

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 0,5 mg entekavīra (monohidrāta veidā) (Entecavir).

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 1 mg entekavīra (monohidrāta veidā) (Entecavir).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 0,5 mg apvalkotā tablete satur 120,5 mg laktozes.

Katra 1 mg apvalkotā tablete satur 241 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, trīsstūra formas tablete ar iespaidumu “BMS” vienā pusē un “1611” otrā pusē.

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes

Rozā, trīsstūra formas tablete ar iespaidumu “BMS” vienā pusē un “1612” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Baraclude indicēts hroniska hepatīta B vīrusa (HBV) infekcijas ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar:

- kompensētu aknu slimību un pierādītu vīrusu aktīvu replikāciju, nemitīgi paaugstinātu seruma alanīna aminotransferāzi (ALAT) un aktīva iekaisuma un/vai fibrozes histoloģiskām pazīmēm,
- dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kompensētas un dekompensētas aknu slimības indikācijas pamatotas ar klīnisko pētījumu datiem par iepriekš nukleozīdus nelietojušiem slimniekiem ar HBeAg pozitīvu un HBeAg negatīvu HBV infekciju. Par slimniekiem ar lamivudīna-refraktāru hepatītu B skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Baraclude lietošana indicēta arī hroniskas HBV infekcijas ārstēšanai nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem ir kompensēta aknu slimība ar pierādījumiem par aktīvu vīrusu replikāciju un pastāvīgi paaugstinātu ALAT līmeni serumā vai ar histoloģiskiem pierādījumiem par vidēji smagu līdz smagu iekaisumu un/vai fibrozi. Par lēmumu sākt terapiju pediatriem pacientiem skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze hroniska hepatīta B infekcijas ārstēšanā.

Devas

Kompensēta aknu slimība

Slimniekiem, kas agrāk nav ārstēti ar nukleozīdiem: ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,5 mg vienreiz dienā ar ēdienu vai bez tā.

Pret lamivudīnu refraktāriem slimniekiem (proti, terapijas ar lamivudīnu laikā ir pierādīta virēmija vai ir lamivudīna rezistences mutācijas [LVDr]) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu): rekomendētā deva pieaugušajiem ir 1 mg vienreiz dienā, ko jāiedzer tukšā dūšā (vairāk nekā 2 stundas pirms un vairāk nekā 2 stundas pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam ir LVDr mutācijas, jāapsver iespēja entekavīra monoterapijas vietā izmantot entekavīra un vēl viena pretvīrusu līdzekļa (tāda, kas nav saistīts ar krustotu rezistenci pret lamivudīnu vai entekavīru) kombināciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dekompensēta aknu slimība

Ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu aknu slimību ir 1 mg vienreiz dienā, kas jālieto tukšā dūšā (vairāk nekā 2 stundas pirms ēdienreizes un vairāk nekā 2 stundas pēc tās) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Informāciju par pacientiem, kas slimo ar lamivudīna rezistentu B hepatītu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Terapijas ilgums

Optimālais terapijas ilgums nav zināms. Apsvērumi terapijas pārtraukšanai var būt sekojoši:

- HBeAg pozitīviem pieaugušiem pacientiem terapija jāturpina vismaz 12 mēnešus pēc HBe serokonversijas sasniegšanas (HBeAg zudums un HBV DNS zudums ar anti-HBe konstatāciju divos secīgos seruma paraugos vismaz pēc 3 - 6 mēnešiem) vai līdz HBs serokonversijai, vai ja ir zudusi efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- HBeAg negatīviem pieaugušiem pacientiem terapija jāturpina vismaz līdz HBs serokonversijai vai kamēr pierādās neefektivitāte. Ja terapija ilgst vairāk nekā 2 gadus, ieteicams regulāri veikt novērtēšanu, lai pārlicinātos, ka izvēlēta terapija joprojām ir pacientam atbilstoša.

Pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai cirozi ārstēšanas pārtraukšana nav ieteicama.

Pediatriskā populācija

Atbilstošas devas noteikšanai pediatrikajai populācijai pieejams Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai vai Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes.

Lēmumam sākt terapiju pediatrikiem pacientiem ir jābalstās uz rūpīgiem apsvērumiem par katra pacienta vajadzībām un aktuālajām terapijas vadlīnijām bērniem, tai skaitā histoloģiskās informācijas vērtību pirms terapijas sākšanas. Ilgstošas vīrusa nomākšanas sniegtais ieguvums, turpinot terapiju, jāizsver pret ilgstošas terapijas radīto risku, tai skaitā rezidenta B hepatīta vīrusa rašanos.

ALAT līmenim serumā ir jābūt pastāvīgi paaugstinātam vismaz 6 mēnešus pirms terapijas sākšanas pediatrikiem pacientiem ar HBeAg pozitīva hroniska B hepatīta izraisītu kompensētu aknu slimību un vismaz 12 mēnešus pirms terapijas sākšanas pacientiem ar HBeAg negatīvu slimību.

Pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu, kas ir vismaz 32,6 kg, lietojamā dienas deva ir pa vienai 0,5 mg tabletei vai pa 10 ml (0,5 mg) šķīduma iekšķīgai lietošanai kopā ar uzturu vai bez tā. Šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 32,6 kg.

Terapijas ilgums pediatrikiem pacientiem

Optimālais terapijas ilgums nav zināms. Atbilstoši aktuālajām pediatrikās prakses vadlīnijām terapijas pārtraukšanu var apsvērt šādos gadījumos:

- HBeAg pozitīviem pediatrikiem pacientiem zāles jālieto vismaz 12 mēnešus pēc brīža, kad sasniegts nenosakāms HBV DNS līmenis un HBeAg serokonversija (HBeAg izzušana un anti-HBe atklāšana divos secīgos seruma paraugos, kas iegūti ar vismaz 3-6 mēnešu starplaiku) vai līdz HB serokonversijai, vai terapijas efektivitātes zuduma gadījumā. Pēc terapijas

pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT līmenis un HBV DNS līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- HBeAg negatīviem pediatriem pacientiem zāles jālieto līdz HBs serokonversijai vai brīdim, kad iegūti pierādījumi par efektivitātes zudumu.

Farmakokinētika pediatriem pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Vecāka gadagājuma pacientiem: nav nepieciešama devas pielāgošana, ņemot vērā vecumu. Deva jāpiemēro atbilstoši pacienta nieru funkcijai (skatīt devu pielāgošanu nieru traucējumu gadījumos un 5.2. apakšpunktu).

Dzimums un rase: nav nepieciešama devas pielāgošana atkarībā no dzimuma un rases.

Nieru darbības traucējumi: entekavīra klīrenss samazinās līdz ar kreatinīna klīrensa samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Devas pielāgošana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min, tostarp pacientiem ar hemodialīzi vai ilgstošu ambulatoru peritoneālo dialīzi (CAPD). Ir ieteicama Baraclude šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas devas samazināšana, kā norādīts tabulā. Ja šķīdums iekšķīgai lietošanai nav pieejams, kā alternatīvu variantu var izmantot devas pielāgošanu, palielinot intervālu starp devām, kas arī norādīts tabulā. Ieteiktās devu modifikācijas balstās uz limitētu datu ekstrapolāciju un to drošība un efektivitāte nav klīniski izvērtēta, tāpēc viroloģiskā reakcija rūpīgi jākontrolē.

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Baraclude devas un lietošana*	
	Slimnieki, kas agrāk nav ārstēti ar nukleozīdiem	Lamivudīn-refraktaritāte vai dekompensēta aknu slimība
≥ 50	0,5 mg vienreiz dienā	1 mg vienreiz dienā
30 - 49	0,25 mg vienreiz dienā* vai 0,5 mg ik pēc 48 stundām	0,5 mg vienreiz dienā
10 - 29	0,15 mg vienreiz dienā* vai 0,5 mg ik pēc 72 stundām	0,3 mg vienreiz dienā* vai 0,5 mg ik pēc 48 stundām
< 10 Hemodialīze vai CAPD**	0,05 mg vienreiz dienā* vai 0,5 mg ik pēc 5-7 dienām	0,1 mg vienreiz dienā* vai 0,5 mg ik pēc 72 stundām

* devām < 0,5 mg ir ieteicams Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai.

** hemodialīzes dienās; entekavīru lieto pēc hemodialīzes.

Aknu darbības traucējumi: nav nepieciešama devas pielāgošana slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Baraclude jālieto iekšķīgi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru bojājums: ieteicams piemērot devas slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ieteiktās devu modifikācijas balstās uz limitētu datu ekstrapolāciju un to drošība un efektivitāte nav klīniski izvērtēta, tāpēc viroloģiskā reakcija rūpīgi jākontrolē.

Hepatīta paasinājums: hroniska B hepatīta spontāni paasinājumi ir relatīvi bieži, un tiem raksturīga ir pārejoša seruma ALAT paaugstināšanās. Pēc pretvīrusu terapijas uzsākšanas dažiem pacientiem var paaugstināties seruma ALAT līmenis līdz ar seruma HBV DNS līmeņa samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar entekavīru, paasinājumu iestāšanās laiks vidēji ir 4 - 5 nedēļas. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību šādu seruma ALAT paaugstināšanos parasti nepavada seruma bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās vai aknu dekompensācija. Pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi var būt augstāks aknu dekompensācijas risks pēc hepatīta paasināšanās, tāpēc terapijas laikā viņi rūpīgi jānovēro.

Pacientiem, kas pārtrauca B hepatīta terapiju, arī ziņots par hepatīta akūtiem paasinājumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc terapijas paasinājumus parasti pavada HBV DNS paaugstināšanās, un lielākā daļa ir pašlimitējoši. Tomēr ir ziņots arī par smagiem paasinājumiem, tostarp letāliem.

Ar entekavīru ārstētiem pacientiem, kuri agrāk nebija ārstēti ar nukleozīdiem, pēc terapijas paasinājumi vidēji sākās 23 - 24 nedēļā, un lielākā daļa bija HBeAg negatīviem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcija jākontrolē atkārtoti, izmeklējot gan klīniski, gan laboratoriski vismaz 6 mēnešus pēc B hepatīta terapijas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, var būt pamatota B hepatīta terapijas atsākšana.

Pacienti ar dekompensētu aknu slimību: lielāks nopietnu aknu blakusparādību risks (neskatoties uz iemeslu) novērots pacientiem ar dekompensētu aknu slimību, īpaši pacientiem, kuri slimo ar C grupas slimību atbilstoši *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) klasifikācijai, salīdzinot ar tiem pacientiem, kam aknu funkcija ir kompensēta. Tāpat, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību var būt paaugstināts laktacidozes un specifisku renālu blakusparādību, piemēram, hepatorenālā sindroma, risks. Tādēļ šai pacientu grupai rūpīgi jāuzrauga klīniskie un laboratoriskie rādītāji (skatīt arī 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Laktacidoze un smaga hepatomegālija ar steatozi: sakarā ar nukleozīdu analogu lietošanu ziņots par laktacidozi (bez hipoksēmijas), dažreiz letālu, kas parasti bija saistīta ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi. Tā kā entekavīrs ir nukleozīdu analogs, šādu risku nevar izslēgt. Ārstēšana ar nukleozīdu analogiem jāpārtrauc, ja strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, progresē hepatomegālija vai metabola/ laktacidoze, kuras etioloģija nav zināma. Labdabīgi gremošanas traucējumu simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā var norādīt uz laktacidozes attīstību. Smagi gadījumi, kas dažreiz bija letāli, bija saistīti ar pankreatītu, aknu mazspēju/aknu steatozi, nieru mazspēju un paaugstinātu laktāta līmeni serumā. Jāievēro piesardzība, ja ordinē nukleozīdu analogus jebkuram pacientam (sevišķi sievietēm ar paaugstinātu ķermeņa masu) ar hepatomegāliju, hepatītu vai, ja ir citi aknu slimības riska faktori. Šos pacientus rūpīgi jānovēro.

Lai diferencētu aminotransferāžu paaugstināšanos kā reakciju uz ārstēšanu no paaugstināšanās sakarā ar varbūtēju laktacidozi, ārstam jāpārlicinās, ka ALAT pārmaiņas pavada hroniskā B hepatīta citu laboratorisko marķieru uzlabošanās.

