savaitės imtinai, ketvirtaisiais – nuo 157 iki 204 savaitės imtinai, penktaisiais – nuo 205 iki 252 savaitės imtinai.

^c Pacientams taip pat nustatyta LVDr pakeitimų.

^d PCR metodu nustatytas HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ (palyginus su buvusiu minimalia), patvirtintas paskesniais tyrimais arba stebėjimo laikotarpio pabaigoje.

ETVr pakeitimų (kartu su rtM204V/I ± rtL180M LVDr pakeitimais) iki gydymo rasta 10/187 (5%) lamivudinui atsparių pacientų, vartojusių entekavirą ir tirtų dėl galimo atsparumo, mėginiuose. Tai rodo, kad atsparumą entekavirui lemiantys pakeitimai gali atsirinkti vartojant lamivudiną ir mažu dažniu egzistuoti dar iki pradendant vartoti entekavirą. Per 240 savaitių 3 iš 10 minėtų pacientų pasireiškė virusologinis „rikošetas“ (HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ palyginus su buvusiu minimalia). Per 240 savaitių pasireiškusio atsparumo entekavirui tyrimų su lamivudinu, atliktų atspariais pacientais, metu duomenys apibendrinami lentelėje:

Genotipinis atsparumas entekavirui, pasireiškęs per 5 metus tyrimų su lamivudinui atspariais pacientais					
	Pirmi metai	Antri metai	Treti metai ^a	Ketvirtai metai ^a	Penkti metai ^a
Gydyti ir dėl galimo atsparumo tirti pacientai ^b	187	146	80	52	33
Pacientai, kuriems konkrečiais metais pasireiškė:					
- genotipinis ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumuliacinė tikimybė:					
- genotipinio ETVr ^c pasireiškimo	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotipinio ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d pasireiškimo	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Duomenys gauti stebint entekaviro ir lamivudino derinį vartojusius pacientus (paskui taikytas ilgalaikis gydymas entekaviru): trečiaisiais metais – 48 iš 80 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 13 savaičių), ketvirtaisiais metais – 10 iš 52 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 38 savaitės), penktaisiais metais – 1 iš 33 pacientų (vartojimo trukmė – 16 savaičių) paskesnio įtraukimo tyrimo metu.

^b Skaičiuoti pacientai, kuriems gydymo metu bent kartą PCR metodu tirta HBV DNR koncentracija: pirmaisiais metais – nuo 24 iki 58 savaitės imtinai, antraisiais – nuo 59 iki 102 savaitės imtinai, trečiaisiais – nuo 103 iki 156 savaitės imtinai, ketvirtaisiais – nuo 157 iki 204 savaitės imtinai, penktaisiais – nuo 205 iki 252 savaitės imtinai.

^c Pacientams taip pat nustatyta LVDr pakeitimų.

^d PCR metodu nustatytas HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ (palyginus su buvusiu minimalia), patvirtintas paskesniais tyrimais arba stebėjimo laikotarpio pabaigoje.

^e ETVr pasireiškė bet kuriais „rikošetais“ – nurodytais metais.

64 % (9/14) pacientų, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, o HBV DNR buvo $< 10^7 \log_{10}$ kopijų/ml, 48 savaitę HBV DNR sumažėjo iki < 300 kopijų/ml. Šiems 14 pacientų genotipinis atsparumas entekavirui pasireiškė rečiau (kumuliacinė tikimybė 5 metų stebėjimo laikotarpiu – 18,8 %) negu bendroje tyrimo populiacijoje (žr. lentelę). Pacientams, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, o 24-ą savaitę PCR metodu nustatytas HBV DNR kiekis $< 10^4 \log_{10}$ kopijų/ml, atsparumas nustatytas rečiau negu tiems, kuriems šis kiekis tiek nesumažėjo (5 metų kumuliacinė tikimybė – 17,6 % [n = 50] plg. su 60,5 % [n = 135]).

2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų integruota analizė. Vaistinių preparatų užregistravus 2 ir 3 fazės 17 klinikinių tyrimų integruotos analizės duomenimis greitai atsiradęs su entekavir atsparumu susijęs rtA181C pakeitimas buvo nustatytas 5 iš 1461 asmenų gydytų entekaviru. Šis pakeitimas buvo nustatytas tik esant su lamivudino atsparumu susijusiems rtL180M plius rtM204V pakeitimams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. Entekaviras greitai rezorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 0,5 - 1,5 val. Absolūtus biologinis įsisavinamumas nenustatytas. Remiantis nepakitusio vaisto išskyrimo su šlapimu duomenimis, jo biologinis įsisavinamumas turėtų būti bent 70%. Vartojant daugkartines 0,1 - 1 mg dozes, nustatytas dozei proporcingas C_{max} ir AUC didėjimas. Vartojant šį vaistą 1 kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija susidaro per 6 - 10 dienų, vaisto susikaupia maždaug dvigubai. Kai dozė 0,5 mg, tai C_{max} ir C_{min} esant pusiausvyrinei koncentracijai būna atitinkamai 4,2 ir 0,3 ng/ml, o kai dozė 1 mg – atitinkamai 8,2 ir 0,5 ng/ml. Nustatyta, kad tabletės ir geriamasis tirpalas sveikiems asmenims yra bioekvivalentiški, todėl šias farmacines formas galima keisti vieną kita.

Išgėrus 0,5 mg entekaviro su standartiniu didelio riebumo (945 kcal, 54,6 g riebalų) ar lengvu maistu (379 kcal, 8,2 g riebalų), vaisto rezorbcija buvo šiek tiek lėtesnė (1 - 1,5 val. su maistu palyginus su 0,75 val. nevalgus), C_{max} – 44 - 46% mažesnė, AUC – 18 - 20% mažesnis. Šis C_{max} ir AUC sumažėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu nukleozidų nevartojusiems pacientams, tačiau gali turėti įtakos veiksmingumui gydant lamivudinui atsparius pacientus (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas. Apskaičiuotasis entekaviro pasiskirstymo tūris yra didesnis negu bendras organizme esančio vandens tūris. *In vitro* maždaug 13% entekaviro prisijungia prie žmogaus serumo baltymų.

Biotransformacija. Entekaviras nėra nei CYP450 fermentų substratas, nei jų induktorius ar inhibitorius. Pavartojus ¹⁴C-entekaviro, oksiduotų ar acetilintų metabolitų nerasta, o rastas II fazės metu susidarančių metabolitų (gliukurono ir sulfato konjugatų) kiekis buvo mažas.

Eliminacija. Daugiausia entekaviro pašalinama per inkstus. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, maždaug 75% pavartoto vaisto kiekio randama šlapime nepakitusio. Inkstinis klirensas nepriklauso nuo dozės ir būna 360 - 471 ml/min. Tai leidžia manyti, kad entekaviras filtruojamas glomeruluose ir sekretuojamas kanalėliuose. Susidarius didžiausiai entekaviro koncentracijai plazmoje, vėliau ji mažėja dviejų eksponenčių tvarka (galutinis pusinis eliminacijos laikas – maždaug 128 - 149 val.). Nustatytas 1 kartą per parą vartojamo vaisto akumuliacijos indeksas yra maždaug 2 kartai. Tai rodo, kad efektyvusis pusinis akumuliacijos laikas yra apie 24 val.

Kepenų nepakankamumas. Farmakokinetikos parametrai pacientų, sergančių vidutinio laipsnio ar sunkiu kepenų nepakankamumu ir su normalia kepenų funkcija, būna panašūs.

Inkstų nepakankamumas. Mažėjant kreatinino klirensui, mažėja ir entekaviro klirensas. Per 4 val. trukmės hemodializę pašalinama maždaug 13% vaisto dozės, CAPD metu – 0,3%. Entekaviro farmakokinetikos pacientų, neapsikrėtusių lėtine hepatito B infekcija, organizme parametrai išgėrus vieną 1 mg dozę pateikiami lentelėje:

	Inkstų funkcija iki gydymo (kreatinino klirensas, ml/min.)					
	Normali > 80 (n = 6)	Lengvai sutrikusi > 50; ≤ 80 (n = 6)	Vidutiniškai sutrikusi 30-50 (n = 6)	Sunkiai sutrikusi 20-< 30 (n = 6)	Sunkiai sutrikusi, gydoma hemodia- lizėmis (n = 6)	Sunkiai sutrikusi, gydoma CAPD (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (variacijos koeficientas%)	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·val./ml) (variacijos koeficientas)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
Inkstinis klirensas (ml/min) (vidutinis kvadratinis nuokrypis)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	neaktualus	neaktualus
Bendras klirensas/F (ml/min) (vidutinis kvadratinis nuokrypis)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Po kepenų transplantacijos. Entekaviro ekspozicija HBV infekuotiems pacientams, po kepenų transplantacijos vartojusiems palaikomąją ciklosporino A ar takrolimuso dozę (n = 9), buvo maždaug 2 kartus didesnė negu sveikiems asmenims, kurių inkstų funkcija normali. Įtakos entekaviro ekspozicijos tokių pacientų organizme padidėjimui turėjo pakitusi inkstų funkcija (žr. 4.4 skyrių).

Lytis. Dėl inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumų moterų AUC buvo 14% didesnis negu vyrų. Atsižvelgiant į inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumus koreguota vaisto ekspozicija vyrams ir moterims nesiskiria.

Senyvas amžius. Amžiaus įtaka entekaviro farmakokinetikai vertinta lyginant ją senyvų (65 - 83 metų, moterų amžiaus vidurkis – 69, vyrų – 74 metai) ir jaunų (20 - 40 metų, moterų amžiaus vidurkis – 29, vyrų – 25 metai) žmonių organizme. AUC senyviems pacientams buvo 29% didesnis negu jauniems (daugiausia tai lėmė skirtinga inkstų funkcija ir skirtingas kūno svoris). Senyvų žmonių AUC, koreguotas atsižvelgiant į inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumus, buvo 12,5% didesnis negu jaunų. Populiacinė farmakokinetikos analizė, kuriai imti 16 - 75 metų amžiaus pacientų duomenys, reikšmingos amžiaus įtakos entekaviro farmakokinetikai neparodė.

Rasė. Populiacijos farmakokinetikos analizė reikšmingos rasės įtakos entekaviro farmakokinetikai neparodė, tačiau išvadas galima daryti tik dėl kaukaziečių ir azijiečių, kadangi kitose grupėse tiriamųjų buvo per mažai.

Vaikų populiacija. Tyrimo Nr. 028 metu vertinta entekaviro farmakokinetika esant pusiausvyros koncentracijai 24 nukleozidų anksčiau nevartojusių HBeAg teigiamų vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurių kepenų funkcija kompensuota, organizme. Anksčiau nukleozidais negydytiems vaikams, vartojusiems 0,015 mg/kg (iki 0,5 mg) entekaviro 1 kartą per parą, jo ekspozicija buvo panaši kaip suaugusiesiems, vartojantiems 0,5 mg 1 kartą per parą. C_{max} , AUC₀₋₂₄ ir C_{min} jiems buvo atitinkamai 6,31 ng/ml, 18,33 ng×val./ml ir 0,28 ng/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su šunimis atlikti kartotinių dozių toksiškumo tyrimai parodė laikiną perivaskulinį uždegimą centrinėje nervų sistemoje (poveikio nesukelianti dozė atitiko 19 kartų didesnę ekspoziciją negu žmonėms, vartojantiems 0,5 mg, ir 10 kartų didesnę negu vartojantiems 1 mg). Su kitų rūšių gyvūnais (įskaitant beždžiones, kurioms entekaviro duota kasdien vienerius metus, sukeliant 100 ar daugiau kartų didesnę negu būna žmogui ekspoziciją) atliktų kartotinių dozių tyrimų duomenys tokio poveikio neparodė.

Tiriant toksinį poveikį reprodukcijai, gyvūnams duota entekaviro iki 4 savaičių. Esant didelei ekspozicijai, žiurkių patinų ar patelių vaisingumo sutrikimus rodančių duomenų negauta. Tiriant kartotinių dozių toksiškumą graužikams ir šunims (esant ≥ 26 kartus didesnei negu būna žmogui ekspozicijai), rasta sėklidžių pokyčių (sėklinių kanalėlių degeneracija). Vienerių metų trukmės tyrimas beždžionių sėklidžių pokyčių neparodė.

Duodant entekaviro vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms, toksinio poveikio embrionui ir vaikingai patelei nesukeliantis ekspozicijos atitiko ≥ 21 kartą didesnes negu būna žmogui. Tyrimų su žiurkėmis metu esant didelei ekspozicijai pastebėtas toksinis poveikis vaikingai patelei bei embrionui ar vaisiui (rezorbcija), mažesnis vaisių kūno svoris, uodegos ir slankstelių apsigimimų, sumažėjęs slankstelių, sternebrų (pirminių krūtinkaulio segmentų) ir falangų kaulėjimas, rasta papildomų juosmens slankstelių ir šonkaulių. Tyrimų su triušiais metu esant didelei ekspozicijai pastebėtas toksinis poveikis embrionui ar vaisiui (rezorbcija), sumažėjęs poliežuvinio kaulo kaulėjimas, dažniau rastas 13-as šonkaulis. Su žiurkėmis atlikto perinatalinio ir postnatalinio tyrimo metu kenksmingo poveikio palikuonims nenustatyta. Atskiro tyrimo metu entekaviro duodant žiurkėms 10 mg/kg dozėmis vaikingumo ir laktacijos laikotarpiams, nustatyta vaisiaus ekspozicija entekavirui, vaisto rasta ir piene. Žiurkių jaunikliams davus entekaviro 4-80 dienomis po gimimo, vėliau (110-114 dienomis po gimimo) nustatyta saikingai susilpnėjusi akustinė išgąščio reakcija, tačiau, kol joms buvo duodama šio vaistinio preparato, to nepastebėta (AUC buvo ≥ 92 kartus didesnė negu 0,5 mg dozė vartojantiems

suaugusiesiems ir atitinkamą dozę vartojantiems vaikams). Atsižvelgiant į ekspozicijos ribas, šie duomenys neturėtų būti reikšmingi klinikai.

Ames mikrobiologinis mutageninio poveikio tyrimas, žinduolių ląstelių genų mutacijų mėginys ir su Sirijos žiurkėno embrioninėmis ląstelėmis atliktas transformacijos tyrimas genotoksinio poveikio neparodė. Mikrobranduolių tyrimo ir DNR reparacijos tyrimo su žiurkėmis duomenys taip pat buvo neigiami. Entekaviras sukėlė klastogeninį poveikį auginamiems žmogaus limfocitams esant gerokai didesnėms negu būna klinikoje koncentracijoms.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimas, atliktas su pelių patiniais, parodė plaučių navikų padažnėjimą esant atitinkamai 4 ar daugiau bei 2 ar daugiau kartų didesnei ekspozicijai negu būna žmonėms, vartojantiems atitinkamai 0,5 mg ir 1 mg. Prieš išaugant navikams, plaučiuose būdavo nustatoma pneumocitų proliferacija, kurios nerasta nei žiurkėms, nei šunims, nei beždžionėms. Tai rodo, kad pelėms pastebėto plaučių navikų augimo esminis mechanizmas buvo rūšiai specifinis. Kitų navikų (smegenų gliomų žiurkių patinams ir patelėms, kepenų karcinomų pelių patinams, gerybinių kraujagyslių navikų pelių patelėms bei kepenų adenomų ir karcinomų žiurkių patelėms) padažnėjimas nustatytas tik visą gyvenimą esant didelei ekspozicijai. Vis dėlto poveikio nesukeliančios koncentracijos tiksliai nustatyti nepavyko. Ar iš šių duomenų galima spręsti apie poveikį žmogui, nežinoma. Klinikiniai duomenys pateikiami 5.1 skyriuje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Krospovidonas

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Tabletės plėvelė

Titano dioksidas

Hipromeliozė

Makrogolis 400

Polisorbatas 80 (E433)

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Krospovidonas

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas

Tabletės plėvelė

Titano dioksidas

Hipromeliozė

Makrogolis 400

Raudonasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo dėžutėje.