Rezistence un specifiska piesardzība lamivudīna refraktāriem pacientiem: HBV polimerāzes mutācijas, kas kodē lamivudīna rezistences substitūcijas, var novest pie turpmāku sekundāru substitūciju rašanās, tostarp tādu, kas saistītas ar entekavīra rezistenci (ETVr). Nelielai lamivudīna refraktāru pacientu daļai ETVr substitūcijas rtT184, rtS202 vai rtM250 atlieku daudzumā bija jau sākotnēji. Pacientiem ar lamivudīna-rezistentu HBV ir lielāks turpmākas entekavīra rezistences veidošanās risks nekā pacientiem bez lamivudīna rezistences. Kumulatīvā genotipiskas entekavīra rezistences rašanās varbūtība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 ārstēšanas gadiem lamivudīna refraktaritātes pētījumos bija attiecīgi 6%, 15%, 36%, 47% un 51%. Pret lamivudīnu refraktārajā populācijā bieži jāpārbauda viroloģiskā atbildes reakcija, kā arī jāveic atbilstošas rezistences pārbaudes. Pacientiem ar suboptimālu

viroloģisko atbildes reakciju pēc 24 ārstēšanas nedēļām ar entekavīru jāapsver terapijas maiņas nepieciešamība (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Sākot ārstēt pacientus, kam anamnēzē ir dokumentēta pret lamivudīnu rezistentu HBV infekcija, jāapsver iespēja entekavīra monoterapijas vietā izmantot entekavīra un vēl viena pretvīrusu līdzekļa (tāda, kas nav saistīts ar krustotu rezistenci pret lamivudīnu vai entekavīru) kombināciju.

Ja pacients ir inficējies ar lamivudīna rezistentu HBV, nākotnē pastāv palielināts entekavīra rezistences risks, neskatoties uz aknu slimības smagumu; pacientiem ar dekompensētu aknu slimību virusoloģisks uzliesmojums var būt saistīts ar nopietnām aknu pamatslimības klīniskajām komplikācijām. Tādēļ pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un lamivudīna rezistentu HBV jāapsver entekavīra un otra pretvīrusu līdzekļa (kuram nepastāv krusteniskā rezistence ar lamivudīnu vai entekavīru) kombinācijas lietošana entekavīra monoterapijas vietā.

Pediatriskā populācija: pediatriem pacientiem, kuriem pirms terapijas sākšanas HBV DNS $\geq 8,0 \log_{10}$ SV/ml, tika novērots mazāks viroloģiskās atbildes reakcijas (HBV DNS < 50 SV/ml) rādītājs (skatīt 5.1. apakšpunktu). Entekavīrs šādiem pacientiem jālieto tikai tad, ja iespējama ieguvums bērnam atsver iespējamo risku (piemēram, rezistenci). Tā kā dažiem pediatriem pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša hroniska aktīva B hepatīta terapija vai pat terapija visu mūžu, jāapsver entekavīra ietekme uz turpmākām terapijas izvēles iespējām.

Aknu transplantāta recipienti: rūpīgi jāizvērtē nieru funkcija pirms terapijas ar entekavīru un tās laikā aknu transplantāta recipientiem, kuri saņem ciklosporīnu vai takrolimu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Līdztekus infekcija ar hepatītu C vai D: nav datu par entekavīra efektivitāti pacientiem, kas līdztekus inficēti arī ar hepatītu C vai D vīrusu.

Ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) HBV vienlaicīgi inficēti pacienti, kas līdztekus nesaņem antiretroviālo terapiju: entekavīra darbība nav izvērtēta pacientiem, kas vienlaikus ir inficēti ar HIV un HBV un nesaņem efektīvu HIV ārstēšanu. HIV rezistences rašanās tika novērota, kad entekavīru lietoja hroniskas hepatīta B infekcijas ārstēšanai HIV inficētiem pacientiem, kuri nesaņēma augsti aktīvo antiretrovirālo terapiju (HAART- highly active antiretroviral therapy: augsti aktīva antiretrovitāla terapija (AAART)) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ tādu pacientu ārstēšanā, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV vai HBV un nesaņem HAART, terapija ar entekavīru nav jāizmanto. Entekavīrs nav pētīts HIV infekciju ārstēšanā un to neiesaka izmantot šādam mērķim.

HIV/HBV inficēti pacienti, kas līdztekus saņem antiretroviālo terapiju: entekavīra darbība ir pētīta 68 pieaugušajiem, kuri vienlaikus bija inficēti ar HIV un HBV un HAART ietvaros saņēma lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par entekavīra efektivitāti HBeAg negatīviem pacientiem, kas vienlaikus inficēti arī ar HIV. Dati ir ierobežoti par vienlaikus arī ar HIV inficētiem pacientiem, kam ir mazs CD4 šūnu daudzums (< 200 šūnas/mm³).

Vispārēji: pacientam jāpaskaidro, ka nav pierādīts, ka terapija ar entekavīru pazeminātu HBV pārnesšanas risku un tāpēc joprojām jāievēro atbilstoša piesardzība.

Laktoze: šīs zāles satur 120,5 mg laktozes katrā 0,5 mg dienas devā vai 241 mg laktozes katrā 1 mg dienas devā.

Pacientiem ar retu pārmantotu galaktozes nepanesamību, Lapp laktāzes nepietiekamību vai glikozes-galaktozes absorbcijas traucējumiem šīs zāles nav ieteicams lietot. Šādiem pacientiem ir pieejams laktozi nesaturošs Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā entekavīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu), tā vienlaikus lietošana ar zālēm, kas samazina nieru funkciju vai konkurē par aktīvo sekrēciju kanāliņos, var paaugstināt kādas no šo zāļu koncentrāciju serumā. Izņemot lamivudīnu, adefovīra dipivoksilu un tenfovīra dizoprosilfumarātu, entekavīra vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas tiek izvadītas renāli vai

ietekmē nieru funkciju, nav izvērtēta. Ja entekavīru lieto vienlaikus ar šādām zālēm, tad pacients rūpīgi jānovēro, vai nav blakusparādību.

Nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp entekavīru un lamivudīnu, adefovīru vai tenofovīru.

Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc nav paredzamas, ka varētu būt iespējamās CYP450 mediētas zāļu mijiedarbības ar entekavīru.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā: ņemot vērā, ka nav zināms potenciālais risks auglim, sievietēm reproduktīvā vecumā vajadzētu lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība: nav pietiekamu datu par entekavīra lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pēc lielām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Baraclude grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Nav datu par entekavīra ietekmi uz HBV pārnesanu no mātes jaundzimušajam. Tāpēc atbilstoši jārikojas, lai jaundzimušais neiegūst HBV.

Barošana ar krūti: nav zināms, vai entekavīrs nonāk mātes pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem parādīja, ka entekavīrs tiek ekskrētēts pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Baraclude barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte: toksikoloģijas pētījumos ar dzīvniekiem entekavīra ievadīšana neizraisīja fertilitātes traucējumus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Reibonis, nogurums un miegainība ir biežas blakusparādības, kas var kavēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošības profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar kompensētu aknu slimību visbiežākā blakusparādība jebkurā smaguma pakāpē, ko vismaz varbūtēji varēja saistīt ar entekavīru, bija galvassāpes (9%), nogurums (6%), reibonis (4%) un slikta dūša (3%). Entekavīra terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas ziņots arī par hepatīta paasinājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu un *c. Atsevišķu blakusparādību apraksts*).

b. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādību novērtējumam par pamatu izmantota pēcreģistrācijas uzraudzības un četru klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze; pētījumos 1 720 pacienti ar hronisku B hepatīta infekciju un kompensētu aknu slimību līdz 107 nedēļām ilgi saņēma dubultaklu ārstēšanu ar entekavīru (n = 862) vai lamivudīnu (n = 858) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajos pētījumos novēroja līdzīgu drošības profilu, tai skaitā izmaiņas laboratorijas analīzēs, entekavīra 0,5 mg dienā grupā (679 HBeAg pozitīvi vai negatīvi pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdu terapiju, tika ārstēti vidēji 53 nedēļas), entekavīra 1 mg dienā grupā (183 pret lamivudīnu rezistenti pacienti tika ārstēti vidēji 69 nedēļas) un lamivudīna grupā.

Nevēlamās blakusparādības, ko vismaz varbūtēji varēja saistīt ar entekavīra lietošanu, tiek uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmām. Sastopamību apzīmē sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz

< 1/10); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz < 1/100); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz < 1/1 000). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	reti: anafilaktoīdas reakcijas
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	bieži: bezmiegs
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	bieži: galvassāpes, reibonis, miegainība
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	bieži: vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	bieži: palielināta transamināžu koncentrācija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	retāk: izsitumi, alopēcija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	bieži: nogurums

Ziņots par laktacidozes gadījumiem, bieži saistībā ar aknu dekompensāciju, citiem nopietniem medicīniskiem stāvokļiem vai pakļaušanu zāļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ilgāk par 48 nedēļām: terapijas ar entekavīru turpināšana vidēji 96 nedēļas ilgi neatklāja nekādus jaunus signālus no drošības viedokļa.

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Laboratorisko analīžu patoloģiskas pārmaiņas: klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdu terapiju, 5% pacientu bija ALAT paaugstināšanās > 3 reizes no sākotnējā līmeņa un < 1% bija ALAT paaugstināšanās > 2 reizes no sākotnējā līmeņa kopā ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos > 2 reizes virs normas augšējās robežas (ULN – *upper limit of normal*) un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa. Albumīna līmeni < 2,5 g/dl novēroja < 1% pacientu, amilāzes līmeni > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 2% pacientu, lipāzes līmeni > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 11% pacientu un trombocītus < 50 000/mm³ < 1% pacientu.

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pret lamivudīnu rezistenti pacienti, 4% bija ALAT paaugstināšanās > 3 reizes no sākotnējā līmeņa, un < 1% bija ALAT paaugstināšanās > 2 reizes no sākotnējā līmeņa vienlaikus ar kopējā bilirubīna > 2 reizes virs ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa. Amilāzes līmenis > 3 reizes no sākotnējā līmeņa bija 2% pacientu, lipāzes līmenis > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 18% un trombocīti < 50000/mm³ < 1% pacientu.

Paasinājumi terapijas laikā: pētījumos ar pacientiem, kas agrāk nebija saņēmuši nukleozīdus, terapijas laikā ALAT paaugstināšanās > 10 reizes virs ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa bija 2% ar entekavīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 4% ar lamivudīnu ārstēto pacientu. Pētījumos ar pacientiem, kas refraktāri pret lamivudīnu, terapijas laikā ALAT paaugstināšanās > 10 reizes virs ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa bija 2% ar entekavīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11% ar lamivudīnu ārstēto pacientu. Ar entekavīru ārstētiem pacientiem terapijas laikā ALAT paaugstināšanās sākums vidēji bija 4 - 5 nedēļas, parasti tas atrisinājās turpinoties terapijai, un, lielākā daļa gadījumu, tas bija saistīts ar $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ virālās slodzes samazināšanos, kas bija pirms vai sakrita ar ALAT paaugstināšanos. Terapijas laikā ieteicams periodiski monitorēt aknu funkciju.

Paasinājumi pēc terapijas pārtraukšanas: ziņots par hepatīta akūtiem paasinājumiem pacientiem, kas pārtrauca B hepatīta pretvīrusu terapiju, tostarp terapiju ar entekavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumos ar pacientiem, kas agrāk nebija saņēmuši nukleozīdus, 6% ar entekavīru ārstēto pacientu un 10% ar lamivudīnu ārstēto pacientu bija ALAT paaugstināšanās (> 10 reizes virs ULN un > 2 reizes no atsauces lieluma [minimums no sākotnējā līmeņa vai pēdējais mērījums dozēšanas beigās]) pēcterapijas izmeklēšanā. Ar entekavīru ārstētiem pacientiem, kas agrāk nukleozīdu analogus nebija

saņēmuši, ALAT paaugstināšanās sākums vidēji bija 23 - 24 nedēļās, un 86% (24/28) no ALAT paaugstināšanās gadījumiem bija HBeAg negatīviem pacientiem. Pētījumos ar pacientiem, kas bija refraktāri pret lamivudīnu, un kur pacientu skaits, kuru apsekošana tiek turpināta, ir ierobežots, 11% ar entekavīru ārstēto pacientu bija ALAT paaugstināšanās, apsekojot pēcterapijas periodā, bet to nenovēroja nevienam ar lamivudīnu ārstētam pacientam.