Buteliukai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dėžutėje yra:

- 30 x 1 plėvele dengtų tablečių (po 10 x 1 plėvele dengtų tablečių 3 perforuotose dalomosiose Al/Al lizdinėse plokštelėse) arba
- 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (po 10 x 1 plėvele dengtų tablečių 9 perforuotose dalomosiose Al/Al lizdinėse plokštelėse).

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių. Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės ir talpyklės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Lizdinės plokštelės – EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

Buteliukai – EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės

Lizdinės plokštelės – EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

Buteliukai – EU/1/06/343/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. birželio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2011 m. birželio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}>

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Baraclude 0,05 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml geriamojo tirpalo yra 0,05 mg entekaviro (monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

380 mg maltitolio/ml;

1,5 mg metilo hidroksibenzoato/ml;

0,18 mg propilo hidroksibenzoato/ml;

0,3 mg natrio/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Skaidrus nuo bespalvio iki blyškiai gelsvo tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Baraclude vartojamas lėtinei hepatito B viruso (HBV) infekcijai (žr. 5.1 skyrių) gydyti suaugusiems, kai:

- kepenų liga kompensuota, yra aktyvią virusų replikaciją rodančių duomenų, nuolat padidėjusi alanino aminotransferazės (ALT) koncentracija serume, o histologiniai duomenys rodo aktyvų uždegimą ir (arba) fibrozę;
- kepenų liga nekompensuota (žr. 4.4 skyrių).

Ši indikacija (esant kompensuotai arba nekompensuotai kepenų ligai) pagrįsta klinikinių tyrimų, atliktų su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais, užsikrėtusiais HBeAg teigiama ir HBeAg neigiama HBV infekcija, duomenimis. Dėl pacientų, sergančių lamivudinui atspariu (refrakteriniu) hepatitu B, žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius.

Baraclude taip pat skirtas gydyti lėtine HBV infekcija sergančius nukleozidų nevartojusius vaikus nuo 2 iki < 18 metų, kurių kepenų funkcija kompensuota, ir yra aktyvią virusų replikaciją rodančių duomenų bei nuolat padidėjusi ALT koncentracija serume arba histologiniai duomenys rodo vidutinio sunkumo ar sunkų uždegimą ir (ar) fibrozę. Dėl sprendimo, ar pradėti vaikų gydymą, žiūrėti 4.2, 4.4 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis lėtinės hepatito B infekcijos gydymo patirties.

Išgėrus kiekvieną dozę, matavimo šaukštelį rekomenduojama nuplauti vandeniu.

Dozavimas

Kompensuota kepenų liga

Nukleozidų nevartojusiems suaugusiems pacientams rekomenduojama dozė yra 0,5 mg 1 kartą per parą, valgant arba kitu laiku.

Lamivudinui atspariems suaugusiems pacientams (t.y. jei nustatyta viremija vartojant lamivudiną arba atsparumą lamivudinui lemiančios [LVDr] mutacijos) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius) rekomenduojama dozė yra 1 mg 1 kartą per parą. Ji geriama kai skrandis tuščias, t.y. iki valgio likus bent 2 val. ir po jo praėjus bent 2 val. (žr. 5.2 skyrių). Jei yra LVDr mutacijų, tai pasirinktinu laikytinas gydymas ne entekaviru atskirai, bet jo deriniu su kitu antivirusiniu vaistiniu preparatu (tokiu, kad nebūtų kryžminio atsparumo nei jam ir entekavirui, nei jam ir lamivudinui) (žr. 4.4 skyrių).

Nekompensuota kepenų liga

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams, kurių kepenų liga nekompensuota, yra 1 mg 1 kartą per parą. Ją reikia gerti esant tuščiam skrandžiui (daugiau kaip 2 val. prieš valgį ir daugiau kaip 2 val. po jo) (žr. 5.2 skyrių). Apie pacientus, sergančius lamivudinui atspariu hepatitu B, žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nežinoma. Gydymo nutraukimo tikslingumą galima svarstyti atsižvelgiant į šiuos nurodymus:

- HBeAg teigiami suaugę pacientai gydomi bent 12 mėn. po HBe serologinės konversijos (t.y. kol dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, paimtuose bent 3 - 6 mėn. intervalu, bus nerasta HBeAg ir HBV DNR bei rasta anti-HBe) arba iki HBs serologinės konversijos arba kol bus nustatyta, kad vaistas pasidarė neveiksmingas (žr. 4.4 skyrių);
- HBeAg neigiami suaugę pacientai gydomi bent iki HBs serologinės konversijos arba kol bus nustatyta, kad vaistas pasidarė neveiksmingas. Jei vaisto vartojama ilgiau kaip 2 metus, paciento būklę rekomenduojama reguliariai tirti norint įsitikinti, ar tinkamas tolesnis šio vaisto vartojimas.

Pacientų, sergančių nekompensuota kepenų liga arba ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Sprendimą dėl vaikų gydymo reikia priimti kruopščiai įvertinus konkretaus paciento poreikius ir atsižvelgiant galiojančias vaikų gydymo metodikas, įskaitant pradinių histologinių duomenų vertinimą. Tęsiamo gydymo sukeltos ilgalaikės virusologinės supresijos teikiamą naudą reikia vertinti atsižvelgiant į ilgalaikio gydymo keliamus pavojus, įskaitant atsparių hepatito B virusų atsiradimo galimybę.

ALT koncentracija serume turi būti nuolat padidėjusi bent 6 mėn. prieš pradėdant gydyti HBeAg teigiamu lėtiniu hepatitu B sergančius vaikus, kurių kepenų funkcija kompensuota, ir bent 12 mėn. prieš pradėdant gydyti HBeAg neigiamus vaikus.

Rekomenduojamos 1 kartą per parą vartojamos dozės 10 kg ir daugiau sveriantiems vaikams nurodytos žemiau pateikiamoje lentelėje. Šio vaistinio preparato galima gerti valgant arba kitu laiku. Geriamojo tirpalo skiriama mažesnio kaip 32,6 kg kūno svorio pacientams. 32,6 kg ir didesnio svorio vaikams skiriama 10 ml (0,5 mg) geriamojo tirpalo arba viena 0,5 mg tabletė 1 kartą per parą.

Dozavimas nukleozidų nevartojusiems vaikams nuo 2 iki < 18 metų	
Kūno svoris ^a	Rekomenduojama geriamojo tirpalo dozė, vartojama 1 kartą per parą ^b
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml

19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
bent 32,6 kg ^b	10,0 ml

^a Kūno svorį reikia suapvalinti iki artimiausio 0,1 kg.

^b 32,6 kg ir didesnio svorio vaikams skiriama 10 ml (0,5 mg) geriamojo tirpalo arba viena 0,5 mg tabletė 1 kartą per parą.

Vaikų gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nežinoma. Remiantis galiojančiomis vaikų gydymo metodikomis, tikslingumą nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą galima svarstyti atsižvelgiant į šią informaciją:

- HBeAg teigiami vaikai gydomi bent 12 mėn. po to, kai neberandama HBV DNR ir pasireiškia HBeAg serologinė konversija (dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, paimtuose bent 3-6 mėn. intervalu, neberandama HBeAg ir randama anti-HBe) arba pasireiškia HBs serologinė konversija arba nustatomas vaistinio preparato neveiksmingumas. Baigus gydyti, reikia reguliariai tirti ALT ir HBV DNR koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių);
- HBeAg neigiami vaikai gydomi, kol pasireiškia HBs serologinė konversija arba yra įrodymų, kad vaistinis preparatas neveiksmingas.

Farmakokinetika vaikų, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, organizme netirta.

Senyviems pacientams. Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia. Ji koreguojama atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją (žr. dozavimo rekomendacijas sergant inkstų nepakankamumu ir 5.2 skyrių).

Lytis ir rasė. Dėl lyties ar rasės dozės koreguoti nereikia.

Inkstų nepakankamumas. Mažėjant kreatinino klirensui, mažėja ir entekaviro klirensas (žr. 5.2 skyrių). Jei kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml/min. (įskaitant pacientus, kuriems atliekama hemodializė arba nepertraukiamą ambulatorinę peritoninę dializę, CAPD), vaisto dozę rekomenduojama koreguoti. Rekomenduojama pasirinkti Baraclude geriamąjį tirpalą ir vartoti mažesnę paros dozę (ji nurodyta lentelėje). Kai geriamojo tirpalo neturima, vietoje to galima ilginti vartojimo intervalą (tai taip pat nurodyta lentelėje). Siūlomas dozės koregavimas pagrįstas riboto duomenų kiekio ekstrapoliavimu, jo saugumas ir veiksmingumas kliniškai neiširtas, todėl reikia atidžiai stebėti virologinį atsaką.

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Baraclude dozavimas	
	Nukleozidų nevartojusiems pacientams	Lamivudinui atspari arba nekompensuota kepenų liga
≥ 50	0,5 mg 1 kartą per parą	1 mg 1 kartą per parą
30-49	0,25 mg 1 kartą per parą arba po 0,5 mg kas 48 val.	0,5 mg 1 kartą per parą
10-29	0,15 mg 1 kartą per parą arba po 0,5 mg kas 72 val.	0,3 mg 1 kartą per parą arba po 0,5 mg kas 48 val.
< 10 Hemodializė arba CAPD**	0,05 mg 1 kartą per parą arba po 0,5 mg kas 5-7 dienas	0,1 mg 1 kartą per parą arba po 0,5 mg kas 72 val.

** Hemodializės dienomis entekaviro vartojama po hemodializės.

Kepenų nepakankamumas. Dėl kepenų nepakankamumo dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Baraclude vartojamas per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų nepakankamumas. Inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams dozę rekomenduojama koreguoti (žr. 4.2 skyrių). Siūlomas dozės koregavimas pagrįstas riboto duomenų kiekio ekstrapoliavimu, jo saugumas ir veiksmingumas kliniškai neištirtas, todėl reikia atidžiai stebėti virologinį atsaką.

Hepatito paūmėjimai. Gana dažnai pasitaiko spontaniųjų lėtinio hepatito B paūmėjimų. Jiems būdingas trumpalaikis ALT koncentracijos serume padidėjimas. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kurių pacientų serume gali padidėti ALT koncentracija mažėjant HBV DNR koncentracijai (žr. 4.8 skyrių). Tokių paūmėjimų, pradėjus vartoti entekavirą, pasireiškimo pradžios mediana buvo 4 - 5 savaitės. Pacientų, kurių kepenų funkcija kompensuota, serume padidėjus ALT koncentracijai, bilirubino koncentracija kartu nepadidėdavo, kepenų funkcijos dekomensacija nepasireikšdavo. Progresavusia kepenų liga arba ciroze sergantiems pacientams kepenų funkcijos dekomensacijos paūmėjus hepatitui pavojus gali būti didesnis, todėl gydymo metu juos reikia atidžiai stebėti.

Hepatito paūmėjimo atvejų aprašyta ir baigus hepatito B gydymą (žr. 4.2 skyrių). Po gydymo pasireiškę paūmėjimai dažniausiai būdavo susiję su HBV DNR koncentracijos padidėjimu ir dauguma atvejų praeidavo savaime. Vis dėlto aprašyta ir sunkių (net lėmusių mirtį) paūmėjimų.

Iki tol nukleozidų nevartojusiems pacientams baigus vartoti entekavirą, paūmėjimai pasireikšdavo po laikotarpio, kurio trukmės mediana – 23 - 24 savaitės. Dauguma jų pastebėta HBeAg neigiamiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Baigus vaistų nuo hepatito B vartojimą, bent 6 mėn. reikia kartotinai tirti kepenų funkciją klinikiniais ir laboratoriniais metodais. Prireikus galima vėl skirti vaistų nuo hepatito B.

Pacientams, sergantiems nekompensuota kepenų liga. Pacientams, sergantiems nekompensuota kepenų liga (ypač C klasės pagal Child-Turcotte-Pugh, CTP), sunkių kepenų pažeidimo nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežasties) pasireiškė dažniau negu tiems, kurių

kepenų funkcija buvo kompensuota. Be to, nekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams gali būti didesnė laktatinės acidozės ir tam tikrų inkstų nepageidaujamų reiškinių (pvz., hepatorenalinio sindromo) rizika. Dėl to šios pacientų populiacijos klinikinius ir laboratorinius rodiklius reikia atidžiai tikrinti (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Laktatinė acidozė ir sunki hepatomegalija su steatoze. Buvo atvejų, kai vartojant nukleozidų analogus, pasireiškė laktatinė acidozė (nesant hipoksemijos), kai kuriais atvejais lėmė mirtį. Dažniausiai kartu būdavo sunki hepatomegalija ir kepenų steatozė. Entekaviras yra nukleozido analogas, todėl negalima atmesti tokio pavojaus ir vartojant jį. Nukleozidų analogų vartojimą būtina nutraukti, jeigu greitai didėja aminotransferazių koncentracijos, progresuoja hepatomegalija arba pasireiškia neišskios kilmės metabolinė (laktatinė) acidozė. Gerybiniai viršinio sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas) gali rodyti laktatinės acidozės vystimąsi. Sunkūs ir kartais lėmę mirtį atvejai buvo susiję su pankreatitu, kepenų nepakankamumu / steatoze, inkstų nepakankamumu ir didesne laktato koncentracija serume. Jeigu nustatyta hepatomegalija, hepatitas arba kitokių kepenų pažeidimo rizikos veiksnių, nukleozidų analogų skiriama atsargiai, ypač nutukusioms moterims. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Norėdamas nustatyti, ar aminotransferazių koncentracijos padidėjimas yra atsakas į gydymą, ar gali būti susijęs su laktatine acidoze, gydytojas turi ištirti, ar ALT koncentracijos pokyčiai susiję su palankiais kitų laboratorinių lėtinio hepatito B žymenų pokyčiais.

Atsparumas ir specialios atsargumo priemonės lamivudinui atspariems pacientams. HBV polimerazės mutacijos, koduojančios atsparumą lamivudinui lemiančius pakeitimus, gali sąlygoti antrinių pakeitimų, įskaitant susijusius su atsparumu entekavirui (ETVr), atsiradimą. Nedideliame procentui pacientų, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, iki pradėdant gydymą rasta ETVr pakeitimų rtT184, rtS202 ar rtM250 liekanose. Lamivudinui atsparia HBV infekcija užsikrėtusiems pacientams kyla didesnis atsparumo entekavirui pasireiškimo pavojus negu tiems, kurių infekcija lamivudinui neatspari. Genotipinio atsparumo entekavirui pasireiškimo kumuliacinė tikimybė per 1, 2, 3, 4 ir 5 gydymo metus tiriant pacientus, kurių infekcija atspari lamivudinui, buvo atitinkamai 6 %, 15 %, 36 %, 47 % ir 51 %. Būtina atidžiai stebėti lamivudinui atspariai populiacijai priklausančių pacientų virusologinį atsaką ir daryti reikiamus atsparumo tyrimus. Jeigu po 24 entekaviro vartojimo savaitių virusologinis atsakas yra silpnėjęs už optimalų, svarstyti gydymo koregavimo tikslingumas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Pradedant gydyti pacientus, kurių anamnezės dokumentuose užfiksuotas lamivudinui atsparus HBV, pasirinktinu laikytinas gydymas ne entekaviru atskirai, bet jo deriniu su kitu antivirusiniu vaistiniu preparatu (tokiu, kad nebūtų kryžminio atsparumo nei jam ir entekavirui, nei jam ir lamivudinui). Esamas lamivudinui atsparus HBV yra susijęs su didesne atsparumo entekavirui rizika, nepriklausomai nuo kepenų ligos sunkumo laipsnio, o virusų kiekio padidėjimas nekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams gali sukelti sunkių klinikinių kepenų ligos komplikacijų. Dėl to pacientams, kurie serga lamivudinui atspariu HBV ir turi dekompenсуotą kepenų funkciją, tikslingiau skirti entekaviro ir kito antivirusinio vaistinio preparato, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu arba entekaviru, derinį negu monoterapiją entekaviru.