Klīniskajos pētījumos ārstēšana ar entekavīru tika pārtraukta, ja pacients sasniedza iepriekš noteikto reakciju. Ja terapija tiek pārtraukta, reakciju uz terapiju neņemot vērā, ALAT pēcterapijas paaugstināšanās uzliesmojuma pakāpe var būt lielāka.

d. Pediātriskā populācija

Entekavīra drošuma profils pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ir balstīts uz diviem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalās pacienti ar hronisku HBV infekciju – vienu 2. fāzes farmakokinētisko pētījumu (pētījums 028) un vienu 3. fāzes pētījumu (pētījums 189). Šajos pētījumos iegūta pieredze par 195 HBeAg pozitīviem, iepriekš ar nukleozīdiem neārstētiem pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma entekavīru vidēji 99 nedēļas ilgi. Pediātriskiem pētījuma dalībniekiem, kuri lietoja entekavīru, novērotās nevēlamās blakusparādības bija atbilstošas nevēlamajām blakusparādībām, kādas novēroja entekavīra klīniskajos pētījumos pieaugušajiem (skatīt *a. Drošības profila kopsavilkums* un 5.1. apakšpunktu) ar šādu izņēmumu pediātriskiem pacientiem:

- ļoti bieži sastopama blakusparādība: neitropēnija.

e. Citas specifiskas populācijas

Pieredze pacientiem ar dekompensētu aknu slimību: entekavīra drošības profilu pacientiem ar dekompensētu aknu slimību novērtēja randomizētā, atklātā salīdzinošā pētījumā, kurā pacienti saņēma ārstēšanu ar entekavīru 1 mg/dienā (n = 102) vai adefovīra dipivoksilu 10 mg/dienā (n = 89) (pētījums 048). Salīdzinājumā ar apakšpunkta *b. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā* minētajām blakusparādībām entekavīra grupas pacientiem 48 nedēļu laikā novēroja vēl vienu blakusparādību [bikorbanāta koncentrācijas samazināšanās asinīs (2%)]. Kopējais nāves gadījumu skaits pētījuma laikā bija 23% (23/102), un nāves iemesls pārsvarā bija saistīts ar aknu patoloģiju, kā tas bija paredzams šai pacientu grupai. Kopējais hepatocelulārās karcinomas (HCK) gadījumu skaits pētījuma laikā bija 12% (12/102). Nopietnas blakusparādības kopumā bija saistītas ar aknu patoloģiju – to kopējais daudzums pētījuma laikā bija 69%. Pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija augsts CTP punktu skaits, pastāvēja lielāks nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko analīžu patoloģiskas pārmaiņas: 48 nedēļu laikā nevienam no entekavīra grupas pacientiem ar dekompensētu aknu slimību nenovēroja ALAT koncentrācijas palielināšanos, kas > 10 reizes pārsniegtu ULN un > 2 reizes pārsniegtu sākotnējo līmeni, 1% pacientu ALAT koncentrācija palielinājās > 2 reizes no sākotnējā līmeņa kopā ar kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanos > 2 reizes no ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa. Albumīna līmeni < 2,5 g/dl novēroja 30% pacientu, lipāzes līmeni > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 10% pacientu un trombocītu skaitu < 50 000/mm³ 20% pacientu.

Pieredze ar pacientiem, kam vienlaikus ir arī HIV infekcija: entekavīra drošības raksturojums ierobežotam pacientu skaitam, kas vienlaikus inficēti ar HIV/HBV un kas saņēma lamivudīnu saturošu HAART terapijas režīmu, bija līdzīgs tam, kāds tas bija pacientiem ar HBV monoinfekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums/vecums: nebija manāma starpība entekavīra drošības raksturojumā attiecībā pret dzimumu (≈ 25% sievietes klīniskos pētījumos) vai pret vecumu (≈ 5% pacientu > 65 gadiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par entekavīra pārdozēšanu pacientiem ir ierobežota. Veseliem indivīdiem, kas saņēma līdz pat 20 mg/dienā līdz 14 dienām ilgi, un atsevišķas devas līdz 40 mg, nenovēroja neparedzētas nevēlamas reakcijas. Ja ir pārdozēšana, pacientu jānovēro, vai nav toksiskuma pazīmes un jānodrošina ar nepieciešamo standarta atbalstošo terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori
ATĶ kods: J05AF10

Darbības mehānisms: entekavīrs ir guanozīna nukleozīdu analogs ar aktivitāti pret HBV polimerāzi. Tas efektīvi tiek fosforilēts par aktīvu trifosfāta (TF) formu, kura intracelulārais eliminācijas pusperiods ir 15 stundas. Konkurējot ar dabisko substrātu dezoksiguanozīna TF, entekavīra TF funkcionāli kavē vīrusa polimerāzes 3 darbības: (1) HBV polimerāzes sagatavošanu, (2) DNS negatīvās virknes reverso transkripciju no pregenomā mesendžera RNS un (3) HBV DNS pozitīvās virknes sintēzi. Entekavīra TF K_i priekš HBV DNS polimerāzes ir 0,0012 μM . Entekavīra TF ir celulārās α , β un δ DNS polimerāzes vājš inhibitori ar $K_i =$ vērtībām no 18 līdz 40 μM . Bez tam, entekavīra augstām iedarbībām nav izteiktu nevēlamu efektu uz mitohondriju DNS γ polimerāzes sintēzi HepG2 šūnās ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Pretvīrusu aktivitāte: entekavīrs 0,004 μM koncentrācijā kavē HBV DNS sintēzi (50% samazināšanās, EC_{50}) cilvēka HepG2 šūnās, kas transficētas ar dabisko HBV tipu. Entekavīra vidējais EC_{50} pret LVDr HBV (rtL180M un rtM204V) bija 0,026 μM (robežās 0,010 - 0,059 μM). Rekombinantie vīrusi, kas kodē adefovīra rezistentas substitūcijas rtN236T vai rtA181V, pilnībā saglabā jutību pret entekavīru.

Analizējot entekavīra inhibējošo aktivitāti vairākos laboratoriskos un klīniskos HIV-1 izolātos, izmantojot dažādas šūnas un analīzes metodes, tika iegūtas EC_{50} vērtības diapazonā no 0,026 līdz $> 10 \mu\text{M}$; mazākas EC_{50} vērtības tika iegūtas, kad analizē tika izmantota zemāka vīrusu koncentrācija. Šūnu kultūrā entekavīrs, kas tika izvēlēts M184I substitūcijai, kuras koncentrācija bija mērāma mikromolos, apstiprināja inhibējošo aktivitāti pie augstām entekavīra koncentrācijām. HIV varianti, kas saturēja M184V substitūciju, nebija jutīgi pret entekavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HBV kombinētās šūnu kultūru analīzēs abakavīrs, didanozīns, lamivudīns, stavudīns, tenofovīrs vai zidovudīns nebija antagonistiski pret entekavīra anti-HBV aktivitāti plašā koncentrāciju diapazonā. HIV pretvīrusu analīzēs entekavīrs nebija antagonistisks šūnu kultūrā šo sešu NRTIs vai emtricitabīna anti-HIV aktivitātei koncentrācijā, kas bija mērāma mikromolos.

Rezistence šūnu kultūrā: salīdzinot ar HBV dabisko tipu, LVDr vīrusiem, kas satur rtM204V un rtL180M substitūcijas reversajā transkriptāzē, ir 8 reizes mazāka jutība pret entekavīru. Šūnu kultūrā ievietojot papildu ETVr aminoskābju izmaiņas rtT184, rtS202 vai rtM250, samazinājās jutība pret entekavīru. Substitūcijas, ko konstatēja klīniskajos izolātos (rtT184A, C, F, G, I, L, M vai S; rtS202 C, G vai I un/vai rtM250I, L vai V), samazināja dabiskā vīrusa jutību pret entekavīru no 16 līdz 741 reizei. Lamivudīna rezistentie celmi, kas satur rtL180M unrtM204V kombinācijā ar aminoskābju substitūcijurtA181C, 16 līdz 122 reizes samazināja fenotipisku jutību pret entekavīru. ETVr substitūcijas, kas atradās tikai atliekās rtT184, rtS202 un rtM250, tikai nedaudz ietekmēja jutību pret entekavīru un tās netika konstatētas, pārbaudot vairāk nekā 1 000 pacientu paraugus, kuriem neeksistēja LVDr substitūcijas. Rezistence veidojas, samazinoties inhibitora saistīšanās spējai ar

izmainīto HBV reverso transkriptāzi, un rezistentais HBV šūnu kultūrā uzrāda samazinātu replikācijas spēju.

Klīniskā pieredze: noderīgums parādīts aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos ar 1633 pieaugušajiem ar hronisku B hepatīta infekciju, pierādītu vīrusu replikāciju un kompensētu aknu slimību, pamatojoties uz histoloģisko, virusoloģisko, bioķīmisko un seroloģisko reakciju pēc 48 nedēļu terapijas. Entekavīra drošību un efektivitāti izvērtēja arī aktīvā, kontrolētā pētījumā 191 ar HBV inficētam pacientam ar dekompensētu aknu slimību un klīniskajā pētījumā 68 pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HBV un HIV infekciju.

Pētījumos pacientiem ar kompensētu aknu slimību histoloģiska uzlabošanās tika apzīmēta kā ≥ 2 -punktu mazināšanās no sākotnējā stāvokļa pēc Knodela nekro-iekaisuma punktu vērtējuma, bez pasliktināšanās Knodela fibrozes punktu vērtējumā. Reakcijas pacientiem ar Knodela Fibrozes punktu vērtējumu 4 (ciroze) sākotnēji bija salīdzināmas ar vispārēju reakciju visos efektivitātes gala rādītājos (visiem pacientiem bija kompensēta aknu slimība). Augsts Knodela nekro-iekaisuma punktu vērtējums sākotnēji (> 10) bija saistīts ar labāku histoloģisko uzlabošanos ar nukleozīdiem agrāk neārstētiem pacientiem. ALAT sākotnējais līmenis ≥ 2 reizes ULN un sākotnēji HBV DNS $\leq 9,0 \log_{10}$ kopijas/ml bija saistīts ar biežāku viroloģisku reakciju (48 nedēļā HBV DNS < 400 kopijas/ml) HBeAg pozitīviem ar nukleozīdiem agrāk neārstētiem pacientiem. Neatkarīgi no sākotnējā raksturojuma lielākai daļai pacientu bija histoloģiska un viroloģiska reakcija uz ārstēšanu.

Pieredze ar pacientiem, kam aknu slimība ir kompensēta un kas agrāk nukleozīdus nebija saņēmuši
48 nedēļu ilgu randomizētu, dubultaklu pētījumu rezultāti, kur salīdzināts entekavīrs (ETV) un lamivudīns (LVD) HBeAg pozitīviem (022) un HBeAg negatīviem (027) pacientiem, redzami tabulā.

	Nukleozīdus agrāk nesaņēmušie			
	HBeAg pozitīvie (pētījums 022)		HBeAg negatīvie (pētījums 027)	
	ETV 0,5 mg vienreiz dienā	LVD 100 mg vienreiz dienā	ETV 0,5 mg vienreiz dienā	LVD 100 mg vienreiz dienā
N	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histoloģiska uzlabošanās ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrozes punktu skaita uzlabošanās	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrozes punktu skaita pasliktināšanās	8%	10%	12%	15%
N	354	355	325	313
Vīrusu slodzes samazināšanās (\log_{10} kopijas/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNS nav nosakāma (< 300 kopijas/ml ar PQR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALAT normalizācija (≤ 1 reizes ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serokonversija	21%	18%		

*p vērtība pret lamivudīnu $< 0,05$

^a pacienti ar novērtējamu histoloģisko ainu sākotnēji (Knodela nekroiekaisuma punktu skaits sākotnēji ≥ 2)

^b sākotnējais kritērijs

^c Roche Cobas Amplicor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml)

Pieredze ar pacientiem ar kompensētu aknu slimību, kas refraktāri pret lamivudīnu

Randomizētā, dubultaklā pētījumā (026), kur HBeAg pozitīvi pret lamivudīnu refraktāri pacienti, no kuriem 85% bija LVDr mutācijas sākotnēji un kuri saņēma lamivudīnu pētījumā iesaistīšanas brīdī, tika pārslēgti uz entekavīru 1 mg vienreiz dienā, bez pārtraukuma un bez pārklāšanās perioda ($n = 141$), vai tika turpināts lamivudīns 100 mg vienreiz dienā ($n = 145$). Rezultāti 48 nedēļā redzami tabulā.

	Refraktāri pret lamivudīnu	
	HBeAg pozitīvi (pētījums 026)	
	ETV 1,0 mg vienreiz dienā	LVD 100 mg vienreiz dienā
N	124 ^a	116 ^a
Histoloģiska uzlabošanās ^b	55%*	28%
Ishak fibrozes punktu skaita uzlabošanās	34%*	16%
Ishak fibrozes punktu skaita pasliktināšanās	11%	26%
N	141	145
Vīrusu slodzes samazināšanās (log ₁₀ kopijas/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNS nav nosakāma (< 300 kopijas/ml ar PQR) ^c	19%*	1%
ALAT normalizācija (≤ 1 reizes ULN)	61%*	15%
HBeAg serokonversija	8%	3%

*p vērtība pret lamivudīnu < 0,05

^a pacienti ar novērtējamu histoloģisko ainu sākotnēji (Knodela nekroiekaisuma punktu skaits sākotnēji ≥ 2)

^b sākotnējais kritērijs

^c Roche Cobas AmpliCor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml)

Rezultāti pēc 48 nedēļu ārstēšanas

Ārstēšana tika pārtraukta, kad tika sasniegti paredzētās reakcijas kritēriji 48 nedēļā vai terapijas otrajā gadā. Reakcijas kritērijs bija HBV vīrusu supresija (HBV DNS < 0,7 MEq/ml priekš bDNS) un HBeAg (HBeAg pozitīviem pacientiem) zudums vai ALAT < 1,25 reizes ULN (HBeAg negatīviem pacientiem). Pacientus, kuriem bija reakcija, novēroja vēl papildus 24 nedēļu periodā pēc terapijas. Pacienti, kuri sasniedza virusoloģiskos, bet ne seroloģiskos vai bioķīmiskos kritērijus, turpināja terapiju pēc maskētās metodes. Pacientiem, kuriem nebija virusoloģiskas reakcijas, ordinēja alternatīvu terapiju.

Pacienti, kas nukleozīdus agrāk nebija saņēmuši

HBeAg pozitīvie (pētījums 022): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām (n = 354) deva kumulatīvo reakciju 80% attiecībā uz HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR, 87% attiecībā uz ALAT normalizāciju, 31% attiecībā uz HBeAg serokonversiju un 2% attiecībā uz HBsAg serokonversiju (5% attiecībā uz HBsAg izzušanu). Lamivudīnam (n = 355) kumulatīvā reakcija bija 39% attiecībā uz HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR, 79% attiecībā uz ALAT normalizāciju, 26% attiecībā uz HBeAg serokonversiju un 2% attiecībā uz HBsAg serokonversiju (3% attiecībā uz HBsAg izzušanu). Dozēšanas beigās starp pacientiem, kas turpināja terapiju pēc 52 nedēļām (vidēji 96 nedēļas), 81% no 243 ar entekavīru ārstētiem un 39% no 164 ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem HBV DNS bija < 300 kopijas/ml ar PQR, bet ALAT normalizācija (≤ 1 reizi ULN) bija 79% ar entekavīru ārstētiem un 68% ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem.

HBeAg negatīvie (pētījums 027): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām (n = 325) deva kumulatīvu reakciju 94% priekš HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 89% priekš ALAT normalizācijas, salīdzinot ar 77% priekš HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 84% priekš ALAT normalizācijas ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem (n = 313).

26 ar entekavīru ārstētiem un 28 ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem, kas turpināja terapiju pēc 52 nedēļām (vidēji 96 nedēļas), 96% ar entekavīru ārstēto un 64% ar lamivudīnu ārstēto pacientu bija HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR dozēšanas beigās. ALAT normalizācija (≤ 1 reize ULN) bija 27% ar entekavīru ārstēto un 21% ar lamivudīnu ārstēto pacientu dozēšanas beigās.

No pacientiem, kas atbilda protokolā definētiem reakcijas kritērijiem, reakcija saglabājās 24 nedēļas pēc terapijas novērošanā 75% (83/111) uz entekavīru reaģējušiem pret 73% (68/93) uz lamivudīnu reaģējušiem pētījumā 022, un 46% (131/286) uz entekavīru reaģējušiem pret 31% (79/253) uz lamivudīnu reaģējušiem pētījumā 027. 48. nedēļā pēc terapijas novērošanā nozīmīgai daļai HBeAg-negatīvu pacientu bija zudusi reakcija.

Aknu biopsijas rezultāti: 57 pacienti no centrālajiem pētījumiem ar nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pacientiem 022 (HBeAg pozitīvi) un 027 (HBeAg negatīvi), tika iekļauti ilglaicīgā pārejas pētījumā, lai ilgtermiņā novērtētu aknu histoloģiju. Entekavīra deva bija 0,5 mg dienā centrālajos pētījumos (vidējā ekspozīcija 85 nedēļas) un 1 mg dienā pārejas pētījumā (vidējā ekspozīcija 177 nedēļas), un 51 pacients pārejas pētījumā sākotnēji saņēma arī lamivudīnu (vidējais ilgums 29 nedēļas). 55 no 57 pacientiem (96%) bija histoloģiska uzlabošanās kā iepriekš minēts, un 50 no 57 pacientiem (88%) bija ≥ 1 punkta samazinājums pēc *Ishak* fibrozes skalas. 25 no 43 pacientiem (58%), kuriem sākotnējais novērtējums pēc *Ishak* fibrozes skalas bija ≥ 2 , tas samazinājās par ≥ 2 punktiem. Visiem (10/10) pacientiem, kuriem sākotnēji bija progresējoša fibroze vai ciroze (4, 5 vai 6 pēc *Ishak* fibrozes skalas), novēroja ≥ 1 punkta samazinājumu (vidējais samazinājums bija 1,5 punkti). Atkārtoti veicot biopsijas, visiem pacientiem bija HBV DNS < 300 kopijas/ml un 49 no 57 pacientiem (86%) bija ALAT ≤ 1 reizi ULN. Visiem 57 pacientiem HBsAg palika pozitīvs.

Refraktārie pret lamivudīnu

HBeAg pozitīvie (pētījums 026): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām ($n = 141$) deva kumulatīvo reakciju 30% attiecībā uz HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 85% attiecībā uz ALAT normalizāciju, kā arī 17% attiecībā HBeAg serokonversiju.

No 77 pacientiem, kas turpināja entekavīra terapiju pēc 52 nedēļām (vidēji 96 nedēļas), 40% pacientu bija HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 81% bija ALAT normalizācija (≤ 1 reizes ULN) dozēšanas beigās.

Vecums/dzimums

Nebija redzamas entekavīra efektivitātes atšķirības atkarībā no dzimuma ($\approx 25\%$ sievietes klīniskos pētījumos) vai vecuma ($\approx 5\%$ pacientu > 65 g.v.).

Ilgtermiņa novērošanas pētījums

Pētījums 080 bija randomizēts, novērojuma atklāts 4. fāzes pētījums, lai novērtētu entekavīra terapijas ilgtermiņa riskus (ETV, $n = 6\ 216$) vai citu aprūpes standarta HBV nukleozīdu (skābes) ārstēšanu (ne ETV) ($n = 6\ 162$) līdz 10 gadiem pacientiem ar hronisku HBV (CHB) infekciju. Galvenie klīnisko iznākumu gadījumi, kas novērtēti pētījumā, bija vispārējas ļaundabīgas neoplazmas (kombinēti HCK un ne HCK ļaundabīgu neoplazmu gadījumi), ar aknām saistītas HBV slimības progresēšana, ne HCK ļaundabīgas neoplazmas, HCK un nāves gadījumi, tostarp ar aknām saistīti nāves gadījumi. Šajā pētījumā ETV netika saistīts ar paaugstinātu ļaundabīgo neoplazmu risku, salīdzinot ar ne-ETV lietošanu, vērtēts vai nu kā kopējo ļaundabīgo neoplazmu saliktais mērķa kritērijs (ETV $n = 331$, ne-ETV $n = 337$; HR (riskā attiecība (*hazard ratio* jeb HR) = 0,93 [0,8–1,1]) vai ne HCK ļaundabīgu neoplazmu individuālais mērķa kritērijs (ETV $n = 95$, ne-ETV $n = 81$; HR = 1,1 [0,82–1,5]). Ziņotie notikumi ar aknām saistītas HBV slimības progresēšanai un HCK bija salīdzināmi gan ETV, gan ne-ETV grupās. Visbiežākais ziņotais ļaundabīgais audzējs gan ETV, gan ne-ETV grupās bija HCK, kam sekoja gastrointestinālie ļaundabīgi audzēji.

Īpašās populācijas

Pacienti ar dekompensētu aknu slimību: pētījumā 048 191 pacients ar HBeAg pozitīvu vai negatīvu hronisku HBV infekciju un pierādītu aknu dekompensāciju, kas tika definēta kā CTP punktu skaits 7 vai lielāks, saņēma entekavīru 1 mg vienreiz dienā vai adefovīra dipivoksilu 10 mg vienreiz dienā. Pētījumā piedalījās pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši HBV terapiju, un pacienti, kas bija saņēmuši iepriekšēju terapiju (izņēmums bija iepriekšēja terapija ar entekavīru, adefovīra dipivoksilu vai tenofoviru dizoproksilfumarātu). Sākotnējais vidējais CTP punktu skaits bija 8,59, un 26% pacientu slimība atbilda C grupai pēc CTP klasifikācijas. Sākotnējais vidējais Terminālas aknu slimības modelēšanas punktu skaits (MELD – *Model for End Stage Liver Disease*) bija 16,23. Vidējā HBV DNS koncentrācija serumā, nosakot to ar PQR, bija 7,83 \log_{10} kopijas/ml, un vidējā ALAT koncentrācija serumā bija 100 U/l; 54% pacientu bija HBeAg pozitīvi, un 35% pacientu sākotnējā stāvoklī tika konstatētas LVDr substitūcijas. Izvērtējot primāro efektivitātes mērķa kritēriju – vidējās HBV DNS seruma koncentrācijas, kas noteikta ar PQR, izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, entekavīrs uzrādīja pārākus rezultātus nekā adefovīra dipivoksils. Atsevišķi pētījuma mērķa kritēriju rezultāti 24. un 48. nedēļā ir attēloti tabulā.

	24. nedēļa		48. nedēļa	
	ETV 1 mg vienreiz dienā	Adefovīra dipivoksils 10 mg vienreiz dienā	ETV 1 mg vienreiz dienā	Adefovīra dipivoksils 10 mg vienreiz dienā
N	100	91	100	91
HBV DNS ^a				
Proporcija, kurai rādītājs nav nosakāms (<300 kopijas/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (log ₁₀ kopijas/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabils CTP punktu skaits vai uzlabošanās ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD punktu skaits Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg izzušana ^b	1%	0	5%	0
Normalizācija: ^f				
ALAT (≤1 x ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumīns (≥1 x LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubīns (≤1 x ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombīna laiks (≤1 x ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml).

^b NC=F (izstājies=neveiksme – noncompleter=failure) nozīmē, ka terapijas pārtraukšana pirms analīzes nedēļas, ietverot tādas iemeslus kā nāve, efektivitātes trūkums, nevēlama blakusparādība, nelīdzestība/novērošanas neturpināšana, tiek klasificēta kā neveiksme (piem., HBV DNS ≥ 300 kopijas/ml)

^c NC=M (izstājies=nav iespējams sazināties– noncompleters=missing)

^d Definēts kā neizmainīts CTP punktu skaits sākotnēji vai tā samazināšanās.

^e Sākotnējais vidējais MELD punktu skaits ETV bija 17,1 un adefovīra dipivoksilam – 15,3.

^f Rādītājs pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī konstatētas izmainītas vērtības.

*p<0,05

ULN=normas augšējā robeža, LLN=normas apakšējā robeža.

Laiks līdz HCK vai nāvei (atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais) bija salīdzināts abās terapijas grupās; kopējais nāves gadījumu skaits pētījuma laikā bija 23% (23/102) un 33% (29/89) attiecīgi pacientiem entekavīra grupā un adefovīra dipivoksila grupā, un kopējais HCK gadījumu skaits pētījuma laikā bija 12% (12/102) un 20% (18/89) attiecīgi entekavīra un adefovīra dipivoksila grupā.

No pacientiem, kuriem sākotnēji konstatētas LVDr substitūcijas, 24. nedēļā HBV DNS <300 kopijas/ml konstatēja 44% pacientu entekavīra grupā un 20% pacientu adefovīra grupā un 48. nedēļā – 50% pacientu entekavīra grupā un 17% pacientu adefovīra grupā.

HIV/HBV vienlaikus inficēti pacienti, kas līdztekus saņem HAART: pētījumā 038 bija 67 HBeAg pozitīvi pacienti un 1 HBeAg negatīvs pacients, vienlaikus inficēti arī ar HIV. Pacientiem bija stabila kontrolēta HIV (HIV RNS < 400 kopijas/ml) ar HBV virēmijas recidīvu, saņemot lamivudīnu saturošu HAART režīmu. HAART režīmi neietvēra emtricitabīnu vai tenofovīra dizoproksila fumarātu. Sākotnēji ar entekavīru ārstētiem pacientiem bija vidēji 4,8 gadi ilga iepriekšēja lamivudīna terapija un vidējais CD4 šūnu skaits 494 šūnas/mm³ (tikai 5 indivīdiem bija CD4 skaits < 200 šūnas/mm³). Pacienti turpināja lamivudīnu saturošo režīmu un viņiem tika ordinēts papildus entekavīrs 1 mg vienreiz dienā (n = 51) vai placebo (n = 17) uz 24 nedēļām, ar sekojošām papildus 24 nedēļām, kad

visi saņēma entekavīru. 24. nedēļā HBV virālās slodzes samazināšanās bija ievērojami lielāka ar entekavīru (-3,65 pret paaugstināšanos 0,11 log₁₀ kopijas/ml). Pacientiem, kam jau sākotnēji tika ordinēta entekavīra terapija, HBV DNS samazināšanās uz 48. nedēļu bija -4,20 log₁₀ kopijas/ml, ALAT normalizācija tika novērota 37% pacientu ar sākotnēji patoloģisku ALAT un neviens nesasniedza HBeAg serokonversiju.