Vaikų populiacija. Vaikams, kurių pradinė HBV DNR koncentracija buvo $\geq 8,0 \log_{10}$ TV/ml, virusologinis atsakas (HBV DNR < 50 TV/ml) pasireiškė rečiau (žr. 5.1 skyrių). Tokiems vaikams entekaviro turi būti vartojama tik jei laukiama nauda viršiją galimą pavojų (pvz., virusų atsparumo). Kai kurių vaikų lėtinį aktyvų hepatitą B gali tekti gydyti ilgai ar net visą gyvenimą, todėl būtina įvertinti entekaviro įtaką vėlesnio gydymo galimybėms.

Pacientai, kuriems transplantuotos kepenys. Jeigu toks pacientas vartoja ciklosporiną arba takrolimusą, jo inkstų funkciją reikia atidžiai tirti prieš skiriant entekaviro ir gydymo metu (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie kartu infekuoti ir hepatitu C arba D. Duomenų apie entekaviro veiksmingumą pacientams, kartu infekuotiems hepatito C ar D virusu nėra.

Pacientams, kurie kartu infekuoti žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) ir HBV, tuo pačiu metu negaunantys antiretrovirusinio gydymo. Entekaviro poveikis kartu ŽIV ir HBV infekuotiems

pacientams, kurie tuo pačiu metu nevartoja veiksmingų vaistų nuo ŽIV, netirtas. Entekaviru gydant ŽIV infekuotus lėtinio hepatito B infekcija sergančius pacientus, kuriems netaikomas didelio aktyvumo antivirusinis gydymas (HAART), buvo atsparumo ŽIV pasireiškimo atvejų (žr. 5.1 skyrių). Dėl to kartu ŽIV ir HBV infekuotiems pacientams, kuriems netaikomas HAART, entekaviro skirti negalima. Entekaviro veiksmingumas ŽIV infekcijai gydyti netirtas, todėl šiai indikacijai jis nerekomenduojamas.

Pacientams, kurie kartu infekuoti ŽIV ir HBV, tuo pačiu metu gaunantys antiretrovirusinį gydymą. Entekaviro poveikis tirtas 68 kartu ŽIV ir HBV infekuotiems suaugusiems pacientams taikant HAART, kurio sudėtyje yra lamivudinas (žr. 5.1 skyrių). Duomenų apie entekaviro veiksmingumą HBeAg neigiamiems pacientams, kartu infekuotiems ŽIV, nėra. Duomenų apie pacientus, kartu infekuotus ŽIV ir turinčius mažą CD4 ląstelių kiekį (< 200 ląstelių/mm³), yra mažai.

Bendros. Pacientą reikia įspėti, kad nėra duomenų apie tai, jog entekaviro vartojimas sumažintų pavojų aprkresti kitus žmones HBV, todėl būtina imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

Maltitolis. Baraclude geriamojo tirpalo sudėtyje yra maltitolio. Šio vaisto negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas. Baraclude tablečių sudėtyje maltitolio nėra, todėl fruktozės netoleruojantiems pacientams jas vartoti galima.

Parahidroksibenzoatai. Baraclude geriamojo tirpalo sudėtyje yra konservantų metilhidroksibenzoato ir propilhidroksibenzoato, kurie gali sukelti alerginių reakcijų (jos gali būti uždelstos).

Natris. Kiekviename šio vaistinio preparato ml yra 0,015 mmol (arba 0,3 mg) natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Daugiausia entekaviro pašalinama per inkstus (žr. 5.2 skyrių), todėl kartu vartojant vaistus, kurie silpnina inkstų funkciją arba konkuruoja dėl aktyvios sekrecijos inkstų kanalėliuose, gali padidėti tiek jų, tiek entekaviro koncentracija serume. Entekaviro vartojimo kartu su vaistais, kurie išskiriami per inkstus arba veikia jų funkciją (išskyrus lamivudiną, adefoviro dipivoksilį ir tenofoviro dizoproksilio fumaratą), padariniai neištirti. Pacientus, kurie vartoja entekavirą kartu su tokiais vaistais, reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

Farmakokinetinės sąveikos tarp entekaviro ir lamivudino, adefoviro ar tenofoviro nepastebėta.

Entekaviras nėra nei citochromo P450 (CYP450) fermentų substratas, nei jų induktorius ar inhibitorius (žr. 5.2 skyrių), todėl su CYP450 susijusios entekaviro sąveikos su kitais vaistais neturėtų pasireikšti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys. Galimas pavojus besivystančiam vaisiui yra nežinomas, todėl vaisingo amžiaus moterims būtina veiksminga kontracepcija.

Nėštumas. Reikiamų duomenų apie entekaviro vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Baraclude nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Apie entekaviro poveikį HBV perdavimui iš motinos į naujagimio organizmą nežinoma, todėl būtina imtis reikiamų priemonių naujagimio apkrėtimui HBV išvengti.

Žindymas. Ar entekaviro išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma. Turimi toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys parodė entekaviro išskirimą su pienu (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Pavojaus kūdikiams paneigti negalima. Vartojant Baraclude, žindyti negalima.

Vaisingumas. Toksikologiniai entekaviro poveikio gyvūnams tyrimai vaisingumo sutrikimų neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Dažnai gali pasireikšti galvos svaigimas, nuovargis ir mieguistumas bei dėl to sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo kompensuotomis kepenų ligomis sergantys pacientai, metu dažniausios bet kokio sunkumo nepageidaujamos reakcijos, turinčios bent galimą ryšį su entekaviro vartojimu, buvo galvos skausmas (9%), nuovargis (6%), galvos svaigimas (4%) ir pykinimas (3%). Taip pat gauta pranešimų apie hepatito paūmėjimą vartojant ar baigus vartoti entekavirą (žr. 4.4 skyrių ir c. *Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*).

b. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas pagrįstas poregistraciniu stebėjimu ir duomenimis 4 klinikinių tyrimų, kurių metu 1 720 lėtine hepatito B infekcija sirgusių pacientų (jų kepenų funkcija buvo kompensuota) iki 107 savaičių taikytas dvigubai maskuotas gydymas entekaviru (n = 862) arba lamivudinu (n = 858) (žr. 5.1 skyrių). Šių tyrimų duomenimis, 1 kartą per parą vartojamos entekaviro 0,5 mg dozės (laikotarpį, kurio mediana 53 savaitės, ją vartojo 679 HBeAg teigiami ir neigiami pacientai, anksčiau negydyti nukleozidais), 1 kartą per parą vartojamos entekaviro 1 mg dozės (laikotarpį, kurio mediana 69 savaitės, ją vartojo 183 HBeAg lamivudinui atsparūs pacientai) ir lamivudino saugumo pobūdis (taip pat ir laboratorinių tyrimų pokyčių pasireiškimo požiūriu) yra panašus.

Nepageidaujamos reakcijos, laikytos turinčiomis bent galimą ryšį su entekaviro vartojimu, žemiau išvardytos pagal organų sistemų klases. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažnai ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), retai ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>	reti: anafilaktoidinė reakcija
<i>Psichikos sutrikimai:</i>	dažni: nemiga
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>	dažni: galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>	dažni: vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija
<i>Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai:</i>	dažni: transaminazių kiekio padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>	dažni: išbėrimas, alopecija
<i>Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>	dažni: nuovargis

Gauta pranešimų apie laktatinės acidozės atvejus, kurie dažnai būdavo susiję su kepenų funkcijos dekomensacija, kitomis sunkiomis ligomis ar kitų vaistinių preparatų vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

Ilgesnės kaip 48 savaičių trukmės gydymas. Tęsiant gydymą entekaviru laikotarpį, kurio trukmės mediana 96 savaitės, naujų saugumo signalų negauta.

c. Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau nukleozidų nevartoję pacientai, metu 5% pacientų rasta daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija. Mažiau kaip 1% pacientų rasta daugiau kaip 2 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija ir kartu – daugiau kaip 2 kartus viršijanti viršutinę normos ribą (VNR) ir buvusią iki gydymo bilirubino koncentracija. Mažiau kaip 1% pacientų rasta mažesnė kaip 2,5 g/dl albumino koncentracija, 2% – daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo amilazės koncentracija, 11% – daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo lipazės koncentracija, mažiau kaip 1% pacientų rasta mažiau kaip 50 000/mm³ trombocitų.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lamivudinui atsparūs pacientai, metu 4% pacientų rasta daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija. Mažiau kaip 1% pacientų rasta daugiau kaip 2 kartus viršijanti buvusią iki gydymo ALT koncentracija ir kartu – daugiau kaip 2 kartus viršijanti VNR ir buvusią iki gydymo bilirubino koncentracija. 2% pacientų rasta daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo amilazės koncentracija, 18% – daugiau kaip 3 kartus viršijanti buvusią iki gydymo lipazės koncentracija, mažiau kaip 1% pacientų rasta mažiau kaip 50 000/mm³ trombocitų.

Paūmėjimai gydymo metu. Atliekant tyrimus su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais, ALT koncentracija, daugiau kaip 10 kartų viršijanti VNR ir daugiau kaip 2 kartus viršijanti buvusią iki gydymo, rasta 2% entekavirą ir 4% lamivudiną vartojančių pacientų, o atliekant tyrimus su lamivudinui atspariais pacientais, – atitinkamai 2% ir 11%. ALT koncentracijos padidėjimo pradėjus vartoti entekavirą pasireiškimo pradžios mediana buvo 4 - 5 savaitės. Tęsiant gydymą šis padidėjimas dažniausiai praedavo. Dauguma atvejų iki padidėjant ALT koncentracijai arba tuo pačiu laiku virusų kiekis sumažėdavo $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$. Gydymo metu kepenų funkciją rekomenduojama periodiškai tirti.

Paūmėjimai baigus gydymą. Aprašyta hepatito paūmėjimų baigus vaistų nuo hepatito B viruso, įskaitant entekavirą, vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Atliekant tyrimus su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais, 6% entekavirą vartojusių ir 10% lamivudiną vartojusių pacientų stebėjimo po gydymo metu rasta ALT koncentracija, daugiau kaip 10 kartų viršijanti VNR ir daugiau kaip 2 kartus viršijanti referentinę (t.y. minimalią buvusią iki gydymo arba vėliausią vartojant vaistą). Entekaviru gydytiems anksčiau nukleozidų nevartojusiems pacientams laikotarpio, po kurio padidėdavo ALT koncentracija baigus gydymą, mediana buvo 23 - 24 savaitės. 86% (24/28) ALT koncentracijos padidėjimų rasti HBeAg neigiamiems pacientams. Atliekant tyrimus su lamivudinui atspariais pacientais, kurių po gydymo toliau stebėta nedaug, ALT koncentracijos padidėjimo atvejų nenustatyta (jų nustatyta 11% entekavirą baigusiu vartoti pacientų).

Klinikinių tyrimų metu entekaviro vartojimas būdavo nutraukiamas pasireiškus numatytam pageidaujama atsakui. Gydymą baigus, kol tokio atsako nepasireiškė, ALT koncentracijos po gydymo padidėjimo tikimybė gali būti didesnė.

d. Vaikų populiacija

Entekaviro saugumas vaikams nuo 2 iki < 18 metų pagrįstas dviem lėtinės HBV infekcijos gydymo klinikiniais tyrimais (2 fazės farmakokinetikos tyrimu Nr. 028 ir 3 fazės tyrimu Nr. 189). Jų metu gauti 195 HBeAg teigiamų pacientų, anksčiau nevartojusių nukleozidų, gydymo entekaviru, kurio trukmės mediana 99 savaitės, duomenys. Vaikams užfiksuotos entekaviro nepageidaujamos reakcijos atitinka nustatytas suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu (žr. saugumo duomenų santrauką ir 5.1 skyrių) su toliau nurodytomis išimtimis vaikams:

- labai dažnos nepageidaujamos reakcijos - neutropenija.

e. Kitos ypatingos populiacijos

Pacientų, sergančių nekompensuota kepenų liga, gydymo patirtis. Entekaviro saugumas, kai kepenų liga nekompensuota, tirtas atliekant atsitiktinės atrankos atvirą palyginamąjį tyrimą 048, kurio metu pacientai vartojo 1 mg entekaviro (n = 102) arba 10 mg adefoviro dipivoksilio (n = 89) per parą. Per 48 savaites entekavirą vartojusiems pacientams pastebėta viena nauja nepageidaujama reakcija, nenurodyta nepageidaujamų reakcijų sąrašė b dalyje (sumažėjusi bikarbonato koncentracija kraujyje,

2 %). Kumuliacinis mirštamumas tyrimo metu buvo 23 % (23/102), o dauguma mirties priežasčių buvo susijusios su kepenimis, kaip ir reikėtų tikėtis šioje populiacijoje. Kumuliacinis hepatoceliulinės karcinomos (*hepatocellular carcinoma*, HCC) pasireiškimo dažnis tyrimo metu buvo 12 % (12/102). Dauguma sunkių nepageidaujamų reiškinių buvo susiję su kepenimis, jų kumuliacinis dažnis tyrimo metu buvo 69 %. Pacientams, kurių CTP rodiklis iki įtraukimo į tyrimą buvo didelis, sunkių nepageidaujamų reiškinių rizika buvo didesnė (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai. Per 48 savaites nė vienam iš entekavirą vartojusių pacientų, kurių kepenų liga buvo nekompensuota, nenustatytas ALT aktyvumo padidėjimas, > 10 kartų didesnis negu VNR ir kartu > 2 kartus didesnis negu iki tyrimo; 1 % pacientų nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas, > 2 kartus didesnis negu iki tyrimo bei kartu bendro bilirubino koncentracija, > 2 kartus didesnė negu VNR ir > 2 kartus didesnė negu iki tyrimo. < 2,5 g/dl albumino koncentracija nustatyta 30 % pacientų, > 3 kartus didesnis negu iki tyrimo lipazės aktyvumas – 10 % pacientų, < 50 000/mm³ trombocitų kiekis – 20 % pacientų.

Patirtis pacientams, kartu infekuotiems ŽIV. Entekaviro saugumo pobūdis nedideliame skaičiui kartu ŽIV ir HBV infekuotų pacientų, gydomų HAART (didelio aktyvumo antivirusinio gydymo) schema, kurios sudėtyje yra lamivudinas, buvo panašus kaip infekuotiems tik HBV (žr. 4.4 skyrių).

Lytis ir amžius. Su lytimi (maždaug 25% klinikinių tyrimų dalyvių buvo moterys) ir amžiumi (maždaug 5% klinikinių tyrimų dalyvių buvo vyresni kaip 65 metų) susijusių entekaviro saugumo skirtumų nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie entekaviro perdozavimą pacientams gauta nedaug. Sveikiems asmenims, iki 14 dienų vartojusiems iki 20 mg per parą ir vienkartinės dozės iki 40 mg, netikėtų nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė. Perdozavus reikia stebėti, ar nėra toksinio poveikio požymių ir prireikus skirti įprastą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai vaistiniai preparatai, nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai.
ATC kodas – J05AF10.

Veikimo mechanizmas. Entekaviras yra guanozino nukleozido analogas, veikiantis prieš HBV polimerazę. Jis efektyviai fosforilinamas į aktyvaus trifosfato (TF) formą, kurios viduląstelinis pusinės eliminacijos laikas yra 15 val. Konkuruodamas su natūraliu substratu (dezoksiguanozino TF), entekaviro TF slopina tris virusinės polimerazės funkcijas: 1) HBV polimerazės aktyvinimą; 2) neigiamos DNR grandinės atvirkštinę transkripciją nuo pregenominės informacinės RNR; 3) teigiamos HBV DNR grandinės sintezę. Entekaviro TF K_i HBV DNR polimerazei yra 0,0012 μ M. Ląstelinės DNR α , β ir δ polimerazės entekaviro TF slopina silpnai (K_i – nuo 18 iki 40 μ M). Be to, didelė entekaviro ekspozicija nesukėlė svarbaus nepageidaujamo poveikio γ polimerazei ar mitochondrijų DNR sintezei HepG2 ląstelėse (K_i > 160 μ M).

Antivirusinis aktyvumas. 0,004 μ M entekaviro koncentracija slopino HBV DNR sintezę (50% sumažėjimas, EC_{50}) žmogaus HepG2 ląstelėse, transfektuotose natūralaus tipo HBV. Entekaviro EC_{50}

prieš LVD_r HBV (rtL180M ir rtM204V) mediana buvo 0,026 μM (diapazonas – 0,010 - 0,059 μM). Rekombinaciniai virusai, turintys atsparumą adefovirui koduojančius rtN236T arba rtA181V pakeitimus, išliko visiškai jautrūs entekavirui.

Išanalizavus entekaviro slopinantį aktyvumą prieš daugelį laboratorijoje ir klinikoje išskirtų ŽIV-1 (naudojant įvairias ląsteles, įvairiomis mėginio atlikimo sąlygomis), gautos EC₅₀ buvo nuo 0,026 iki > 10 μmol. Mažesnės EC₅₀ nustatytos mėginiui naudojant mažesnes virusų koncentracijas. Ląstelių kultūroje pastebėta M184I pakeitimo selekcija esant mikromolinėms entekaviro koncentracijoms (tai patvirtina didelių entekaviro koncentracijų sukeliama atsparių viruso variantų susidarymo trukdymą). Nustatyta, kad ŽIV variantai, įgiję M184V pakeitimą, netenka jautrumo entekavirui (žr. 4.4 skyrių).

Tiriant vaistų nuo HBV derinių poveikį auginamose ląstelėse, abakaviras, didanozinas, lamivudinas, stavudinas, tenofoviras ar zidovudinas, kurių koncentracijos įvairavo plačiame diapazone, entekaviro anti-HBV aktyvumo nemažino. Tiriant vaistų nuo ŽIV derinių poveikį auginamose ląstelėse, entekaviro mikromolinės koncentracijos šių šešių NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių) ir emtricitabino ŽIV slopinančio aktyvumo taip pat nemažino.

Atsparumas auginamose ląstelėse. LVD_r virusų, turinčių rtM204V ir rtL180M pakeitimus atvirkštinės transkriptazės grandinėje, jautrumas entekavirui yra 8 kartus mažesnis negu natūralaus tipo HBV. Įterpus papildomų ETV_r aminorūgščių pakeitimų rtT184, rtS202 arba rtM250, virusų jautrumas entekavirui auginamose ląstelėse dar labiau sumažėja. Klinikiniuose mėginiuose rasti pakeitimai (rtT184A, C, F, G, I, L, M arba S; rtS202 C, G arba I ir [arba] rtM250I, L arba V) lėmė dar (16 - 741 kartą palyginus su natūralaus tipo virusu) mažesnę jautrumą entekavirui. Lavimudinui atsparios padermės turinčios rtL180M plius rtM204V kartu su amino rūgšties rtA181C pakaitalu sumažina entekaviro fenotipinį jautrumą nuo 16 iki 122 kartų. Būdami vieni, rtT184, rtS202 ir rtM250 liekanų ETV_r pakeitimai virusų jautrumą entekavirui įtakoja nedaug; daugiau kaip viename tūkstantyje iš pacientų paimtų mėginių nesant LVD_r pakeitimų jų nerasta. Atsparumą lemia sumažėjęs inhibitoriausias junginys prie pakitusios HBV atvirkštinės transkriptazės; atsparių HBV gebėjimas replikuotis auginamose ląstelėse būna mažesnis.

Klinikinė patirtis. Palankų poveikį rodo histologinis, virusologinis, biocheminis ir serologinis atsakas, nustatytas po 48 gydymo savaitių aktyvios kontrolės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 633 suaugusieji, sirgę lėtine hepatito B infekcija esant virusų replikaciją rodančių duomenų (jų kepenų funkcija buvo kompensuota). Be to, entekaviro saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant aktyvios kontrolės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 191 HBV infekuotas pacientas, sirgęs nekompensuota kepenų liga, ir klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 68 pacientai, kartu infekuoti HBV ir ŽIV.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo kompensuota kepenų liga sirgę pacientai, metu histologiniu pagerėjimu laikytas Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklio pagerėjimas 2 ar daugiau balų palyginus su buvusiu iki gydymo nepablogėjant Knodell fibrozės rodikliui. Pacientams, kuriems iki gydymo nustatytas Knodell fibrozės rodiklis buvo 4 (cirozė), atsakas pagal visus veiksmingumo kriterijus buvo panašus į atsaką bendrai pacientų grupei (visų pacientų kepenų funkcija buvo kompensuota). Iki gydymo nustatyti dideli Knodell nekrozės ir uždegimo rodikliai (> 10) buvo susiję su ryškesniu histologiniu pagerėjimu iki tol nukleozidų nevartojusiems pacientams. Iki gydymo 2 kartus ar daugiau viršijusi VNR ALT koncentracija ir iki gydymo buvusi ≤ 9 log₁₀ kopijų/ml HBV DNR koncentracija susijusios su dažnesniu virusologiniu atsaku (48 savaitę HBV DNR koncentracija < 400 kopijų/ml) anksčiau nukleozidų nevartojusiems HBeAg teigiamiems pacientams. Histologinis ir virusologinis atsakas į gydymą nustatytas daugumai pacientų, nepriklausomai nuo rodiklių iki gydymo.

Patirtis nukleozidų nevartojusiems pacientams, kurių kepenų funkcija kompensuota

Po 48 savaitių gauti atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotų entekaviro (ETV) ir lamivudino (LVD) palyginamųjų tyrimų duomenys HBeAg teigiamiems (022) ir HBeAg neigiamiems (027) pacientams pateikiami lentelėje.

	Nukleozidų nevartoję pacientai			
	HBeAg teigiami (tyrimas 022)		HBeAg neigiami (tyrimas 027)	
	ETV 0,5 mg 1 kartą per parą	LVD 100 mg 1 kartą per parą	ETV 0,5 mg 1 kartą per parą	LVD 100 mg 1 kartą per parą
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histologinis pagerėjimas ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrozės rodiklio pagerėjimas	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrozės rodiklio pablogėjimas	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Virusų kiekio sumažėjimas (log ₁₀ kopijų/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNR nenustatoma (< 300 kopijų/ml PGR metodu) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALT normalizacija (≤ 1 VNR)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serologinė konversija	21%	18%		

*p < 0,05 (palyginus su lamivudinu)

^a pacientai, kurių histologinius duomenis iki gydymo buvo galima įvertinti (Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklis ≥ 2)

^b pagrindinis veiksmingumo rodiklis

^c Roche Cobas Amplicor PGR (polimerazės grandininės reakcijos) tyrimas (LLOQ [minimalus apskaičiuojamas kiekis] – 300 kopijų/ml)

Patirtis lamivudinui atspariems pacientams, kurių kepenų liga kompensuota

Atliktas atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo tyrimas su HBeAg teigiamais lamivudinui atspariais pacientais (026). 85% pacientų iki gydymo buvo rasta LVD_r mutacijų. Pacientams, įtraukimo į tyrimą dieną vartojusiems lamivudiną, šis vaistas buvo pakeistas į 1 mg entekaviro 1 kartą per parą (be laikotarpio pirmajam vaistui pasiūlyti ar abiem vaistams vartoti kartu, n = 141) arba palikta toliau vartoti 100 mg lamivudino 1 kartą per parą (n = 145). Po 48 savaičių gauti duomenys pateikiami lentelėje.

	Lamivudinui atsparūs pacientai	
	HBeAg teigiami (tyrimas 026)	
	ETV 1,0 mg 1 kartą per parą	LVD 100 mg 1 kartą per parą
n	124 ^a	116 ^a
Histologinis pagerėjimas ^b	55%*	28%
Ishak fibrozės rodiklio pagerėjimas	34%*	16%
Ishak fibrozės rodiklio pablogėjimas	11%	26%
n	141	145
Virusų kiekio sumažėjimas (log ₁₀ kopijų/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNR nenustatoma (< 300 kopijų/ml PGR metodu) ^c	19%*	1%
ALT normalizacija (≤ 1 VNR)	61%*	15%
HBeAg serologinė konversija	8%	3%

*p < 0,05 (palyginus su lamivudinu)

^a pacientai, kurių histologinius duomenis iki gydymo buvo galima įvertinti (Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklis ≥ 2)

^b pagrindinis veiksmingumo rodiklis

^c Roche Cobas Amplicor PGR (polimerazės grandininės reakcijos) tyrimas (LLOQ [minimalus apskaičiuojamas kiekis] – 300 kopijų/ml)

Duomenys praėjus daugiau kaip 48 gydymo savaitėms

Gydymas būdavo nutraukiamas po 48 savaičių arba per antruosius gydymo metus, nustačius atitikimą numatytiems atsako kriterijams. Šie kriterijai buvo HBV virusologinė supresija (HBV DNR < 0,7 MEq/ml bDNR metodu) ir HBeAg išnykimas (HBeAg teigiamiems pacientams), arba mažesnė kaip 1,25 VNR ALT koncentracija (HBeAg neigiamiems pacientams). Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas, po gydymo buvo stebimi dar 24 savaites. Atitikusiems virusologinius, bet ne serologinius ar biocheminius atsako kriterijus, tęstas koduotas gydymas. Tiems, kuriems virusologinis atsakas nepasireiškė, gydymas būdavo pakeičiamas.

Nukleozidų nevartoję pacientai

HBeAg teigiami pacientai (tyrimas 022). Iki 96 savaičių vartojus entekavirą (n = 354), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 80%, pagal ALT sunormalėjimą – 87%, pagal HBeAg serologinę konversiją – 31%, pagal HBsAg serologinę konversiją – 2%, pagal HBsAg išnykimą – 5%. Lamivudinui (n = 355) kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 39%, pagal ALT sunormalėjimą – 79%, pagal HBeAg serologinę konversiją – 26%, pagal HBsAg serologinę konversiją – 2%, pagal HBsAg išnykimą – 3%. Skaiciuojant pacientus, gydytus ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės), vartojimo laikotarpio pabaigoje 81% iš 243 entekavirą ir 39% iš 164 lamivudiną vartojusių pacientų PGR metodu rasta HBV DNR < 300 kopijų/ml, o sunormalėjusi (≤ 1 VNR) ALT koncentracija – 79% entekavirą ir 68% lamivudiną vartojusių pacientų.

HBeAg neigiami pacientai (tyrimas 027). Iki 96 savaičių vartojus entekavirą (n = 325), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 94%, pagal ALT sunormalėjimą – 89%. Lamivudinu gydytiems pacientams (n = 313) kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 77%, pagal ALT sunormalėjimą – 84%.

Skaiciuojant 26 entekavirą vartojusius ir 28 lamivudiną vartojusius pacientus, gydytus ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės), vartojimo laikotarpio pabaigoje 96% entekavirą vartojusių ir 64% lamivudiną vartojusių pacientų PGR metodu rasta HBV DNR < 300 kopijų/ml. Sunormalėjusi (\leq VNR) ALT koncentracija gydymo pabaigoje rasta 27% entekavirą ir 21% lamivudiną vartojusių pacientų.

Tyrimo protokolo nustatytus kriterijus atitikęs atsakas 24 savaičių stebėjimo laikotarpį po gydymo išliko: tyrimo 022 metu – 75% (83/111) pacientų, kuriems atsaką sukėlė entekaviras, ir 73% (68/93) pacientų, kuriems jį sukėlė lamivudinas; tyrimo 027 metu – 46% (131/286) pacientų, kuriems atsaką sukėlė entekaviras, ir 31% (79/253) pacientų, kuriems jį sukėlė lamivudinas. Per 48 stebėjimo savaites po gydymo dideliame HBeAg neigiamų pacientų skaičiui atsakas išnyko.

Kepenų biopsijos duomenys. Buvo vertinamas ilgalaikis poveikis 57 pacientų, dalyvavusių pagrindiniuose nukleozidų nevartojusių pacientų tyrimuose 022 (HBeAg teigiami) ir 027 (HBeAg neigiami) bei vėliau įtrauktų į ilgalaikį tęstinį tyrimą, kepenų histologiniams rodikliams. Entekaviro paros dozė pagrindinių tyrimų metu buvo 0,5 mg (vidutinė ekspozicijos trukmė – 85 savaitės), o tęstinio tyrimo metu – 1 mg (vidutinė ekspozicijos trukmė – 177 savaitės), 51 pacientas tęstinio tyrimo metu iš pradžių taip pat vartojo lamivudiną (vartojimo trukmės mediana – 29 savaitės). 55/57 (96 %) šių pacientų stebėtas histologinis pagerėjimas pagal aukščiau nurodytus rodiklius (žr. aukščiau), 50/57 (88 %) ≥ 1 punktu sumažėjo Ishak fibrozės rodiklis. 25/43 (58%) pacientų Ishak fibrozės rodiklis, iki gydymo buvęs ≥ 2 , sumažėjo ≥ 2 punktais. Visų (10/10) pacientų, kuriems iki gydymo nustatyta progresavusi fibrozė arba cirozė (Ishak fibrozės rodiklis – 4, 5 arba 6), rodiklis sumažėjo ≥ 1 punktu (sumažėjimo palyginus su buvusiu iki gydymo mediana buvo 1,5 punkto). Atliekant biopsiją po ilgalaikio gydymo, visų pacientų HBV DNR kiekis buvo < 300 kopijų/ml, 49/57 (86%) ALT serume atitiko viršutinę normos ribą arba buvo mažesnė. Visi 57 pacientai išliko HBsAg teigiami.

Lamivudinui atsparūs pacientai

HBeAg teigiami pacientai (tyrimas 026). Iki 96 savaičių vartojus entekavirą (n = 141), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 30%, pagal ALT sunormalėjimą – 85%, pagal HBeAg serologinę konversiją – 17%.

Skaičiuojant 77 pacientus, vartojusius entekavirą ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės), vartojimo laikotarpio pabaigoje 40% pacientų PGR metodu nustatyta < 300 kopijų/ml HBV DNR koncentracija, 81% – sunormalėjusi (≤ 1 VNR) ALT koncentracija.