HIV/HBV vienlaikus inficēti pacienti, kas līdztekus nesaņem HAART: entekavīra darbība nav izvērtēta pacientiem, kas vienlaikus ir inficēti ar HIV vai HBV un nesaņem efektīvu HIV ārstēšanu. Ziņoja par HIV RNS samazināšanos pacientiem, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV/HBV un saņēma entekavīra monoterapiju bez HAART. Dažos gadījumos novēroja HIV varianta M184V izlasi, kas ietekmē HAART režīmu izlasi, kurus pacients var turpmāk saņemt. Iespējamās HIV rezistences veidošanās dēļ, entekavīru nevajadzētu lietot šādos apstākļos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu transplantāta recipienti: entekavīra lietošanas (pa 1 mg vienu reizi dienā) drošību un efektivitāti vērtēja vienas grupas pētījumā ar 65 pacientiem, kam aknas bija transplantētas HBV infekcijas izraisītu komplikāciju dēļ un kuriem transplantācijas laikā HBV DNS koncentrācija bija < 172 SV/ml (aptuveni 1000 kopiju/ml). Pētījuma populācijā bija 82% vīriešu, 39% baltās rases pārstāvju un 37% aziātu, un pacientu vidējais vecums bija 49 gadi. Transplantācijas laikā 89% pacientu bija HBeAg negatīva saslimšana. No 61 pacienta, kas bija piemērots efektivitātes vērtēšanai (vismaz vienu mēnesi bija saņēmis entekavīru), 60 pacientu pēctransplantācijas profilakses shēmas ietvaros saņēma arī B hepatīta imunoglobulīnu (HBIG). 49 no šiem 60 pacientiem ar HBIG tika ārstēti ilgāk nekā sešus mēnešus. 72. nedēļā pēc transplantācijas nevienā no 55 novērotajiem gadījumiem nebija HBV viroloģiska recidīva [definēts kā HBV DNS koncentrācija ≥ 50 SV/ml (aptuveni 300 kopiju/ml)], un netika ziņots par viroloģisku recidīvu vērtēšanas brīdī pārējiem sešiem pacientiem. Visiem pacientiem (n = 61) pēc transplantācijas izzuda HBsAg, un divi no šiem pacientiem vēlāk kļuva HBsAg pozitīvi, lai gan HBV DNS saglabājās nenosakāmā līmenī (< 6 SV/ml). Šī pētījuma laikā nevēlamo blakusparādību biežums un veids atbilda tam, kāds paredzams pacientiem, kuriem veikta aknu transplantācija, kā arī zināmajām entekavīra drošuma īpašībām.

Pediātriskā populācija:

pētījums 189 ir entekavīra efektivitātes un drošuma pētījums, kurā piedalījās 180 ar nukleozīdiem iepriekš neārstēti bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar HBeAg pozitīvu, hronisku B hepatīta vīrusa infekciju, kompensētu aknu slimību un paaugstinātu ALAT līmeni. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās (2:1) maskētai terapijai ar entekavīru pa 0,015 mg/kg līdz 0,5 mg/dienā (N = 120) vai placebo (N = 60). Nejaušinātā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc vecuma grupas (no 2 līdz 6 gadu, no > 6 līdz 12 un no > 12 līdz < 18 gadu vecumam). Pacientu demogrāfiskais un HBV slimības raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās un visās vecuma kohortās bija salīdzināms. Pētījuma sākumā visā pētījuma populācijā vidējais HBV DNS līmenis bija 8,1 log₁₀ SV/ml un vidējais ALAT līmenis bija 103 V/l. Nozīmīgāko efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti 48. un 96. nedēļā ir attēloti tabulā.

	Entekavīrs		Placebo*
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa
n	120	120	60
HBV DNS < 50 SV/mL un HBeAg serokonversija ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNS < 50 SV/mL ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg serokonversija ^a	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normalizācija ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNS < 50 SV/mL ^a			
Sākotnējā HBV DNS < 8 log ₁₀ SV/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Sākotnējā HBV DNS ≥ 8 log ₁₀ SV/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (izstājies=neveiksme – noncompleter=failure)

* Pacienti, kuri tika randomizēti placebo grupā un kuriem līdz 48. nedēļai nebija HBe- serokonversijas, pētījuma otrajā gadā tika pārcelti uz atklātu entekavīra grupu, tādēļ randomizēti salīdzinošie dati pieejami tikai līdz 48. nedēļai.

Pediatrikās resistences izvērtēšanas pamatā ir dati par nukleozīdus agrāk nesaņēmušiem pediatrikiem pacientiem ar HBeAg-pozitīvu hronisku HBV infekciju divos klīniskajos pētījumos (028 un 189). Abi pētījumi nodrošina resistences datus par 183 pacientiem, kurus ārstēja un novēroja 1. gadā, un 180 pacientiem, kurus ārstēja un novēroja 2. gadā. Visiem pacientiem ar pieejamiem paraugiem, kuriem novēroja viroloģisku uzliesmojumu līdz 96. nedēļai vai kuriem HBV DNS līmenis 48. vai 96. nedēļā bija ≥ 50 SV/ml, tika veikta genotipa izvērtēšana. 2. gada laikā genotipa rezistence uz ETV tika atklāta 2 pacientiem (1,1% resistences kumulatīvās iespējamības 2. gadā).

Klīniskā rezistence pieaugušajiem: pacientiem, kas klīniskajos pētījumos sākotnēji saņēma 0,5 mg entekavīra (pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdus) vai 1,0 mg entekavīra (pret lamivudīnu rezistenti pacienti) un kuriem 24. ārstēšanas nedēļā vai vēlāk tika veikta HBV DNS analīze, izmantojot PQR, tika monitorēta rezistence.

Līdz 240. nedēļai pētījumos ar nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pacientiem genotipa analīzēs, kas tika ārstēti ar entekavīru, ETVr substitūcijas rtT184, rtS202 vai rtM250 tika atklātas 3 pacientiem, no kuriem 2 bija viroloģisks uzliesmojums (skatīt tabulu). Šīs substitūcijas tika atklātas tikai gadījumos, kad eksistēja arī LVDr substitūcijas (rtM204V un rtL180M).

Genotipiskās resistences pret entekavīru veidošanās 5 gadu laikā; pētījumi pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši nukleozīdus					
	1. gads	2. gads	3. gads ^a	4. gads ^a	5. gads ^a
Pacienti, kas saņēmuši ārstēšanu un kuriem monitorēta rezistence ^b	663	278	149	121	108
Pacienti konkrētajā gadā ar:					
- genotipisku ETVr veidošanos ^c	1	1	1	0	0
- genotipisku ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	1	0	1	0	0
Kumulatīvā iespējamība:					
- genotipiskās ETVr veidošanās ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotipiska ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a rezultāti atspoguļo 1 mg lielas entekavīra devas lietošanu 147 no 149 pacientiem 3. gadā un visiem pacientiem 4. un 5. gadā, un entekavīra un lamivudīna kombinācijas terapiju (kurai sekoja ilgstoša entekavīra terapija), kas ilga vidēji 20 nedēļas 130 no 149 pacientiem 3. gadā un 1 nedēļu 1 no 121 pacienta 4. gadā, kas piedalījās pagarinātā (*rollover*) pētījumā.

^b Iekļauti pacienti, kam terapijas laikā veikta vismaz viena HBV DNS analīze, izmantojot PQR, un tā veikta 24. nedēļā vai vēlāk līdz 58. nedēļai (1. gads), pēc 58. nedēļas līdz 102. nedēļai (2. gads), pēc 102. nedēļas līdz 156. nedēļai (3. gads), pēc 156. nedēļas līdz 204. nedēļai (4. gads) vai pēc 204. nedēļas līdz 252. nedēļai (5. gads).

^c Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.

^d Vīrusu skaita pieaugums par $\geq 1 \log_{10}$ attiecībā pret zemāko skaita rādītāju, kas noteikts HBV DNS analīzē, izmantojot PQR; to apstiprinājušas veiksmīgas analīzes vai apstiprinājums veikts noteikta laika posma beigās.

Izejas stāvoklī ETVr substitūcijas (papildus LVDr substitūcijai rtM204V/I \pm rtL180M) tika konstatētas 10/187 (5%) pacientu izolātos, kas bija rezistenti pret lamivudīnu un ārstēšanā saņēma entekavīru un kuriem tika monitorēta rezistence; tas liecināja, ka iepriekšēja ārstēšana ar lamivudīnu var veidot šīs resistences substitūcijas un, ka tās nelielā skaitā var būt sastopamas pirms ārstēšanas ar entekavīru. 240 nedēļu laikā 3 no 10 pacientiem novēroja vīrusu skaita pieaugumu (pieaugums par $\geq 1 \log_{10}$ attiecībā pret zemāko skaita rādītāju). Tabulā apkopoti dati par resistences pret entekavīru veidošanos 240 nedēļu laikā pētījumos, kas veikti pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem.

Genotipiskā rezistence pret entekavīru 5 gadu laikā; pētījumi pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem					
	1. gads	2. gads	3. gads ^a	4. gads ^a	5. gads ^a
Pacienti, kas saņēmuši ārstēšanu un kuriem monitorēta rezistence ^b	187	146	80	52	33
Pacienti konkrētajā gadā ar:					
- genotipiskās ETVr veidošanos ^c	11	12	16	6	2
- genotipisku ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulatīvā iespējamība:					
- genotipiskā ETVr veidošanās ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotipiska ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a rezultāti atspoguļo entekavīra un lamivudīna kombinācijas terapijas lietošanu, vidēji 13 nedēļas ilgu, (kurai sekoja ilgstoša entekavīra terapija) 48 no 80 pacientiem 3. gadā, vidēji 38 nedēļas 10 no 52 pacientiem 4. gadā un 16 nedēļas 1 no 33 pacientiem 5. gadā, kas piedalījās pagarināšanā (*rollover*) pētījumā.

^b Iekļauti pacienti, kam terapijas laikā veikta vismaz viena HBV DNS analīze, izmantojot PQR, un tā veikta 24. nedēļā vai vēlāk līdz 58 nedēļai (1. gads), pēc 58. nedēļas līdz 102. nedēļai (2. gads), pēc 102. nedēļas līdz 156. nedēļai (3. gads), pēc 156. nedēļas līdz 204. nedēļai (4. gads) vai pēc 204. nedēļas līdz 252. nedēļai (5. gads).

^c Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.

^d Vīrusu skaita pieaugums par $\geq 1 \log_{10}$ attiecībā pret zemāko skaita rādītāju, kas noteikts HBV DNS analīzē, izmantojot PQR; to apstiprinājušas veiksmīgas analīzes vai apstiprinājums veikts noteikta laika posma beigās.

^e ETVr radās jebkurā gadā; viroloģisks uzliesmojums norādītajā gadā.

Pret lamivudīnu refraktāri pacienti ar sākotnējo HBV DNS $<10^7 \log_{10}$ kopijas/ml 64% (9/14) sasniedza HBV DNS <300 kopijas/ml 48. nedēļā. Šiem 14 pacientiem bija vājāk izteikta genotipiskā rezistence pret entekavīru (kumulatīvā iespējamība 18,8% 5 gadu novērošanas periodā) nekā kopējā pētījuma populācijā (skatīt tabulu). Arī pret lamivudīnu refraktāriem pacientiem, kuri bija sasnieguši HBV DNS $<10^4 \log_{10}$ kopijas/ml ar PQR 24. nedēļā, bija mazāk izteikta rezistence nekā tiem, kuri nerasniedza (5 gadu kumulatīvā iespējamība attiecīgi 17,6% [n=50] salīdzinājumā ar 60,5% [n=135]).

2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu integrētā analīze. Pēcreģistrācijas integrētā entekavīra rezistences datu analīzē, kas iegūti septiņpadsmit 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos, 5 no 1461 pacientiem terapijas laikā ar entekavīru negaidīti konstatēja ar entekavīra rezistenci saistītu substitūciju rtA181C. Šī substitūcija tika konstatēta tikai ar lamivudīna rezistenci saistītas substitūcijas rtL180M un rtM204V klātbūtnē.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: entekavīrs ātri tiek absorbēts, maksimālā koncentrācija plazmā ir 0,5 - 1,5 stundās. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Spriežot pēc nepārmainītu zāļu ekskrecijas urīnā, biopieejamība tiek vērtēta vismaz 70%. Pastāv devai proporcionāla C_{max} un AUC palielināšanās pēc atkārtotām devām devu robežās no 0,1 - 1 mg. Koncentrācijas stabilizāciju novēro 6 - 10 dienās, dozējot vienreiz dienā, ar aptuveni 2 kārtēju kumulāciju. C_{max} un C_{min} līdzsvara stāvoklī 0,5 mg devai ir atbilstoši 4,2 un 0,3 ng/ml, un 1 mg devai tie atbilstoši ir 8,2 un 0,5 ng/ml. Tabletes un šķīdums iekšķīgai lietošanai bija bioekvivalenti veseliem indivīdiem, tāpēc abas zāļu formas var lietojot mainīt vienu ar otru.