Amžius ir lytis

Su lytimi (maždaug 25% klinikinių tyrimų dalyvių buvo moterys) ir amžiumi (maždaug 5% klinikinių tyrimų dalyvių buvo vyresni kaip 65 metų) susijusių entekaviro veiksmingumo skirtumų nenustatyta.

Ilgalaikio stebėjimo tyrimas

Tyrimas 080 buvo randomizuotas atviras 4 fazės stebėjimo tyrimas, skirtas palyginti lėtinės HBV infekcijos ilgalaikio (iki 10 metų trukmės) gydymo entekaviru (n = 6216) ir jos ilgalaikio standartinio gydymo kitais nukleozidais (rūgštimis) (n = 6162) riziką. Pagrindinės klinikinės baigtys, vertintos šio tyrimo metu, buvo visi piktybiniai navikai (sudėtinė baigtis, kurią sudarė HCC ir kiti piktybiniai navikai), su kepenimis susijęs HBV infekcijos progresavimas, kiti negu HCC piktybiniai navikai, HCC ir mirtys, įskaitant susijusias su kepenų pažeidimu. Šio tyrimo metu entekavirą vartojusiems pacientams nenustatyta didesnės piktybinių navikų rizikos negu vartojusiems kitus vaistinius preparatus – tą parodė sudėtinė visų piktybinių navikų vertinamoji baigtis (331 atvejis entekavirą vartojusių ir 337 – kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų grupėje, RS = 0,93 [0,8-1,1]) ir atskira kitų negu HCC piktybinių navikų vertinamoji baigtis (95 atvejai entekaviro ir 81 – kitų vaistinių preparatų grupėje, RS = 1,1 [0,82-1,5]). Užfiksuoti su kepenimis susijusio HBV infekcijos progresavimo ir HCC atvejų skaičiai entekavirą vartojusių ir kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų grupėse buvo panašūs. Dažniausiai užfiksuotas piktybinis navikas abejose (entekavirą vartojusių ir kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų) grupėse buvo HCC, o antroje vietoje buvo virškinimo trakto piktybiniai navikai.

Specifinės populiacijos

Pacientai, kurių kepenų funkcija nekompensuota. 048 tyrimo metu 191 pacientas, sirgęs HBeAg teigiama arba neigiama lėtine HBV infekcija ir turėjęs nekompensuotą kepenų funkciją (CTP rodiklis ≥ 7), vartojo 1 mg entekaviro arba 10 mg adefoviro dipivoksilio 1 kartą per parą. Nuo HBV injekcijos šie pacientai anksčiau buvo negydyti arba gydyti (tačiau nevartojo entekaviro, adefoviro dipivoksilio ir tenofoviro dizoproksilo fumarato). Iki tyrimo vidutinis CTP rodiklis buvo 8,59, 26 % pacientų buvo C klasės pagal CTP. Iki tyrimo vidutinis MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) rodiklis buvo 16,23. Vidutinė HBV DNR koncentracija PCR metodu buvo 7,83 log₁₀ kopijų/ml, vidutinis ALT aktyvumas serume – 100 vienetų/l; 54 % pacientų buvo HBeAg teigiami, 35 % pacientų iki tyrimo buvo rasta LVDr mutacijų. Entekaviro poveikis buvo palankesnis negu adefoviro dipivoksilio pagal pagrindinį veiksmingumo rodiklį – vidutinį HBV DNR koncentracijos PCR metodu pokytį po 24 savaitių. Atrinktų tyrimo rodiklių po 24 ir 48 savaitių duomenys pateikiami lentelėje.

	Po 24 savaičių		Po 48 savaičių	
	ETV 1 mg 1 kartą per parą	Adefoviro dipivoksilis 10 mg 1 kartą per parą	ETV 1 mg 1 kartą per parą	Adefoviro dipivoksilis 10 mg 1 kartą per parą
n	100	91	100	91
HBV DNR ^a				
Nerasta (< 300 kopijų/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Vidutinis pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo (log ₁₀ kopijų/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabilus arba pagerėjęs CTP rodiklis ^{b, d}	66%	71%	61%	67%
MELD rodiklis Vidutinis pokytis palyginus su buvusiu iki tyrimo ^{c, e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg išnykimas ^b	1%	0	5%	0
Normalizavimasis: ^f				
ALT (≤ VNR) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
albumino (≥ ANR) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
bilirubino (≤ VNR) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
protrombino laiko (≤ VNR) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Tyrimas Roche COBAS AmpliCor PCR metodu (LLOQ = 300 kopijų/ml).

^b NC=F (nebaigę tyrimo = gydymas nesėkmingas) – nesėkmingam gydymui priskirti atvejai, kai vartojimas nutrauktas iki analizės savaitės dėl mirties, neveiksmingumo, nepageidaujamo reiškinio, vartojimo nurodymų nesilaikymo / nutrūkusio stebėjimo (pvz., HBV DNR ≥ 300 kopijų/ml).

^c NC=M (nebaigę tyrimo = nėra duomenų).

^d Sumažėjęs arba nepakitęs CTP rodiklis palyginus su buvusiu iki tyrimo.

^e ETV grupės pacientų MELD rodiklis iki tyrimo buvo 17,1, adefoviro dipivoksilio – 15,3.

^f Vardiklis yra pacientai, kuriems iki tyrimo nustatyti pakitę rodikliai.

* p < 0,05

VNR – viršutinė normos riba, ANR – apatinė normos riba.

Laikas iki hepatoceliulinės karcinomos pasireiškimo ar mirties (to įvykio, kuris įvyko pirmas) abiejų gydymo grupių pacientams buvo panašus; pacientų, vartojusių entekavirą, kumuliacinis mirštamumas tyrimo metu buvo 23 % (23/102), vartojusių adefoviro dipivoksilį – 33 % (29/89); kumuliacinis hepatoceliulinės karcinomos pasireiškimo dažnis tyrimo metu – atitinkamai 12 % (12/102) ir 20 % (18/89). Po 24 savaičių HBV DNR koncentracija < 300 kopijų/ml nustatyta 44 % entekaviro grupės ir 20 % adefoviro grupės pacientų, kuriems iki tyrimo rasta LVDr mutacijų, po 48 savaičių – atitinkamai 50 % ir 17 %.

Kartu ŽIV ir HBV infekuoti pacientai, gydomi HAART schema. Tyrime 038 dalyvavo 67 HBeAg teigiami ir vienas HBeAg neigiamas pacientas, kartu infekuoti ŽIV. Pacientams buvo nustatyta stabili kontroliuojama ŽIV infekcija (ŽIV RNR < 400 kopijų/ml) ir atsinaujinusi HBV viremija taikant HAART gydymo schemą, kurios sudėtyje yra lamivudinas. HAART schemose nėra emtricitabino ar tenofoviro disoproksilo fumarato. Iki pradėdant vartoti entekaviro, lamivudino vartojimo trukmės mediana buvo 4,8 metų, o CD4 skaičiaus mediana – 494 ląstelių/mm³, tik 5 asmenų CD4 ląstelių skaičius buvo < 200/mm³. Pradėjus tyrimą, pacientai vartojo toliau vaistų, tarp kurių buvo lamivudinas, derinį ir pradėjo kartu (atsitiktinės atrankos būdu) vartoti 1 mg entekaviro 1 kartą per parą (n = 51) arba placebo (n = 17). Ši tyrimo fazė truko 24 savaites. Vėliau visi pacientai dar 24 savaites vartojo entekavirą. Po 24 savaičių HBV kiekio sumažėjimas entekaviro grupėje buvo reikšmingai didesnis (-3,65 palyginus su padidėjimu 0,11 log₁₀ kopijų/ml). Pacientams, nuo pradžių vartojusiems entekavirą, HBV DNR sumažėjimas po 48 savaičių buvo -4,20 log₁₀ kopijų/ml, o ALT

koncentracija sunormalėjo 37% iš tų, kuriems iki tyrimo buvo padidėjusi. HBeAg serologinė konversija nė vienam pacientui nepasireiškė.

Kartu ŽIV ir HBV infekuoti pacientai, negydomi HAART schema. Entekaviro poveikis kartu ŽIV ir HBV infekuotiems pacientams, kurie tuo pačiu metu nevaratoja veiksmingų vaistų nuo ŽIV, netirtas. Pacientams, kartu infekuotiems ŽIV ir HBV bei gydomiems vien entekaviru (be HAART), pastebėtas ŽIV RNR koncentracijos sumažėjimas, o kai kuriais atvejais – ŽIV varianto M184V selekcija, turinti reikšmės parenkant HAART schemą, kurią gali reikėti skirti pacientui ateityje. Dėl atsparumo ŽIV pasireiškimo pavojaus tokiomis sąlygomis entekaviro vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems transplantuotos kepenys. 1 mg entekaviro 1 kartą per parą saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami vienos grupės tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 65 pacientai, kuriems dėl lėtinės HBV infekcijos komplikacijų buvo transplantuotos kepenys (HBV DNR koncentracija transplantacijos metu buvo < 172 TV/ml, t.y. maždaug 1000 kopijų /ml). 82 % tirtos populiacijos sudarė vyrai, 39 % – baltaodžiai ir 37 % - azijiečiai, vidutinis amžius buvo 49 metai. 89 % pacientų liga transplantacijos metu buvo HBeAg neigiama. Iš 61 paciento, kuriam buvo galima įvertinti veiksmingumą (jie gydėsi entekaviru bent 1 mėn.), 60 taip pat vartojo hepatito B imunoglobuliną (HBIg) kaip vieną iš profilaktikos po transplantacijos derinio vaistinių preparatų. 49 iš šių 60 pacientų HBIg vartojo ilgiau kaip 6 mėn. Praėjus 72 savaitėms po transplantacijos, nė vienu iš 55 stebėtų atvejų nenustatyta HBV virusologinio atkryčio, apibrėžto kaip HBV DNR koncentracija \geq 50 TV/ml (maždaug 300 kopijų/ml); kontrolinių tyrimų metu 6 likusiems pacientams virusologinio atkryčio taip pat nenustatyta. Visiems 61 pacientui po transplantacijos išnyko HBsAg, bet 2 iš jų vėliau pasidarė HBsAg teigiami, nors HBV DNR ir toliau nebuvo randama (jos koncentracija buvo < 6 TV/ml). Nepageidaujamų reiškinių dažnis ir pobūdis šio tyrimo metu atitiko tikėtiną pacientams po kepenų transplantacijos ir žinomą entekaviro saugumo pobūdį.

Vaikų populiacija. Tyrimo Nr. 189 metu vertintas entekaviro veiksmingumas ir saugumas 180 vaikų ir paauglių nuo 2 iki < 18 metų, kurie anksčiau nevaratojo nukleozidų, serga HBeAg teigiama lėtine hepatito B infekcija ir kurių kompensuota kepenų funkcija ir padidėjusi ALT koncentracija. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 koduotam gydymui 0,015 mg/kg (iki 0,5 mg) entekaviro per parą (N = 120) arba placebo (N = 60). Randomizacija buvo stratifikuota pagal amžiaus grupes (nuo 2 iki 6 metų, nuo > 6 iki 12 metų ir nuo > 12 iki < 18 metų). Pradiniai demografiniai duomenys ir HBV infekcijos savybės abiejų gydymo grupių ir visų amžiaus kohortų pacientams buvo panašūs. Įtraukiant į tyrimą, jo populiacijos vidutinė HBV DNR koncentracija buvo 8,1 log₁₀ TV/ml, vidutinė ALT koncentracija – 103 V/l. Pagrindinių vertinamųjų baigčių duomenys po 48 ir 96 savaičių pateikiami lentelėje žemiau.

	Entekaviras		Placebas *
	48 savaitės	96 savaitės	48 savaitės
n	120	120	60
HBV DNR < 50 TV/ml ir HBeAg serologinė konversija ^a	24,2 %	35,8 %	3,3 %
HBV DNR < 50 TV/ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3, %
HBeAg serologinė konversija ^a	24,2 %	36,7 %	10,0 %
ALT sunormalėjimas ^a	67,5 %	81,7 %	23,3 %
HBV DNR < 50 TV/ml ^a			
Iš pradžių HBV DNR < 8 log ₁₀ TV/ml	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
Iš pradžių HBV DNR \geq 8 log ₁₀ TV/ml	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^a Nebaigimas = neveiksmingumas.

* Pacientai, kurie buvo randomizuoti į placebo grupę ir kuriems per 48 savaites neįvyko HBe serologinė konversija, antrus tyrimo metus vartojo nekoduotą entekavirą, todėl randomizuoti lyginimo duomenys turimi tik po 48 savaičių.

Virusų atsparumo vaikų organizme vertinimas yra pagrįstas anksčiau nukleozidų analogų nevartojusių vaikų, sirgusių HBeAg teigiama lėtine HBV infekcija, duomenimis, gautais dviejų tyrimų (028 ir 189)

metu. Šių dviejų tyrimų metu gauti atsparumo duomenys 183 pacientams, gydytiems ir stebėtiems pirmuosius metus, ir 180 pacientų, gydytų ir stebėtų antruosius metus. Genotipo vertinimas atliktas visiems pacientams, kurių mėginiai buvo paimti, ir kuriems per 96 savaites pasireiškė virusologinis „rikošetas“ arba HBV DNR po 48 arba 96 savaitių buvo ≥ 50 TV/ml. Antraisiais metais genotipinis atsparumas ETV nustatytas 2 pacientams (kumuliacinė atsparumo susidarymo antraisiais metais tikimybė – 1,1 %).

Klinikinis atsparumas suaugusiesiems. Klinikinių tyrimų metu nukleozidų anksčiau nevartoję pacientai iš pradžių vartojo 0,5 mg, o lamivudinui atsparūs – 1 mg entekaviro. 24 gydymo savaitę arba vėliau PCR (polimerazės grandinės reakcijos) metodu tirta HBV DNR koncentracija virusų atsparumui nustatyti.

240 savaitių tyrus anksčiau nukleozidų nevartojusius pacientus, rtT184, rtS202arbartM250 ETVr pakeitimus rodančių genotipinių duomenų rasta 3 entekavirą vartojusiems pacientams, iš kurių dviem pasireiškė virusologinis „rikošetas“ (žr. lentelę). Šių pakeitimų rasta tik kartu su LVDr pakeitimais (rtM204V, rtL180M).

Genotipinis atsparumas entekavirui, pasireiškęs per 5 metus tyrimų su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais					
	Pirmi metai	Antri metai	Treti metai ^a	Ketvirtai metai ^a	Penkti metai ^a
Gydyti ir dėl galimo atsparumo tirti pacientai ^b	663	278	149	121	108
Pacientai, kuriems konkrečiais metais pasireiškė:					
- genotipinis ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d	1	0	1	0	0
Kumuliacinė tikimybė:					
- genotipinio ETVr ^c pasireiškimo	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- genotipinio ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d pasireiškimo	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Duomenys gauti stebint 1 mg entekaviro dozę vartojusius pacientus: trečiaisiais metais 147 iš 149 pacientų, ketvirtaisiais ir penktaisiais metais – visus pacientus bei taip pat entekaviro ir lamivudino derinį vartojusius pacientus (paskui taikytas ilgalaikis gydymas entekaviru): trečiaisiais metais – 130 iš 149 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 20 savaitių), ketvirtaisiais metais – 1 pacientą iš 121 (vieną savaitę) paskesnio įtraukimo tyrimo metu.

^b Skaičiuoti pacientai, kuriems gydymo metu bent kartą PCR metodu tirta HBV DNR koncentracija: pirmaisiais metais – nuo 24 iki 58 savaitės imtinai, antraisiais – nuo 59 iki 102 savaitės imtinai, trečiaisiais – nuo 103 iki 156 savaitės imtinai, ketvirtaisiais – nuo 157 iki 204 savaitės imtinai, penktaisiais – nuo 205 iki 252 savaitės imtinai.

^c Pacientams taip pat nustatyta LVDr pakeitimų.

^d PCR metodu nustatytas HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ (palyginus su buvusiu minimalia), patvirtintas paskesniais tyrimais arba stebėjimo laikotarpio pabaigoje.

ETVr pakeitimų (kartu su rtM204V/I \pm rtL180M LVDr pakeitimais) iki gydymo rasta 10/187 (5%) lamivudinui atsparių pacientų, vartojusių entekavirą ir tirtų dėl galimo atsparumo, mėginiuose. Tai rodo, kad atsparumą entekavirui lemiantys pakeitimai gali atsirinkti vartojant lamivudiną ir mažu dažniu egzistuoti dar iki pradėdant vartoti entekavirą. Per 240 savaitių 3 iš 10 minėtų pacientų pasireiškė virusologinis „rikošetas“ (HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ palyginus su buvusiu minimalia). Per 240 savaitių pasireiškusio atsparumo entekavirui tyrimų su lamivudinu, atliktų atspariais pacientais, metu duomenys apibendrinami lentelėje:

Genotipinis atsparumas entekavirui, pasireiškęs per 5 metus tyrimų su lamivudinui atspariais pacientais					
	Pirmi metai	Antri metai	Treti metai ^a	Ketvirtai metai ^a	Penkti metai ^a
Gydyti ir dėl galimo atsparumo tirti pacientai ^b	187	146	80	52	33
Pacientai, kuriems konkrečiais metais pasireiškė:					
- genotipinis ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumuliacinė tikimybė:					
- genotipinio ETVr ^c pasireiškimo	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- genotipinio ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d pasireiškimo	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Duomenys gauti stebint entekaviro ir lamivudino derinį vartojusius pacientus (paskui taikytas ilgalaikis gydymas entekaviru): trečiaisiais metais – 48 iš 80 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 13 savaičių), ketvirtaisiais metais – 10 iš 52 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 38 savaitės), penktaisiais metais – 1 iš 33 pacientų (vartojimo trukmė – 16 savaičių) paskesnio įtraukimo tyrimo metu.

^b Skaičiuoti pacientai, kuriems gydymo metu bent kartą PCR metodu tirta HBV DNR koncentracija: pirmaisiais metais – nuo 24 iki 58 savaitės imtinai, antraisiais – nuo 59 iki 102 savaitės imtinai, trečiaisiais – nuo 103 iki 156 savaitės imtinai, ketvirtaisiais – nuo 157 iki 204 savaitės imtinai, penktaisiais – nuo 205 iki 252 savaitės imtinai.

^c Pacientams taip pat nustatyta LVDr pakeitimų.

^d PCR metodu nustatytas HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ (palyginus su buvusiu minimalia), patvirtintas paskesniais tyrimais arba stebėjimo laikotarpio pabaigoje.

^e ETVr pasireiškė bet kuriais „rikošetais“ – nurodytais metais.

64 % (9/14) pacientų, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, o HBV DNR buvo $< 10^7 \log_{10}$ kopijų/ml, 48 savaitę HBV DNR sumažėjo iki < 300 kopijų/ml. Šiems 14 pacientų genotipinis atsparumas entekavirui pasireiškė rečiau (kumuliacinė tikimybė 5 metų stebėjimo laikotarpiu – 18,8 %) negu bendroje tyrimo populiacijoje (žr. lentelę). Pacientams, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, o 24-ą savaitę PCR metodu nustatytas HBV DNR kiekis $< 10^4 \log_{10}$ kopijų/ml, atsparumas nustatytas rečiau negu tiems, kuriems šis kiekis tiek nesumažėjo (5 metų kumuliacinė tikimybė – 17,6 % [n = 50] plg. su 60,5 % [n = 135]).

2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų integruota analizė. Vaistinių preparatų užregistravus 2 ir 3 fazės 17 klinikinių tyrimų integruotos analizės duomenimis greitai atsiradęs su entekavir atsparumu susijęs rtA181C pakeitimas buvo nustatytas 5 iš 1461 asmenų gydytų entekaviru. Šis pakeitimas buvo nustatytas tik esant su lamivudino atsparumu susijusiems rtL180M plius rtM204V pakeitimams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. Entekaviras greitai rezorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 0,5 - 1,5 val. Absolūtus biologinis įsisavinamumas nenustatytas. Remiantis nepakitusio vaisto išskyrimo su šlapimu duomenimis, jo biologinis įsisavinamumas turėtų būti bent 70%. Vartojant daugkartines 0,1 - 1 mg dozes, nustatytas dozei proporcingas C_{max} ir AUC didėjimas. Vartojant šį vaistą 1 kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija susidaro per 6 - 10 dienų, vaisto susikaupia maždaug dvigubai. Kai dozė 0,5 mg, tai C_{max} ir C_{min} esant pusiausvyrinei koncentracijai būna atitinkamai 4,2 ir 0,3 ng/ml, o kai dozė 1 mg – atitinkamai 8,2 ir 0,5 ng/ml. Nustatyta, kad tabletės ir geriamasis tirpalas sveikiems asmenims yra bioekvivalentiški, todėl šias farmacines formas galima keisti vieną kita.

Išgėrus 0,5 mg entekaviro su standartiniu didelio riebumo (945 kcal, 54,6 g riebalų) ar lengvu maistu (379 kcal, 8,2 g riebalų), vaisto rezorbcija buvo šiek tiek lėtesnė (1 - 1,5 val. su maistu palyginus su 0,75 val. nevalgus), C_{max} – 44 - 46% mažesnė, AUC – 18 - 20% mažesnis. Šis C_{max} ir AUC sumažėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu nukleozidų nevartojusiems pacientams, tačiau gali turėti įtakos veiksmingumui gydant lamivudinui atsparius pacientus (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas. Apskaičiuotasis entekaviro pasiskirstymo tūris yra didesnis negu bendras organizme esančio vandens tūris. *In vitro* maždaug 13% entekaviro prisijungia prie žmogaus serumo baltymų.

Biotransformacija. Entekaviras nėra nei CYP450 fermentų substratas, nei jų induktorius ar inhibitorius. Pavartojus ¹⁴C-entekaviro, oksiduotų ar acetilintų metabolitų nerasta, o rastas II fazės metu susidarančių metabolitų (gliukurono ir sulfato konjugatų) kiekis buvo mažas.

Eliminacija. Daugiausia entekaviro pašalinama per inkstus. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, maždaug 75% pavartoto vaisto kiekio randama šlapime nepakitusio. Inkstinis klirensas nepriklauso nuo dozės ir būna 360 - 471 ml/min. Tai leidžia manyti, kad entekaviras filtruojamas glomeruluose ir sekretuojamas kanalėliuose. Susidarius didžiausiai entekaviro koncentracijai plazmoje, vėliau ji mažėja dviejų eksponenčių tvarka (galutinis pusinis eliminacijos laikas – maždaug 128 - 149 val.). Nustatytas 1 kartą per parą vartojamo vaisto akumuliacijos indeksas yra maždaug 2 kartai. Tai rodo, kad efektyvusis pusinis akumuliacijos laikas yra apie 24 val.

Kepenų nepakankamumas. Farmakokinetikos parametrai pacientų, sergančių vidutinio laipsnio ar sunkiu kepenų nepakankamumu ir su normalia kepenų funkcija, būna panašūs.

Inkstų nepakankamumas. Mažėjant kreatinino klirensui, mažėja ir entekaviro klirensas. Per 4 val. trukmės hemodializę pašalinama maždaug 13% vaisto dozės, CAPD metu – 0,3%. Entekaviro farmakokinetikos pacientų, neapsikrėtusių lėtine hepatito B infekcija, organizme parametrai išgėrus vieną 1 mg dozę pateikiami lentelėje:

	Inkstų funkcija iki gydymo (kreatinino klirensas, ml/min.)					
	Normali > 80 (n = 6)	Lengvai sutrikusi > 50; ≤ 80 (n = 6)	Vidutiniškai sutrikusi 30-50 (n = 6)	Sunkiai sutrikusi 20-< 30 (n = 6)	Sunkiai sutrikusi, gydoma hemodia- lizėmis (n = 6)	Sunkiai sutrikusi, gydoma CAPD (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (variacijos koeficientas%)	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·val./ml) (variacijos koeficientas)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
Inkstinis klirensas (ml/min) (vidutinis kvadratinis nuokrypis)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	neaktualus	neaktualus
Bendras klirensas/F (ml/min) (vidutinis kvadratinis nuokrypis)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Po kepenų transplantacijos. Entekaviro ekspozicija HBV infekuotiems pacientams, po kepenų transplantacijos vartojusiems palaikomąją ciklosporino A ar takrolimuso dozę (n = 9), buvo maždaug 2 kartus didesnė negu sveikiems asmenims, kurių inkstų funkcija normali. Įtakos entekaviro ekspozicijos tokių pacientų organizme padidėjimui turėjo pakitusi inkstų funkcija (žr. 4.4 skyrių).

Lytis. Dėl inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumų moterų AUC buvo 14% didesnis negu vyrų. Atsižvelgiant į inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumus koreguota vaisto ekspozicija vyrams ir moterims nesiskiria.

Senyvas amžius. Amžiaus įtaka entekaviro farmakokinetikai vertinta lyginant ją senyvų (65 - 83 metų, moterų amžiaus vidurkis – 69, vyrų – 74 metai) ir jaunų (20 - 40 metų, moterų amžiaus vidurkis – 29, vyrų – 25 metai) žmonių organizme. AUC senyviems pacientams buvo 29% didesnis negu jauniems (daugiausia tai lėmė skirtinga inkstų funkcija ir skirtingas kūno svoris). Senyvų žmonių AUC, koreguotas atsižvelgiant į inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumus, buvo 12,5% didesnis negu jaunų. Populiacinė farmakokinetikos analizė, kuriai imti 16 - 75 metų amžiaus pacientų duomenys, reikšmingos amžiaus įtakos entekaviro farmakokinetikai neparodė.

Rasė. Populiacijos farmakokinetikos analizė reikšmingos rasės įtakos entekaviro farmakokinetikai neparodė, tačiau išvadas galima daryti tik dėl kaukaziečių ir azijiečių, kadangi kitose grupėse tiriamųjų buvo per mažai.

Vaikų populiacija. Tyrimo Nr. 028 metu vertinta entekaviro farmakokinetika esant pusiausvyros koncentracijai 24 nukleozidų anksčiau nevartojusių HBeAg teigiamų vaikų nuo 2 iki < 18 metų, kurių kepenų funkcija kompensuota, organizme. Anksčiau nukleozidais negydytiems vaikams, vartojusiems 0,015 mg/kg (iki 0,5 mg) entekaviro 1 kartą per parą, jo ekspozicija buvo panaši kaip suaugusiesiems, vartojantiems 0,5 mg 1 kartą per parą. C_{max} , AUC_{0-24} ir C_{min} jiems buvo atitinkamai 6,31 ng/ml, 18,33 ng×val./ml ir 0,28 ng/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su šunimis atlikti kartotinių dozių toksiškumo tyrimai parodė laikiną perivaskulinį uždegimą centrinėje nervų sistemoje (poveikio nesukelianti dozė atitiko 19 kartų didesnę ekspoziciją negu žmonėms, vartojantiems 0,5 mg, ir 10 kartų didesnę negu vartojantiems 1 mg). Su kitų rūšių gyvūnais (įskaitant beždžiones, kurioms entekaviro duota kasdien vienerius metus, sukeliant 100 ar daugiau kartų didesnę negu būna žmogui ekspoziciją) atliktų kartotinių dozių tyrimų duomenys tokio poveikio neparodė.

Tiriant toksinį poveikį reprodukcijai, gyvūnams duota entekaviro iki 4 savaičių. Esant didelei ekspozicijai, žiurkių patinų ar patelių vaisingumo sutrikimus rodančių duomenų negauta. Tiriant kartotinių dozių toksiškumą graužikams ir šunims (esant ≥ 26 kartus didesnei negu būna žmogui ekspozicijai), rasta sėklidžių pokyčių (sėklinių kanalėlių degeneracija). Vienerių metų trukmės tyrimas beždžionių sėklidžių pokyčių neparodė.

Duodant entekaviro vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms, toksinio poveikio embrionui ir vaikingai patelei nesukeliantis ekspozicijos atitiko ≥ 21 kartą didesnes negu būna žmogui. Tyrimų su žiurkėmis metu esant didelei ekspozicijai pastebėtas toksinis poveikis vaikingai patelei bei embrionui ar vaisiui (rezorbcija), mažesnis vaisių kūno svoris, uodegos ir slankstelių apsigimimų, sumažėjęs slankstelių, sternebrų (pirminių krūtinkaulio segmentų) ir falangų kaulėjimas, rasta papildomų juosmens slankstelių ir šonkaulių. Tyrimų su triušiais metu esant didelei ekspozicijai pastebėtas toksinis poveikis embrionui ar vaisiui (rezorbcija), sumažėjęs poliežuvinio kaulo kaulėjimas, dažniau rastas 13-as šonkaulis. Su žiurkėmis atlikto perinatalinio ir postnatalinio tyrimo metu kenksmingo poveikio palikuonims nenustatyta. Atskiro tyrimo metu entekaviro duodant žiurkėms 10 mg/kg dozėmis vaikingumo ir laktacijos laikotarpiams, nustatyta vaisiaus ekspozicija entekavirui, vaisto rasta ir piene. Žiurkių jaunikliams davus entekaviro 4-80 dienomis po gimimo, vėliau (110-114 dienomis po gimimo) nustatyta saikingai susilpnėjusi akustinė išgąščio reakcija, tačiau, kol joms buvo duodama šio vaistinio preparato, to nepastebėta (AUC buvo ≥ 92 kartus didesnė negu 0,5 mg dozė vartojantiems

suaugusiesiems ir atitinkamą dozę vartojantiems vaikams). Atsižvelgiant į ekspozicijos ribas, šie duomenys neturėtų būti reikšmingi klinikai.

Ames mikrobiologinis mutageninio poveikio tyrimas, žinduolių ląstelių genų mutacijų mėginys ir su Sirijos žiurkėno embrioninėmis ląstelėmis atliktas transformacijos tyrimas genotoksinio poveikio neparodė. Mikrobranduolių tyrimo ir DNR reparacijos tyrimo su žiurkėmis duomenys taip pat buvo neigiami. Entekaviras sukėlė klastogeninį poveikį auginamiems žmogaus limfocitams esant gerokai didesnėms negu būna klinikoje koncentracijoms.