0,5 mg entekavīra kopā ar standarta ēdienu ar augstu tauku saturu (945 kkal, 54,6 g tauku) vai vieglu ēdienu (379 kkal, 8,2 g tauku) parādīja minimālu absorbcijas aizkavēšanos (1 - 1,5 stundas pādušajiem pret 0,75 stundas tiem, kas tukšā dūšā), C_{max} samazināšanos par 44 - 46%, un AUC samazināšanos par 18 - 20%. Mazāks C_{max} un AUC, lietojot pēc ēšanas, netiek uzskatīts par klīniski

nozīmīgu pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši nukleozīdus, bet varētu ietekmēt efektivitāti pret lamivudīnu refraktāriem slimniekiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede: entekavīra teorētiskais izplatīšanās tilpums ir lielāks par ķermeņa ūdens kopējo daudzumu. Saistība ar cilvēka seruma proteīniem *in vitro* ir $\approx 13\%$.

Biotransformācija: entekavīrs nav CYP450 enzīmu sistēmas substrāts, ne arī inhibitors vai induktors. Pēc ^{14}C -entekavīra ievadīšanas nenovēroja ne oksidatīvos, ne acetilētos metabolītus, konstatēja nelielu daudzumu II fāzes metabolītu – glikuronīdu un sulfātu konjugātus.

Eliminācija: entekavīrs izdalīts tiek galvenokārt caur nierēm, līdzsvara stāvoklī apmēram 75% devas tiek atgriezts urīnā kā nepārmainīts entekavīrs. Renālais klīrenss nav atkarīgs no devas un ir robežās no 360 līdz 471 ml/min, kas norāda, ka entekavīrs kamoliņos tiek filtrēts un kanāliņos sekretēts. Pēc tam, kad sasniegta maksimālā koncentrācija, entekavīra koncentrācija plazmā samazinās bieksponeciāli ar terminālo eliminācijas pusperiodu $\approx 128 - 149$ stundas. Ja zāles dozē vienreiz dienā, novērotais zāļu kumulācijas indekss ir ≈ 2 reizes, kas norāda uz efektīvo kumulācijas pusperiodu 24 stundas.

Aknu funkcijas traucējumi: farmakokinētikas parametri slimniekiem ar mēreniem vai smagiem aknu funkcijas traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu aknu funkciju.

Nieru funkcijas traucējumi: entekavīra klīrenss samazinās līdz ar kreatinīna klīrensu. 4 stundu hemodialīzes seansā tika attīrīts $\approx 13\%$ no devas, un 0,3% tika attīrīti ar CAPD. Entekavīra farmakokinētika pēc atsevišķas 1 mg devas pacientiem (bez hroniskas B hepatīta infekcijas) redzama tabulā:

	Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)					
	Neskarts > 80 (n = 6)	Viegls > 50; \leq 80 (n = 6)	Mērens 30-50 (n = 6)	Smags 20-< 30 (n = 6)	Smags Pakļauts hemodialīzei (n = 6)	Smags Pakļauts CAPD (n = 4)
C_{\max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Pēc aknu transplantācijas: ekspozīcija ar entekavīru HBV inficētiem aknu transplantāta recipientiem, kas saņēma stabilu ciklosporīna A vai takrolīma devu (n = 9), bija ≈ 2 reizes lielāka nekā veselīem indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Ekspozīcijas ar entekavīru palielināšanās šiem pacientiem bija sakarā ar pārmānītu nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums: sievietēm AUC bija par 14% augstāks nekā vīriešiem, kas bija sakarā ar nieru funkcijas un svara atšķirībām. Ja veica regulēšanu atbilstoši kreatinīna klīrensa un svara atšķirībām, ekspozīcijas vīriešiem un sievietēm neatšķīrās.

Veciem cilvēkiem: vecuma ietekmi uz entekavīra farmakokinētiku novērtēja, salīdzinot vecāka gadagājuma pacientus vecuma robežās no 65 līdz 83 gadiem (vidējais vecums sievietēm 69 gadi, vīriešiem 74 gadi) ar jauniem indivīdiem vecuma robežās no 20 līdz 40 gadiem (vidējais vecums

sievietēm 29 gadi, vīriešiem 25 gadi). AUC bija par 29% augstāks veciem cilvēkiem nekā jauniem, galvenokārt sakarā ar nieru funkcijas un svara atšķirībām. Ja veica regulēšanu atbilstoši kreatinīna klīrensa un svara atšķirībām, AUC veciem cilvēkiem bija par 12,5% lielāks nekā jauniem. Populācijas farmakokinētikas analīze pacientiem vecumā no 16 līdz 75 gadiem neatklāja, ka vecums būtiski ietekmētu entekavīra farmakokinētiku.

Rase: populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja, ka rase būtiski ietekmētu entekavīra farmakokinētiku. Tomēr secinājums attiecas tikai uz balto un aziātu rasi, jo citās grupās bija pārāk maz indivīdu.

Pediātriskā populācija: entekavīra farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā vērtēja (pētījums 028) 24 ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem HBeAg pozitīviem pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar kompensētu aknu slimību. Entekavīra kopējā iedarbība ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma entekavīru pa 0,015 mg/kg vienreiz dienā līdz maksimālai devai 0,5 mg, bija līdzīga tā kopējai iedarbībai pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma entekavīru pa 0,5 mg vienreiz dienā. C_{max}, AUC(0-24) un C_{min} šiem pētījuma dalībniekiem bija attiecīgi 6,31 ng/ml, 18,33 ng.h/ml un 0,28 ng/ml.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksikoloģiskos pētījumos ar suņiem novēroja perivaskulāru iekaisumu centrālā nervu sistēmā, un devu līmenis, kas šo efektu neizraisa, 19 un 10 reizes pārsniedza cilvēkam paredzētās devas (atbilstoši 0,5 mg un 1 mg). Šie dati nebija konstatēti atkārtotu devu pētījumos citās sugās, tostarp pērtiķiem, kuriem entekavīru lietoja 1 gadu, radot ar to ekspozīciju, kas ≥ 100 reizes pārsniedza cilvēkam ieteikto.

Reprodukcijas toksikoloģiskos pētījumos, kur dzīvnieki saņēma entekavīru līdz 4 nedēļām, nenovēroja kavējošu ietekmi uz vairošanos žurku tēviņiem un mātītēm pēc lielām devām. Testikulāras pārmaiņas (sēklvadu kanāliņu deģenerācija) bija atkārtotu devu toksikoloģiskos pētījumos ar grauzējiem un suņiem devās, kas ≥ 26 reizes pārsniedza cilvēkam paredzētās. Testikulāras pārmaiņas nenovēroja viena gada pētījumā ar pērtiķiem.

Grūsnām žurkām un trušiem entekavīra devas, kas neizraisa embriotoksicitāti un nav toksiskas māītei, bija 21 reizi un vairāk reizes lielākas par cilvēkam paredzētām. Žurkām pie augstām devām novēroja toksiskumu māītei, toksiskumu embrijam un auglim (resorbcijas), mazāku augļa svaru, astes un skriemeļu malformācijas, mazinātu ossifikāciju (skriemeļi, krūškauls, falangas), un bija ekstralumbāli skriemeļi un ribas. Trušiem pie augstām devām novēroja embriofetālu toksiskumu (resorbcijas), mazinātu ossifikāciju (hioīds), un biežāk bija 13. riba. Peri- un postnatālā pētījumā ar žurkām nevēlamus efektus pēcnācējiem nenovēroja. Atsevišķā pētījumā, kura ietvaros entekavīru 10 mg/kg ievadīja grūsnām laktējošām žurkām, novēroja augļa ekspozīciju ar entekavīru un tā sekrēciju pienā. Žurku mazuliem, kuriem no 4. līdz 80. dienai pēc dzimšanas ievadīja entekavīru, atlabšanas periodā (110. līdz 114. diena pēc dzimšanas), bet ne dozēšanas periodā novēroja mērenu akustiskās izbiedēšanas reakcijas samazinājumu, ja entekavīra AUC vērtības ≥ 92 reizes pārsniedza AUC vērtību cilvēkam pēc tā lietošanas 0,5 mg devā vai pediātriskā ekvivalentā devā. Ņemot vērā ekspozīcijas robežu, šo atradi uzskata par klīniski maznozīmīgu.

Nenovēroja genotoksiskumu Ames mikrobiālā mutagēniskuma raudzē, zīdītāju šūnu gēnu mutācijas raudzē un transformācijas raudzē ar Sīrijas kāmjū embriju šūnām. Mikrokodolu pētījumā un DNS labošanas pētījumā žurkām rezultāts arī bija negatīvs. Entekavīrs bija klastogēns cilvēka limfocītu kultūrās, koncentrācijās, kas ievērojami augstākas par tām, ko novēro klīniski.

2 gadu kancerogēneses pētījumi: peļu tēviņiem novēroja biežāk plaušu tumorus pie ekspozīcijām, kas ≥ 4 un ≥ 2 reizes pārsniedz tās, kas ir cilvēkam atbilstoši pie 0,5 un 1 mg. Pirms tumoru attīstības plaušās bija pneimocītu proliferācija, ko nenovēroja žurkām, suņiem un pērtiķiem, un tas norāda, ka galvenais faktors plaušu tumoru attīstībā pelēm, jādodomā, bija sugas specifisks. Citi tumori, tostarp smadzeņu gliomas žurku tēviņiem un mātītēm, aknu karcinomas peļu tēviņiem, labdabīgi vaskulāri tumori peļu mātītēm, aknu adenomas un karcinomas žurku mātītēm biežāk bija tikai tad, ja augstas

ekspozīcijas bija visas dzīves ilgumā. Tomēr līmeni, kas neizraisa efektu, precīzi nevar definēt. Augstāk minētās atrades paredzējums cilvēkam nav zināms. Klīniskos datus skatīt 5.1. apakšpunktā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:

Krospovidons

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons

Tabletes apvalks:

Titāna dioksīds

Hipromeloze

Makrogols 400

Polisorbāts 80 (E433)

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols:

Krospovidons

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons

Tabletes apvalks:

Titāna dioksīds

Hipromeloze

Makrogols 400

Sarkanais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteri:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudeles:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katra kastīte satur:

- vai nu 30 x 1 apvalkotās tabletes; 3 blisterus ar 10 x 1 apvalkotām tabletēm katrā alumīnija/ alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā,

- vai 90 x 1 apvalkotās tabletes; 9 blisterus ar 10 x 1 apvalkotām tabletēm katrā alumīnija/ alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar 30 apvalkotām tabletēm un uzskrūvējamu, bērnam neatveramu polipropilēna vāciņu. Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

Visi iepakojuma lielumi un veidi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes

Blisteri: EU/1/06/343/003

EU/1/06/343/006

Pudele: EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes

Blisteri: EU/1/06/343/004

EU/1/06/343/007

Pudele: EU/1/06/343/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 26. jūnijs

Pārreģistrācijas datums: 2011. gada 26. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 0,05 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā mililitrā šķīduma iekšķīgai lietošanai ir 0,05 mg entekavīra (monohidrāta veidā) (*Entecavir*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

380 mg maltitola/ml

1,5 mg metilhidroksibenzoāta/ml

0,18 mg propilhidroksibenzoāta/ml

0,3 mg nātrija/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Dzidrs bezkrāsains vai bālgani dzeltens šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Baraclude indicēts hroniska hepatīta B vīrusa (HBV) infekcijas ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar:

- kompensētu aknu slimību un pierādītu vīrusu aktīvu replikāciju, nemitīgi paaugstinātu seruma alanīna aminotransferāzi (ALAT) un aktīva iekaisuma un/vai fibrozes histoloģiskām pazīmēm,
- dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kompensētas un dekompensētas aknu slimības indikācijas pamatotas ar klīnisko pētījumu datiem par iepriekš nukleozīdus nelietojušiem slimniekiem ar HBeAg pozitīvu un HBeAg negatīvu HBV infekciju. Par slimniekiem ar lamivudīna-refraktāru hepatītu B skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Baraclude lietošana indicēta arī hroniskas HBV infekcijas ārstēšanai nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem ir kompensēta aknu slimība ar pierādījumiem par aktīvu vīrusa replikāciju un pastāvīgi paaugstinātu ALAT līmeni serumā vai ar histoloģiskiem pierādījumiem par vidēji smagu līdz smagu iekaisumu un/vai fibrozi. Par lēmumu sākt terapiju pediatriskiem pacientiem skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam, kam ir pieredze hroniska hepatīta B infekcijas ārstēšanā.

Mērkaroti ieteicams skalot pēc katras dienas devas ieņemšanas.

Devas

Kompensēta aknu slimība

Slimniekiem, kas agrāk nav ārstēti ar nukleozīdiem: ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,5 mg vienreiz dienā ar ēdienu vai bez tā.