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimas, atliktas su pelių patiniais, parodė plaučių navikų padažnėjimą esant atitinkamai 4 ar daugiau bei 2 ar daugiau kartų didesnei ekspozicijai negu būna žmonėms, vartojantiems atitinkamai 0,5 mg ir 1 mg. Prieš išaugant navikams, plaučiuose būdavo nustatoma pneumocitų proliferacija, kurios nerasta nei žiurkėms, nei šunims, nei beždžionėms. Tai rodo, kad pelėms pastebėto plaučių navikų augimo esminis mechanizmas buvo rūšiai specifinis. Kitų navikų (smegenų gliomų žiurkių patinams ir patelėms, kepenų karcinomų pelių patinams, gerybinių kraujagyslių navikų pelių patelėms bei kepenų adenomų ir karcinomų žiurkių patelėms) padažnėjimas nustatytas tik visą gyvenimą esant didelei ekspozicijai. Vis dėlto poveikio nesukeliančios koncentracijos tiksliai nustatyti nepavyko. Ar iš šių duomenų galima spręsti apie poveikį žmogui, nežinoma. Klinikiniai duomenys pateikiami 5.1 skyriuje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Maltitolis (E965)

Natrio citratas

Bevandenė citrinų rūgštis

Metilhidroksibenzoatas (E218)

Propilhidroksibenzoatas (E216)

Apelsinų skonio medžiaga (gumiarabikas ir natūralios skonio medžiagos)

Natrio hidroksidas, kad pH būtų apie 6

Vandenilio chlorido rūgštis, kad pH būtų apie 6

Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su vandeniu, kitais tirpikliais ar kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Atidarius buteliuką, tirpalas tinka vartoti iki ant jo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

210 ml geriamojo tirpalo didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Be to, dėžutėje yra polipropilėninis matavimo šaukštas, sugraduotas nuo 0,5 ml iki 10 ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/343/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. birželio 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. birželio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

<{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}>

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

CATALENT ANAGNI S.R.L., Loc. Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, 03012 Anagni (FR), Italija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresai.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

▪ Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

▪ Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS (BUTELIUKO IR LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ) IR BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
entekaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg entekaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės: 30 x 1 plėvele dengtų tablečių.

90 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Buteliukas: 30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lizdinės plokštelės:	EU/1/06/343/003	30 x 1 plėvele dengtų tablečių.
	EU/1/06/343/006	90 x 1 plėvele dengtų tablečių.
Buteliukas:	EU/1/06/343/001	30 plėvele dengtų tablečių.

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Išorinė pakuotė: Baraclude 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
<NN>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Baraclude 0,5 mg tabletės
entekaviras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS (BUTELIUKO IR LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ) IR BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės
entekaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg entekaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Lizdinės plokštelės: 30 x 1 plėvele dengtų tablečių.

90 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Buteliukas: 30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Buteliukas

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lizdinės plokštelės:	EU/1/06/343/004	30 x 1 plėvele dengtų tablečių.
	EU/1/06/343/007	90 x 1 plėvele dengtų tablečių.
Buteliukas:	EU/1/06/343/002	30 plėvele dengtų tablečių.

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Išorinė pakuotė: Baraclude 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
<NN>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Baraclude 1 mg tabletės
entekaviras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖS PAKUOTĖS IR BUTELIUKO ETIKETĖS TEKSTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Baraclude 0,05 mg/ml geriamasis tirpalas
entekaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 0,05 mg entekaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra maltitolio, konservantų E216, E218.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

210 ml geriamojo tirpalo su matavimo šaukštu.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/343/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Išorinė dėžutė: Baraclude 0,05 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
<NN>

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės Entekaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Baraclude ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Baraclude
3. Kaip vartoti Baraclude
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Baraclude
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BARACLUDGE ir kam jis vartojamas

Baraclude tabletės yra vaistas nuo virusų, vartojamas suaugusiųjų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikei) infekcijai gydyti. Baraclude galima vartoti, kai kepenys pažeistos, tačiau jų funkcija gera (kompensuota kepenų liga sergantiems žmonėms), ir taip pat kai kepenys pažeistos, o jų funkcija sutrikusi (nekompensuota kepenų liga sergantiems žmonėms).

Baraclude geriamasis tirpalas taip pat vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 iki < 18 metų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikei) infekcijai gydyti. Baraclude galima vartoti tiems vaikams, kurių kepenys pažeistos, bet funkcionuoja normaliai (t.y. sergantiems kompensuota kepenų liga).

Hepatito B viruso infekcija gali pažeisti kepenis. Baraclude mažina virusų kiekį organizme ir gerina kepenų būklę.

2. Kas žinotina prieš vartojant BARACLUDGE

Baraclude vartoti negalima

- **jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) entekavirui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Baraclude.

- **Jeigu Jūs kada nors turėjote problemų su inkstais**, apie tai pasakykite gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad entekaviras (Baraclude veiklioji medžiaga) šalinamas iš organizmo per inkstus (dėl to gali tekti koreguoti šio vaisto dozę arba vartojimo intervalą).
- **Baraclude vartojimo negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju**, kadangi gali pasunkėti hepatitas. Baigus vartoti Baraclude, gydytojas dar kelis mėnesius toliau Jus stebės ir tirs Jūsų kraują.
- **Paklauskite gydytojo, ar normaliai funkcionuoja Jūsų kepenys**, ir, jei ne, tai kaip Jus gali veikti Baraclude.

- **Jeigu taip pat esate infekuotas (infekuota) ŽIV** (žmogaus imunodeficitu viruso), apie tai pasakykite gydytojui. Baraclude galima vartoti hepatito B infekcijai gydyti tik kai kartu vartojami vaistai nuo ŽIV (kitais atvejais vaistų nuo ŽIV veiksmingumas gali būti mažesnis). Baraclude ŽIV infekcijos neveikia.
- **Baraclude vartojimas neapsaugo nuo kitų žmonių apkrėtimo hepatito B virusu (HBV)** lytiškai santykiuojant arba per organizmo skysčius (įskaitant apkrėstą kraują). Norint neapkrėsti kitų žmonių HBV, būtinos atsargumo priemonės. Žmonėms, kuriems yra pavojus apsikrėsti HBV, apsaugoti yra sukurta vakcina.
- **Baraclude priklauso grupei vaistų, galinčių sukelti laktatinę acidozę** (pieno rūgšties perteklių kraujyje) ir kepenų padidėjimą. Galimi laktatinės acidozės simptomai yra pykinimas, vėmimas ir skrandžio skausmas. Šis retas, tačiau sunkus šalutinis poveikis kartais lemia mirtį. Laktatinė acidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač turinčioms didelį antsvorį. Vartojant Baraclude, gydytojas reguliariai tirs Jūsų būklę.
- **Jeigu anksčiau vartojote vaistų nuo lėtinio hepatito B**, apie tai pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Baraclude negalima vartoti vaikams, kurie yra jaunesnio kaip 2 metų amžiaus arba sveria mažiau kaip 10 kg.

Kiti vaistai ir Baraclude

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Baraclude vartojimas su maistu ir gėrimais

Dauguma atvejų Baraclude galima vartoti valgant arba kitu laiku. Vis dėlto jei anksčiau vartojote vaistą, kurio veiklioji medžiaga yra lamivudinas, atsižvelkite į toliau pateikiamus nurodymus. Jeigu gydymas lamivudinu buvo neveiksmingas, todėl vietoje jo pradėjote vartoti Baraclude, tai Baraclude gerkite 1 kartą per parą, kai skrandis tuščias. Jeigu Jūsų kepenų liga yra labai progresavusi, gydytojas taip pat nurodys gerti Baraclude, kai skrandis tuščias (t.y. praėjus ne mažiau 2 val. po valgio ir likus ne mažiau kaip 2 val. iki kito valgio).

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki < 18 metų) Baraclude galima vartoti valgant arba kitu laiku.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Ar saugu vartoti Baraclude nėštumo laikotarpiu, nenustatyta. Baraclude nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai specialiai nurodo gydytojas. Svarbu, kad gydymo Baraclude metu vaisingo amžiaus moterys naudotų veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Vartojant Baraclude, žindyti negalima. Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Ar entekaviro (Baraclude veikliosios medžiagos) išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dažnai gali pasireikšti galvos svaigimas, nuovargis ir mieguistumas bei dėl to sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kilus abejonių, pasikonsultuokite su gydytoju.

Baraclude sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti BARACLUDGE

Ne visiems pacientams reikia vartoti vienodą Baraclude dozę.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg arba 1 mg, kuri geriama 1 kartą per parą.

Suaugusiesiems rekomenduojama gerti 0,5 mg (10 ml) arba 1 mg (20 ml) 1 kartą per parą.

Dozė priklauso nuo:

- to, ar anksčiau vartojote vaistus nuo HBV infekcijos ir, jei taip, tai kokius;
- to, ar sveiki Jūsų inkstai (jeigu jų funkcija sutrikusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę arba nurodyti gerti šį vaistą rečiau kaip kartą per parą);
- Jūsų kepenų būklės.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki < 18 metų), reikiamą dozę parinks gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko kūno svorį. Baraclude geriamasis tirpalas rekomenduojamas pacientams, sveriantiems nuo 10 kg iki 32,5 kg. Vaikams, sveriantiems $\geq 32,6$ kg, galima vartoti geriamąjį tirpalą arba 0,5 mg tabletes. Visą paros dozę reikia išgerti vienu kartu. Baraclude dozavimo rekomendacijų vaikams, kurių amžius iki 2 metų arba svoris mažesnis kaip 10 kg, nėra.

Kokia dozė tinka, nurodys gydytojas. Visada vartokite jo rekomenduotą dozę, kad vaisto poveikis būtų geriausias ir sumažėtų virusų atsparumo vaistui pasireiškimo pavojus. Baraclude vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Jei šio vaisto vartojimą reikės nutraukti ir kada tai padaryti, nurodys gydytojas.

Kai kuriems pacientams reikia vartoti Baraclude tada, kai skrandis tuščias (žr. **2 skyrių „Baraclude vartojimas su maistu ir gėrimais“**). Jeigu gydytojas Jums nurodė vartoti Baraclude, kai skrandis tuščias, tai reiškia, kad šį vaistą reikia gerti praėjus bent 2 val. po paskutinio valgio ir likus bent 2 val. iki kito valgio.

Ką daryti pavartojus per didelę Baraclude dozę?

Reikia iš karto kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Baraclude

Svarbu neužmiršti nė vienos šio vaisto dozės. Užmirštą Baraclude dozę prisiminę išgerkite kiek įmanoma greičiau, o kitą vartokite įprastu laiku. Vis dėlto jeigu jau beveik laikas kitai dozei, tai užmirštąją dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Baraclude vartojimo negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju

Kai kuriems pacientams, baigusiems Baraclude vartojimą, pasireiškė labai sunkių hepatito simptomų. Pastebėję simptomų pokyčių baigus vartoti šį vaistą, nedelsdami apie tai praneškite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams, vartojantiems Baraclude, pastebėti tokie šalutiniai poveikiai:

Suaugusiesiems

- dažnai (bent vienam pacientui iš 100): galvos skausmas, nemiga, nuovargis, galvos svaigimas, mieguistumas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija (nevirškinimas) ir padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje;
- nedažnai (bent vienam pacientui iš 1 000): išbėrimas, plaukų slinkimas;
- retai (bent vienam pacientui iš 10 000): sunki alerginė reakcija.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų ir paauglių šalutiniai poveikiai yra tokie patys kaip suaugusiųjų, aprašyti aukščiau, su toliau nurodytais skirtumais:

labai dažni (bent vienam pacientui iš 10): mažas neutrofilų (vienos rūšies baltųjų kraujo kūnelių, svarbių kovojant su infekcija) kiekis.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BARACLUDE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo dėžutėje. Buteliukai. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Baraclude sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra entekaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg entekaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: krospovidonas, laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė ir povidonas;
tabletės plėvelė: hipromeliozė, makrogolis 400, titano dioksidas (E171) ir polisorbitas 80 (E433).

Baraclude išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos arba beveik baltos spalvos, trikampės, vienoje pusėje pažymėtos „BMS“, kitoje – „1611“. Baraclude 0,5 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos dėžutėse po 30 x 1 arba 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse) ir buteliukuose, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Jūsų valstybei gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

Gamintojas:
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės Entekaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Baraclude ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Baraclude
3. Kaip vartoti Baraclude
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Baraclude
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BARACLUDGE ir kam jis vartojamas

Baraclude tabletės yra vaistas nuo virusų, vartojamas suaugusiųjų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikei) infekcijai gydyti. Baraclude galima vartoti, kai kepenys pažeistos, tačiau jų funkcija gera (kompensuota kepenų liga sergantiems žmonėms), ir taip pat kai kepenys pažeistos, o jų funkcija sutrikusi (nekompensuota kepenų liga sergantiems žmonėms).

Baraclude geriamasis tirpalas taip pat vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 iki < 18 metų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikei) infekcijai gydyti. Baraclude galima vartoti tiems vaikams, kurių kepenys pažeistos, bet funkcionuoja normaliai (t.y. sergantiems kompensuota kepenų liga).

Hepatito B viruso infekcija gali pažeisti kepenis. Baraclude mažina virusų kiekį organizme ir gerina kepenų būklę.

2. Kas žinotina prieš vartojant BARACLUDGE

Baraclude vartoti negalima

- **jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) entekavirui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Baraclude.

- **Jeigu Jūs kada nors turėjote problemų su inkstais**, apie tai pasakykite gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad entekaviras (Baraclude veiklioji medžiaga) šalinamas iš organizmo per inkstus (dėl to gali tekti koreguoti šio vaisto dozę arba vartojimo intervalą).
- **Baraclude vartojimo negalima nutraukti nesusitarus su gydytoju**, kadangi gali pasunkėti hepatitas. Baigus vartoti Baraclude, gydytojas dar kelis mėnesius toliau Jus stebės ir tirs Jūsų kraują.
- **Paklauskite gydytojo, ar normaliai funkcionuoja Jūsų kepenys**, ir, jei ne, tai kaip Jus gali veikti Baraclude.

- **Jeigu taip pat esate infekuotas (infekuota) ŽIV** (žmogaus imunodeficito viruso), apie tai pasakykite gydytojui. Baraclude galima vartoti hepatito B infekcijai gydyti tik kai kartu vartojami vaistai nuo ŽIV (kitais atvejais vaistų nuo ŽIV veiksmingumas gali būti mažesnis). Baraclude ŽIV infekcijos neveikia.
- **Baraclude vartojimas neapsaugo nuo kitų žmonių apkrėtimo hepatito B virusu (HBV)** lytiškai santykiuojant arba per organizmo skysčius (įskaitant apkrėstą kraują). Norint neapkrėsti kitų žmonių HBV, būtinos atsargumo priemonės. Žmonėms, kuriems yra pavojus apsikrėsti HBV, apsaugoti yra sukurta vakcina.
- **Baraclude priklauso grupei vaistų, galinčių sukelti laktatinę acidozę** (pieno rūgšties perteklių kraujyje) ir kepenų padidėjimą. Galimi laktatinės acidozės simptomai yra pykinimas, vėmimas ir skrandžio skausmas. Šis retas, tačiau sunkus šalutinis poveikis kartais lemia mirtį. Laktatinė acidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač turinčioms didelį antsvorį. Vartojant Baraclude, gydytojas reguliariai tirs Jūsų būklę.
- **Jeigu anksčiau vartojote vaistų nuo lėtinio hepatito B**, apie tai pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Baraclude negalima vartoti vaikams, kurie yra jaunesnio kaip 2 metų amžiaus arba sveria mažiau kaip 10 kg.