Pret lamivudīnu refraktāriem slimniekiem (proti, terapijas ar lamivudīnu laikā ir pierādīta virēmija vai ir lamivudīna rezistences mutācijas [LVDr]) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu): rekomendētā deva pieaugušajiem ir 1 mg vienreiz dienā, ko jāiedzer tukšā dūšā (vairāk nekā 2 stundas pirms un vairāk nekā 2 stundas pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam ir LVDr mutācijas, jāapsver iespēja entekavīra monoterapijas vietā izmantot entekavīra un vēl viena pretvīrusu līdzekļa (tāda, kas nav saistīts ar krustotu rezistenci pret lamivudīnu vai entekvīru) kombināciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dekompensēta aknu slimība

Ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ar dekompensētu aknu slimību ir 1 mg vienreiz dienā, kas jālieto tukšā dūšā (vairāk nekā 2 stundas pirms ēdienreizes un vairāk nekā 2 stundas pēc tās) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Informāciju par pacientiem, kas slimo ar lamivudīna rezistentu B hepatītu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Terapijas ilgums:

Optimālais terapijas ilgums nav zināms. Apsvērumi terapijas pārtraukšanai var būt sekojoši:

- HBeAg pozitīviem pieaugušiem pacientiem terapija jāturpina vismaz 12 mēnešus pēc HBe serokonversijas sasniegšanas (HBeAg zudums un HBV DNS zudums ar anti-HBe konstatāciju divos secīgos seruma paraugos vismaz pēc 3 - 6 mēnešiem) vai līdz HBs serokonversijai, vai ja ir zudusi efektivitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- HBeAg negatīviem pieaugušiem pacientiem terapija jāturpina vismaz līdz HBs serokonversijai vai kamēr pierādās neefektivitāte. Ja terapija ilgst vairāk nekā 2 gadus, ieteicams regulāri veikt novērtēšanu, lai pārlicinātos, ka izvēlēta terapija joprojām ir pacientam atbilstoša.

Pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai cirozi ārstēšanas pārtraukšana nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Lēmumam sākt terapiju pediātriskiem pacientiem ir jābalstās uz rūpīgiem apsvērumiem par katra pacienta vajadzībām un aktuālajām terapijas vadlīnijām bērniem, tai skaitā histoloģiskās informācijas vērtību pirms terapijas sākšanas. Ilgstošas vīrusa nomākšanas sniegtais ieguvums, turpinot terapiju, jāizsver pret ilgstošas terapijas radīto risku, tai skaitā rezidenta B hepatīta vīrusa rašanos.

ALAT līmenim serumā ir jābūt pastāvīgi paaugstinātam vismaz 6 mēnešus pirms terapijas sākšanas pediātriskiem pacientiem ar HBeAg pozitīva hroniska B hepatīta izraisītu kompensētu aknu slimību un vismaz 12 mēnešus pirms terapijas sākšanas pacientiem ar HBeAg negatīvu slimību.

Ieteicamā vienreiz dienā lietojamā deva pediātriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, parādīta tabulā tālāk. Devu var lietot kopā ar pārtiku vai bez tās. Šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto pacientiem ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 32,6 kg. Pediātriskiem pacientiem ar ķermeņa masu, kas ir vismaz 32,6 kg, jālieto pa 10 ml (0,5 mg) šķīduma iekšķīgai lietošanai vai pa vienai 0,5 mg tabletei vienreiz dienā.

Dozēšana ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem	
Ķermeņa masa^a	Ieteicamā šķīduma iekšķīgai lietošanai deva, kas jālieto vienreiz dienā^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
Vismaz 32,6 kg ^b	10,0 ml

^a Ķermeņa masa ir jānoapaļo līdz tuvākajiem 0,1 kg.

^b Bērniem ar ķermeņa masu vismaz 32,6 kg jālieto pa 10,0 ml (0,5 mg) šķīduma iekšķīgai lietošanai vai pa vienai 0,5 mg tabletei vienreiz dienā.

Terapijas ilgums pediatriskiem pacientiem

Optimālais terapijas ilgums nav zināms. Atbilstoši aktuālajām pediatriskās prakses vadlīnijām terapijas pārtraukšanu var apsvērt šādos gadījumos:

- HBeAg pozitīviem pediatriskiem pacientiem zāles jālieto vismaz 12 mēnešus pēc brīža, kad sasniegts nenosakāms HBV DNS līmenis un HBeAg serokonversija (HBeAg izzušana un anti-HBe atklāšana divos secīgos seruma paraugos, kas iegūti ar vismaz 3-6 mēnešu starplaiku) vai līdz HB serokonversijai, vai terapijas efektivitātes zuduma gadījumā. Pēc terapijas pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT līmenis un HBV DNS līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- HBeAg negatīviem pediatriskiem pacientiem zāles jālieto līdz HBs serokonversijai vai brīdim, kad iegūti pierādījumi par efektivitātes zudumu.

Farmakokinētika pediatriskiem pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Vecāka gadagājuma pacientiem: nav nepieciešama devas pielāgošana, ņemot vērā vecumu. Deva jāpiemēro atbilstoši pacienta nieru funkcijai (skatīt devu pielāgošanu nieru traucējumu gadījumos un 5.2. apakšpunktu).

Dzimums un rase: nav nepieciešama devas pielāgošana atkarībā no dzimuma un rases.

Nieru darbības traucējumi: entekavīra klīrenss samazinās līdz ar kreatinīna klīrensa samazināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Devas pielāgošana ir nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min, tostarp pacientiem ar hemodialīzi vai ilgstošu ambulatoru peritoneālo dialīzi (CAPD). Ir ieteicama Baraclude šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas devas samazināšana, kā norādīts tabulā. Ja šķīdums iekšķīgai lietošanai nav pieejams, kā alternatīvu variantu var izmantot devas pielāgošanu, palielinot intervālu starp devām, kas arī norādīts tabulā. Ieteiktās devu modifikācijas balstās uz limitētu datu ekstrapolāciju un to drošība un efektivitāte nav klīniski izvērtēta, tāpēc viroloģiskā reakcija rūpīgi jākontrolē.

Kreatinīna klīrens (ml/min)	Baraclude devas un lietošana	
	Slimnieki, kas agrāk nav ārstēti ar nukleozīdiem	Lamivudīn-refraktaritāte vai dekompensēta aknu slimība
≥ 50	0,5 mg vienreiz dienā	1 mg vienreiz dienā
30 - 49	0,25 mg vienreiz dienā vai 0,5 mg ik pēc 48 stundām	0,5 mg vienreiz dienā
10 - 29	0,15 mg vienreiz dienā vai 0,5 mg ik pēc 72 stundām	0,3 mg vienreiz dienā vai 0,5 mg ik pēc 48 stundām
< 10 Hemodialīze vai CAPD**	0,05 mg vienreiz dienā vai 0,5 mg ik pēc 5-7 dienām,	0,1 mg vienreiz dienā vai 0,5 mg ik pēc 72 stundām

** hemodialīzes dienās; entekavīru lieto pēc hemodialīzes.

Aknu darbības traucējumi: nav nepieciešama devas pielāgošana slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Baraclude jālieto iekšķīgi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru bojājums: ieteicams piemērot devas slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ieteiktās devu modifikācijas balstās uz limitētu datu ekstrapolāciju un to drošība un efektivitāte nav klīniski izvērtēta, tāpēc viroloģiskā reakcija rūpīgi jākontrolē.

Hepatīta paasinājums: hroniska B hepatīta spontāni paasinājumi ir relatīvi bieži, un tiem raksturīga ir pārejoša seruma ALAT paaugstināšanās. Pēc pretvīrusu terapijas uzsākšanas dažiem pacientiem var paaugstināties seruma ALAT līmenis līdz ar seruma HBV DNS līmeņa samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kas tiek ārstēti ar entekavīru, paasinājumu iestāšanās laiks vidēji ir 4 - 5 nedēļas. Pacientiem ar kompensētu aknu slimību šādu seruma ALAT paaugstināšanos parasti nepavada seruma bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās vai aknu dekompensācija. Pacientiem ar progresējošu aknu slimību vai cirozi var būt augstāks aknu dekompensācijas risks pēc hepatīta paasināšanās, tāpēc terapijas laikā viņi rūpīgi jānovēro.

Pacientiem, kas pārtrauca B hepatīta terapiju, arī ziņots par hepatīta akūtiem paasinājumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc terapijas paasinājumus parasti pavada HBV DNS paaugstināšanās, un lielākā daļa ir pašlimitējoši. Tomēr ir ziņots arī par smagiem paasinājumiem, tostarp letāliem.

Ar entekavīru ārstētiem pacientiem, kuri agrāk nebija ārstēti ar nukleozīdiem, pēc terapijas paasinājumi vidēji sākās 23 - 24 nedēļā, un lielākā daļa bija HBeAg negatīviem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcija jākontrolē atkārtoti, izmeklējot gan klīniski, gan laboratoriski vismaz 6 mēnešus pēc B hepatīta terapijas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, var būt pamatota B hepatīta terapijas atsākšana.

Pacienti ar dekompensētu aknu slimību: lielāks nopietnu aknu blakusparādību risks (neskatoties uz iemeslu) novērots pacientiem ar dekompensētu aknu slimību, īpaši pacientiem, kuri slimo ar C grupas slimību atbilstoši *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) klasifikācijai, salīdzinot ar tiem pacientiem, kam aknu funkcija ir kompensēta. Tāpat, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību var būt paaugstināts

laktacidozes un specifisku renālu blakusparādību, piemēram, hepatorenālā sindroma, risks. Tādēļ šai pacientu grupai rūpīgi jāuzrauga klīniskie un laboratoriskie rādītāji (skatīt arī 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Laktacidoze un smaga hepatomegālija ar steatozi: sakarā ar nukleozīdu analogu lietošanu ziņots par laktacidozi (bez hipoksēmijas), dažreiz letālu, kas parasti bija saistīta ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi. Tā kā entekavīrs ir nukleozīdu analogs, šādu risku nevar izslēgt. Ārstēšana ar nukleozīdu analogiem jāpārtrauc, ja strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, progresē hepatomegālija vai metabola/ laktacidoze, kuras etioloģija nav zināma. Labdabīgi gremošanas traucējumu simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā var norādīt uz laktacidozes attīstību. Smagi gadījumi, kas dažreiz bija letāli, bija saistīti ar pankreatītu, aknu mazspēju/aknu steatozi, nieru mazspēju un paaugstinātu laktāta līmeni serumā. Jāievēro piesardzība, ja ordinē nukleozīdu analogus jebkuram pacientam (sevišķi sievietēm ar paaugstinātu ķermeņa masu) ar hepatomegāliju, hepatītu vai, ja ir citi aknu slimības riska faktori. Šos pacientus rūpīgi jānovēro.

Lai diferencētu aminotransferāžu paaugstināšanos kā reakciju uz ārstēšanu no paaugstināšanās sakarā ar varbūtēju laktacidozi, ārstam jāpārlicinās, ka ALAT pārmaiņas pavada hroniskā B hepatīta citu laboratorisko marķieru uzlabošanās.

Rezistence un specifiska piesardzība lamivudina refraktāriem pacientiem: HBV polimerāzes mutācijas, kas kodē lamivudīna rezistences substitūcijas, var novest pie turpmāku sekundāru substitūciju rašanās, tostarp tādu, kas saistītas ar entekavīra rezistenci (ETVr). Nelielai lamivudina refraktāru pacientu daļai ETVr substitūcijas rtT184, rtS202 vai rtM250 atlieku daudzumā bija jau sākotnēji. Pacientiem ar lamivudīna-rezistentu HBV ir lielāks turpmākas entekavīra rezistences veidošanās risks nekā pacientiem bez lamivudīna rezistences. Kumulatīvā genotipiskas entekavīra rezistences rašanās varbūtība pēc 1, 2, 3, 4 un 5 ārstēšanas gadiem lamivudīna refraktaritātes pētījumos bija attiecīgi 6%, 15%, 36%, 47% un 51%. Pret lamivudīnu refraktārajā populācijā bieži jāpārbauda viroloģiskā atbildes reakcija, kā arī jāveic atbilstošas rezistences pārbaudes. Pacientiem ar suboptimālu viroloģisko atbildes reakciju pēc 24 ārstēšanas nedēļām ar entekavīru jāapsver terapijas maiņas nepieciešamība (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Sākot ārstēt pacientus, kam anamnēzē ir dokumentēta pret lamivudīnu rezistenta HBV infekcija, jāapsver iespēja entekavīra monoterapijas vietā izmantot entekavīra un vēl viena pretvīrusu līdzekļa (tāda, kas nav saistīts ar krustotu rezistenci pret lamivudīnu vai entekavīru) kombināciju.

Ja pacients ir inficējies ar lamivudīna rezistentu HBV, nākotnē pastāv palielināts entekavīra rezistences risks, neskatoties uz aknu slimības smagumu; pacientiem ar dekompensētu aknu slimību virusoloģisks uzliesmojums var būt saistīts ar nopietnām aknu pamatslimības klīniskajām komplikācijām. Tādēļ pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un lamivudīna rezistentu HBV jāapsver entekavīra un otra pretvīrusu līdzekļa (kuram nepastāv krusteniskā rezistence ar lamivudīnu vai entekavīru) kombinācijas lietošana entekavīra monoterapijas vietā.