Kiti vaistai ir Baraclude

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Baraclude vartojimas su maistu ir gėrimais

Dauguma atvejų Baraclude galima vartoti valgant arba kitu laiku. Vis dėlto jei anksčiau vartojote vaistą, kurio veiklioji medžiaga yra lamivudinas, atsižvelkite į toliau pateikiamus nurodymus. Jeigu gydymas lamivudinu buvo neveiksmingas, todėl vietoje jo pradėjote vartoti Baraclude, tai Baraclude gerkite 1 kartą per parą, kai skrandis tuščias. Jeigu Jūsų kepenų liga yra labai progresavusi, gydytojas taip pat nurodys gerti Baraclude, kai skrandis tuščias (t.y. praėjus ne mažiau 2 val. po valgio ir likus ne mažiau kaip 2 val. iki kito valgio).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Ar saugu vartoti Baraclude nėštumo laikotarpiu, nenustatyta. Baraclude nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai specialiai nurodo gydytojas. Svarbu, kad gydymo Baraclude metu vaisingo amžiaus moterys naudotų veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Vartojant Baraclude, žindyti negalima. Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Ar entekaviro (Baraclude veikliosios medžiagos) išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dažnai gali pasireikšti galvos svaigimas, nuovargis ir mieguistumas bei dėl to sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kilus abejonių, pasikonsultuokite su gydytoju.

Baraclude sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti BARACLUDGE

Ne visiems pacientams reikia vartoti vienodą Baraclude dozę.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg arba 1 mg, kuri geriama 1 kartą per parą.

Suaugusiems rekomenduojama gerti 0,5 mg (10 ml) arba 1 mg (20 ml) 1 kartą per parą.

Dozė priklauso nuo:

- to, ar anksčiau vartojote vaistus nuo HBV infekcijos ir, jei taip, tai kokius;
- to, ar sveiki Jūsų inkstai (jeigu jų funkcija sutrikusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę arba nurodyti gerti šį vaistą rečiau kaip kartą per parą);
- Jūsų kepenų būklės.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki < 18 metų), Gaminamas Baraclude geriamasis tirpalas ir Baraclude 0,5 mg tabletės

Kokia dozė tinka, nurodys gydytojas. Visada vartokite jo rekomenduotą dozę, kad vaisto poveikis būtų geriausias ir sumažėtų virusų atsparumo vaistui pasireiškimo pavojus. Baraclude vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Jei šio vaisto vartojimą reikės nutraukti ir kada tai padaryti, nurodys gydytojas.

Kai kuriems pacientams reikia vartoti Baraclude tada, kai skrandis tuščias (žr. **2 skyrių „Baraclude vartojimas su maistu ir gėrimais“**). Jeigu gydytojas Jums nurodė vartoti Baraclude, kai skrandis tuščias, tai reiškia, kad šį vaistą reikia gerti praėjus bent 2 val. po paskutinio valgio ir likus bent 2 val. iki kito valgio.

Ką daryti pavartojus per didelę Baraclude dozę?

Reikia iš karto kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Baraclude

Svarbu neužmiršti nė vienos šio vaisto dozės. Užmirštą Baraclude dozę prisiminę išgerkite kiek įmanoma greičiau, o kitą vartokite įprastu laiku. Vis dėlto jeigu jau beveik laikas kitai dozei, tai užmirštąją dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Baraclude vartojimo negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju

Kai kuriems pacientams, baigusiems Baraclude vartojimą, pasireiškė labai sunkių hepatito simptomų. Pastebėję simptomų pokyčių baigus vartoti šį vaistą, nedelsdami apie tai praneškite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams, vartojantiems Baraclude, pastebėti tokie šalutiniai poveikiai:

Suaugusiems

- dažnai (bent vienam pacientui iš 100): galvos skausmas, nemiga, nuovargis, galvos svaigimas, mieguistumas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija (nevirškinimas) ir padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje;
- nedažnai (bent vienam pacientui iš 1 000): išbėrimas, plaukų slinkimas;
- retai (bent vienam pacientui iš 10 000): sunki alerginė reakcija.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų ir paauglių šalutiniai poveikiai yra tokie patys kaip suaugusiųjų, aprašyti aukščiau, su toliau nurodytais skirtumais:

labai dažni (bent vienam pacientui iš 10): mažas neutrofilų (vienos rūšies baltųjų kraujo kūnelių, svarbių kovojant su infekcija) kiekis.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BARACLUDE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko, lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinės plokštelės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo dėžutėje. Buteliukai. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Baraclude sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra entekaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg entekaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: krospovidonas, laktozė monohidratas, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė ir povidonas;
tabletės plėvelė: hipromeliozė, makrogolis 400, titano dioksidas (E171) ir raudonasis geležies oksidas.

Baraclude išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos spalvos, trikampės, vienoje pusėje pažymėtos „BMS“, kitoje – „1612“. Baraclude 1 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos dėžutėse po 30 x 1 arba 90 x 1 plėvele dengtų tablečių (perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse) ir buteliukuose, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Jūsų valstybei gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

Gamintojas:
CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Baraclude 0,05 mg/ml geriamasis tirpalas Entekaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Baraclude ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Baraclude
3. Kaip vartoti Baraclude
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Baraclude
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BARACLUDGE ir kam jis vartojamas

Baraclude geriamasis tirpalas yra vaistas nuo virusų, vartojamas suaugusiųjų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikei) infekcijai gydyti. Baraclude galima vartoti, kai kepenys pažeistos, tačiau jų funkcija gera (kompensuota kepenų liga sergantiems žmonėms), ir taip pat kai kepenys pažeistos, o jų funkcija sutrikusi (nekompensuota kepenų liga sergantiems žmonėms).

Baraclude geriamasis tirpalas taip pat vartojamas vaikų ir paauglių nuo 2 iki < 18 metų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikei) infekcijai gydyti. Baraclude galima vartoti tiems vaikams, kurių kepenys pažeistos, bet funkcionuoja normaliai (t.y. sergantiems kompensuota kepenų liga).

Hepatito B viruso infekcija gali pažeisti kepenis. Baraclude mažina virusų kiekį organizme ir gerina kepenų būklę.

2. Kas žinotina prieš vartojant BARACLUDGE

Baraclude vartoti negalima

- **jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) entekavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Baraclude.

- **Jeigu Jūs kada nors turėjote problemų su inkstais**, apie tai pasakykite gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad entekaviras (Baraclude veiklioji medžiaga) šalinamas iš organizmo per inkstus (dėl to gali tekti koreguoti šio vaisto dozę arba vartojimo intervalą).
- **Baraclude vartojimo negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju**, kadangi gali pasunkėti hepatitas. Baigus vartoti Baraclude, gydytojas dar kelis mėnesius toliau Jus stebės ir tirs Jūsų kraują.
- **Paklauskite gydytojo, ar normaliai funkcionuoja Jūsų kepenys**, ir, jei ne, tai kaip Jus gali veikti Baraclude.

- **Jeigu taip pat esate infekuotas (infekuota) ŽIV** (žmogaus imunodeficito viruso), apie tai pasakykite gydytojui. Baraclude galima vartoti hepatito B infekcijai gydyti tik kai kartu vartojami vaistai nuo ŽIV (kitais atvejais vaistų nuo ŽIV veiksmingumas gali būti mažesnis). Baraclude ŽIV infekcijos neveikia.
- **Baraclude vartojimas neapsaugo nuo kitų žmonių apkrėtimo hepatito B virusu (HBV)** lytiškai santykiuojant arba per organizmo skysčius (įskaitant apkrėstą kraują). Norint neapkrėsti kitų žmonių HBV, būtinos atsargumo priemonės. Žmonėms, kuriems yra pavojus apsikrėsti HBV, apsaugoti yra sukurta vakcina.
- **Baraclude priklauso grupei vaistų, galinčių sukelti laktatinę acidozę** (pieno rūgšties perteklių kraujyje) ir kepenų padidėjimą. Galimi laktatinės acidozės simptomai yra pykinimas, vėmimas ir skrandžio skausmas. Šis retas, tačiau sunkus šalutinis poveikis kartais lemia mirtį. Laktatinė acidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač turinčioms didelį antsvorį. Vartojant Baraclude, gydytojas reguliariai tirs Jūsų būklę.
- **Jeigu anksčiau vartojote vaistų nuo lėtinio hepatito B**, apie tai pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Baraclude negalima vartoti vaikams, kurie yra jaunesnio kaip 2 metų amžiaus arba sveria mažiau kaip 10 kg.

Kiti vaistai ir Baraclude

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Baraclude vartojimas su maistu ir gėrimais

Dauguma atvejų Baraclude galima vartoti valgant arba kitu laiku. Vis dėlto jei anksčiau vartojote vaistą, kurio veiklioji medžiaga yra lamivudinas, atsižvelkite į toliau pateikiamus nurodymus. Jeigu gydymas lamivudinu buvo neveiksmingas, todėl vietoje jo pradėjote vartoti Baraclude, tai Baraclude gerkite 1 kartą per parą, kai skrandis tuščias. Jeigu Jūsų kepenų liga yra labai progresavusi, gydytojas taip pat nurodys gerti Baraclude, kai skrandis tuščias (t.y. praėjus ne mažiau 2 val. po valgio ir likus ne mažiau kaip 2 val. iki kito valgio).

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki < 18 metų) Baraclude galima gerti valgant arba kitu laiku.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Ar saugu vartoti Baraclude nėštumo laikotarpiu, nenustatyta. Baraclude nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai specialiai nurodo gydytojas. Svarbu, kad gydymo Baraclude metu vaisingo amžiaus moterys naudotų veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Vartojant Baraclude, žindyti negalima. Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Ar entekaviro (Baraclude veikliosios medžiagos) išskiriama su žmogaus pienu, nežinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dažnai gali pasireikšti galvos svaigimas, nuovargis ir mieguistumas bei dėl to sutrikti gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kilus abejonių, pasikonsultuokite su gydytoju.

Baraclude sudėtyje yra maltitolio, metilhidroksibenzoato (E218), propilhidroksibenzoato (E216) ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra maltitolio. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto sudėtyje yra metilhidroksibenzoato (E218) ir propilhidroksibenzoato (E216). Šios medžiagos gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Šio vaisto mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti BARACLUDE

Ne visiems pacientams reikia vartoti vienodą Baraclude dozę.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg (10 ml) arba 1 mg (20 ml), kuri geriama 1 kartą per parą.

Suaugusiesiems rekomenduojama gerti 0,5 mg (10 ml) arba 1 mg (20 ml) 1 kartą per parą.

Dozė priklauso nuo:

- to, ar anksčiau vartojote vaistus nuo HBV infekcijos ir, jei taip, tai kokius;
- to, ar sveiki Jūsų inkstai (jeigu jų funkcija sutrikusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę arba nurodyti gerti šį vaistą rečiau kaip kartą per parą);
- Jūsų kepenų būklės.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki < 18 metų) reikiamą dozę parenka gydytojas, atsižvelgdamas į kūno svorį. Baraclude geriamojo tirpalo dozės vaikams ir paaugliams, apskaičiuotos pagal kūno svorį ir geriamos 1 kartą per parą, nurodytos lentelėje:

Kūno svoris	Rekomenduojama geriamojo tirpalo dozė, vartojama 1 kartą per parą
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
≥ 32,6 kg	10,0 ml

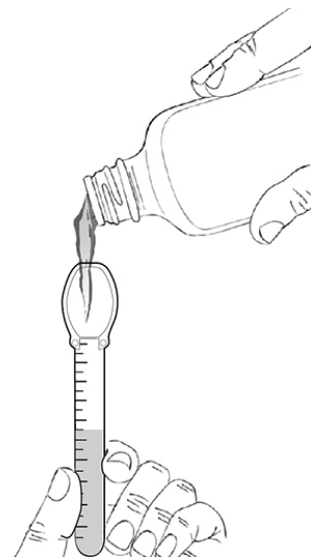
Baraclude dozavimo rekomendacijų vaikams, kurių amžius iki 2 metų arba svoris mažesnis kaip 10 kg, nėra.

Kokia dozė Jums tinka, nurodys gydytojas. Visada vartokite jo rekomenduotą dozę, kad vaisto poveikis būtų geriausias ir sumažėtų virusų atsparumo vaistui pasireiškimo pavojus. Baraclude vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Jei šio vaisto vartojimą reikės nutraukti ir kada tai padaryti, nurodys gydytojas.

Baraclude geriamasis tirpalas yra paruoštas vartoti preparatas. Jo negalima skiesti vandeniu ar kitu skysčiu arba su jais maišyti.

Baraclude geriamasis tirpalas pateikiamas kartu su matavimo šaukštu, sugraduotu nuo 0,5 ml iki 10 ml. Šaukštu naudokitės kaip nurodyta žemiau.

1. Laikydami šaukštą vertikaliai, pamažu pripildykite jį iki žymos, atitinkančios paskirtą dozę. Paskui, atsukę šaukštą tūrio žymomis į save, patikrinkite, ar tirpalo pripildyta iki reikiamos žymos.
2. Nurykite vaistą tiesiai iš matavimo šaukšto.
3. Pavartoję vaisto, kiekvieną kartą nuplaukite šaukštą vandeniu ir leiskite jam nudžiūti.



Kai kuriems pacientams reikia vartoti Baraclude tada, kai skrandis tuščias (žr. 2 skyrių „**Baraclude vartojimas su maistu ir gėrimais**“). Jeigu gydytojas Jums nurodė vartoti Baraclude, kai skrandis tuščias, tai reiškia, kad šį vaistą reikia gerti praėjus bent 2 val. po paskutinio valgio ir likus bent 2 val. iki kito valgio.

Ką daryti, pavartojus per didelę Baraclude dozę?

Reikia iš karto kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Baraclude

Svarbu neužmiršti nė vienos šio vaisto dozės. Užmirštą Baraclude dozę prisiminę išgerkite kiek įmanoma greičiau, o kitą vartokite įprastu laiku. Vis dėlto jeigu jau beveik laikas kitai dozei, tai užmirštąją dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Baraclude vartojimo negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju

Kai kuriems pacientams, baigusiems Baraclude vartojimą, pasireiškė labai sunkių hepatito simptomų. Pastebėję simptomų pokyčių baigus vartoti šį vaistą, nedelsdami apie tai praneškite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams, vartojantiems Baraclude, pastebėti tokie šalutiniai poveikiai:

Suaugusiesiems

- dažnai (bent vienam pacientui iš 100): galvos skausmas, nemiga, nuovargis, galvos svaigimas, mieguistumas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija (nevirškinimas) ir padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje;
- nedažnai (bent vienam pacientui iš 1 000): išbėrimas, plaukų slinkimas;
- retai (bent vienam pacientui iš 10 000): sunki alerginė reakcija.

Vaikams ir paaugliams

Vaikų ir paauglių šalutiniai poveikiai yra tokie patys kaip suaugusiųjų, aprašyti aukščiau, su toliau nurodytais skirtumais:

labai dažni (bent vienam pacientui iš 10): mažas neutrofilų (vienos rūšies baltųjų kraujo kūnelių, svarbių kovojant su infekcija) kiekis.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BARACLUDGE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Baraclude sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra entekaviras. 1 ml geriamojo tirpalo yra 0,05 mg entekaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė citrinų rūgštis, maltitolis (E965), metilhidroksibenzoatas (E218), propilhidroksibenzoatas (E216), apelsinų skonio medžiaga (gumiarabikas ir natūralios skonio medžiagos), natrio citratas, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir išgrynintas vanduo.

Baraclude išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baraclude 0,05 mg/ml geriamasis tirpalas yra skaidrus, nuo bespalvio iki gelsvo. Jis tiekiamas buteliuke, kuriame yra 210 ml geriamojo tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra polipropilėninis matavimo šaukštas, sugraduotas nuo 0,5 ml iki 10 ml.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

Gamintojas:

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Italija

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Airija

Matavimo šaukšto gamintojas yra Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, JAV.

Comar Plastics įgaliotasis atstovas Europos Ekonominėje Erdvėje yra MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Vokietija.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.