Pediātriskā populācija: pediātriskiem pacientiem, kuriem pirms terapijas sākšanas HBV DNS $\geq 8,0 \log_{10}$ SV/ml, tika novērots mazāks viroloģiskās atbildes reakcijas (HBV DNS < 50 SV/ml) rādītājs (skatīt 5.1. apakšpunktu). Entekavīrs šādiem pacientiem jālieto tikai tad, ja iespējama ieguvums bērnam atsver iespējamo risku (piemēram, rezistenci). Tā kā dažiem pediātriskiem pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša hroniska aktīva B hepatīta terapija vai pat terapija visu mūžu, jāapsver entekavīra ietekme uz turpmākām terapijas izvēles iespējām.

Aknu transplantāta recipienti: rūpīgi jāizvērtē nieru funkcija pirms terapijas ar entekavīru un tās laikā aknu transplantāta recipientiem, kuri saņem ciklosporīnu vai takrolimu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Līdztekus infekcija ar hepatītu C vai D: nav datu par entekavīra efektivitāti pacientiem, kas līdztekus inficēti arī ar hepatītu C vai D vīrusu.

Ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) HBV vienlaicīgi inficēti pacienti, kas līdztekus nesaņem antiretroviālo terapiju: entekavīra darbība nav izvērtēta pacientiem, kas vienlaikus ir inficēti ar HIV un HBV un nesaņem efektīvu HIV ārstēšanu. HIV rezistences rašanās tika novērota, kad entekavīru

lietoja hroniskas hepatīta B infekcijas ārstēšanai HIV inficētiem pacientiem, kuri nesaņēma augsti aktīvo antiretrovirālo terapiju (HAART- highly active antiretroviral therapy: augsti aktīva antiretrovirāla terapija (AAART)) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ tādu pacientu ārstēšanā, kuri vienlaicīgi inficēti ar HIV vai HBV un nesaņem HAART, terapija ar entekavīru nav jāizmanto. Entekavīrs nav pētīts HIV infekciju ārstēšanā un to neiesaka izmantot šādam mērķim.

HIV/HBV inficēti pacienti, kas līdztekus saņem antiretrovirālo terapiju: entekavīra darbība ir pētīta 68 pieaugušajiem, kuri vienlaikus bija inficēti ar HIV un HBV un HAART ietvaros saņēma lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par entekavīra efektivitāti HBeAg negatīviem pacientiem, kas vienlaikus inficēti arī ar HIV. Dati ir ierobežoti par vienlaikus arī ar HIV inficētiem pacientiem, kam ir mazs CD4 šūnu daudzums (< 200 šūnas/mm³).

Vispārēji: pacientam jāpaskaidro, ka nav pierādīts, ka terapija ar entekavīru pazeminātu HBV pārnesšanas risku un tāpēc joprojām jāievēro atbilstoša piesardzība.

Maltitols: Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai satur maltitolu. Pacienti ar retu pārmantotu fruktozes nepanesamību nedrīkst lietot šīs zāles. Baraclude tabletes nesatur maltitolu, un tās drīkst lietot pacienti ar fruktozes nepanesamību.

Parahidroksibenzoāti: Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai satur konservantus metilhidroksibenzoātu un propilhidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnā tipa).

Nātrijs: katrs šo zāļu ml satur 0,015 mmol (vai 0,3 mg) nātrija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā entekavīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu), tā vienlaikus lietošana ar zālēm, kas samazina nieru funkciju vai konkurē par aktīvo sekrēciju kanāliņos, var paaugstināt kādas no šo zāļu koncentrāciju serumā. Izņemot lamivudīnu, adefovīra dīpivoksilu un tenofovīra dizoproksilfumarātu, entekavīra vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas tiek izvadītas renāli vai ietekmē nieru funkciju, nav izvērtēta. Ja entekavīru lieto vienlaikus ar šādām zālēm, tad pacients rūpīgi jānovēro, vai nav blakusparādību.

Nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp entekavīru un lamivudīnu, adefovīru vai tenofovīru.

Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc nav paredzamas, ka varētu būt iespējamās CYP450 mediētas zāļu mijiedarbības ar entekavīru.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā: ņemot vērā, ka nav zināms potenciālais risks auglim, sievietēm reproduktīvā vecumā vajadzētu lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība: nav pietiekamu datu par entekavīra lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pēc lielām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Baraclude grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Nav datu par entekavīra ietekmi uz HBV pārnesšanu no mātes jaundzimušajam. Tāpēc atbilstoši jārikojas, lai jaundzimušais neiegūst HBV.

Barošana ar krūti: nav zināms, vai entekavīrs nonāk mātes pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem parādīja, ka entekavīrs tiek ekskrētēts pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Baraclude barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte: toksikoloģijas pētījumos ar dzīvniekiem entekavīra ievadīšana neizraisīja fertilitātes traucējumus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Reibonis, nogurums un miegainība ir biežas blakusparādības, kas var kavēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošības profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar kompensētu aknu slimību visbiežākā blakusparādība jebkurā smaguma pakāpē, ko vismaz varbūtēji varēja saistīt ar entekavīru, bija galvassāpes (9%), nogurums (6%), reibonis (4%) un slikta dūša (3%). Entekavīra terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas ziņots arī par hepatīta paasinājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu un *c. Atsevišķu blakusparādību apraksts*).

b. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādību novērtējumam par pamatu izmantota pēcreģistrācijas uzraudzības un četru klīnisko pētījumu laikā iegūtā pieredze; pētījumos 1 720 pacienti ar hronisku B hepatīta infekciju un kompensētu aknu slimību līdz 107 nedēļām ilgi saņēma dubultaklu ārstēšanu ar entekavīru (n = 862) vai lamivudīnu (n = 858) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajos pētījumos novēroja līdzīgu drošības profilu, tai skaitā izmaiņas laboratorijas analīzēs, entekavīra 0,5 mg dienā grupā (679 HBeAg pozitīvi vai negatīvi pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdu terapiju, tika ārstēti vidēji 53 nedēļas), entekavīra 1 mg dienā grupā (183 pret lamivudīnu rezistenti pacienti tika ārstēti vidēji 69 nedēļas) un lamivudīna grupā.

Nevēlamās blakusparādības, ko vismaz varbūtēji varēja saistīt ar entekavīra lietošanu, tiek uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmām. Sastopamību apzīmē sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	reti: anafilaktoīdas reakcijas
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	bieži: bezmiegs
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	bieži: galvassāpes, reibonis, miegainība
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	bieži: vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	bieži: palielināta transamināžu koncentrācija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	retāk: izsitumi, alopēcija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	bieži: nogurums

Ziņots par laktacidozes gadījumiem, bieži saistībā ar aknu dekompensāciju, citiem nopietniem medicīniskiem stāvokļiem vai pakļaušanu zāļu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ilgāk par 48 nedēļām: terapijas ar entekavīru turpināšana vidēji 96 nedēļas ilgi neatklāja nekādus jaunus signālus no drošības viedokļa.

c. Atsevišķu blakusparādību apraksts

Laboratorisko analīžu patoloģiskas pārmaiņas: klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdu terapiju, 5% pacientu bija ALAT paaugstināšanās > 3 reizes no sākotnējā līmeņa un < 1% bija ALAT paaugstināšanās > 2 reizes no sākotnējā līmeņa kopā ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos > 2 reizes virs normas augšējās robežas (ULN – *upper limit of normal*) un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa. Albumīna līmeni < 2,5 g/dl novēroja < 1% pacientu, amilāzes līmeni > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 2% pacientu, lipāzes līmeni > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 11% pacientu un trombocītus < 50 000/mm³ < 1% pacientu.

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pret lamivudīnu rezistenti pacienti, 4% bija ALAT paaugstināšanās > 3 reizes no sākotnējā līmeņa, un < 1% bija ALAT paaugstināšanās > 2 reizes no sākotnējā līmeņa vienlaikus ar kopējā bilirubīna > 2 reizes virs ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa. Amilāzes līmenis > 3 reizes no sākotnējā līmeņa bija 2% pacientu, lipāzes līmenis > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 18% un trombocīti < 50000/mm³ < 1% pacientu.

Paasinājumi terapijas laikā: pētījumos ar pacientiem, kas agrāk nebija saņēmuši nukleozīdus, terapijas laikā ALAT paaugstināšanās > 10 reizes virs ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa bija 2% ar entekavīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 4% ar lamivudīnu ārstēto pacientu. Pētījumos ar pacientiem, kas refraktāri pret lamivudīnu, terapijas laikā ALAT paaugstināšanās > 10 reizes virs ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa bija 2% ar entekavīru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11% ar lamivudīnu ārstēto pacientu. Ar entekavīru ārstētiem pacientiem terapijas laikā ALAT paaugstināšanās sākums vidēji bija 4 - 5 nedēļās, parasti tas atrisinājās turpinoties terapijai, un, lielākā daļa gadījumu, tas bija saistīts ar $\geq 2 \log_{10}$ /ml virālās slodzes samazināšanos, kas bija pirms vai sakrita ar ALAT paaugstināšanos. Terapijas laikā ieteicams periodiski monitorēt aknu funkciju.

Paasinājumi pēc terapijas pārtraukšanas: ziņots par hepatīta akūtiem paasinājumiem pacientiem, kas pārtrauca B hepatīta pretvīrusu terapiju, tostarp terapiju ar entekavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumos ar pacientiem, kas agrāk nebija saņēmuši nukleozīdus, 6% ar entekavīru ārstēto pacientu un 10% ar lamivudīnu ārstēto pacientu bija ALAT paaugstināšanās (> 10 reizes virs ULN un > 2 reizes no atsauces lieluma [minimums no sākotnējā līmeņa vai pēdējais mērījums dozēšanas beigās]) pēcterapijas izmeklēšanā. Ar entekavīru ārstētiem pacientiem, kas agrāk nukleozīdu analogus nebija saņēmuši, ALAT paaugstināšanās sākums vidēji bija 23 - 24 nedēļās, un 86% (24/28) no ALAT paaugstināšanās gadījumiem bija HBeAg negatīviem pacientiem. Pētījumos ar pacientiem, kas bija refraktāri pret lamivudīnu, un kur pacientu skaits, kuru apsekošana tiek turpināta, ir ierobežots, 11% ar entekavīru ārstēto pacientu bija ALAT paaugstināšanās, apsekojot pēcterapijas periodā, bet to nenovēroja nevienam ar lamivudīnu ārstētam pacientam.

Klīniskajos pētījumos ārstēšana ar entekavīru tika pārtraukta, ja pacients sasniedza iepriekš noteikto reakciju. Ja terapija tiek pārtraukta, reakciju uz terapiju neņemot vērā, ALAT pēcterapijas paaugstināšanās uzliesmojuma pakāpe var būt lielāka.

d. Pediātriskā populācija

Entekavīra drošuma profils pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ir balstīts uz diviem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalās pacienti ar hronisku HBV infekciju – vienu 2. fāzes farmakokinētisko pētījumu (pētījums 028) un vienu 3. fāzes pētījumu (pētījums 189). Šajos pētījumos iegūta pieredze par 195 HBeAg pozitīviem, iepriekš ar nukleozīdiem neārstētiem pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma entekavīru vidēji 99 nedēļas ilgi. Pediātriskiem pētījuma dalībniekiem, kuri lietoja entekavīru, novērotās nevēlamās blakusparādības bija atbilstošas nevēlamajām blakusparādībām, kādas novēroja entekavīra klīniskajos pētījumos pieaugušajiem (skatīt *a. Drošības profila kopsavilkums* un 5.1. apakšpunktu) ar šādu izņēmumu pediātriskiem pacientiem:

- ļoti bieži sastopama blakusparādība: neitropēnija.

e. Citas specifiskas populācijas

Pieredze pacientiem ar dekompensētu aknu slimību: entekavīra drošības profilu pacientiem ar dekompensētu aknu slimību novērtēja randomizētā, atklātā salīdzinošā pētījumā, kurā pacienti saņēma ārstēšanu ar entekavīru 1 mg/dienā (n = 102) vai adefovīra dipivoksilu 10 mg/dienā (n = 89)

(pētījums 048). Salīdzinājumā ar apakšpunktā *b. Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā* minētajām blakusparādībām entekavīra grupas pacientiem 48 nedēļu laikā novēroja vēl vienu blakusparādību [bikorbanāta koncentrācijas samazināšanās asinīs (2%)]. Kopējais nāves gadījumu skaits pētījuma laikā bija 23% (23/102), un nāves iemesls pārsvarā bija saistīts ar aknu patoloģiju, kā tas bija paredzams šai pacientu grupai. Kopējais hepatocelulārās karcinomas (HCK) gadījumu skaits pētījuma laikā bija 12% (12/102). Nopietnas blakusparādības kopumā bija saistītas ar aknu patoloģiju – to kopējais daudzums pētījuma laikā bija 69%. Pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija augsts CTP punktu skaits, pastāvēja lielāks nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko analīžu patoloģiskas pārmaiņas: 48 nedēļu laikā nevienam no entekavīra grupas pacientiem ar dekompensētu aknu slimību nenovēroja ALAT koncentrācijas palielināšanos, kas > 10 reizes pārsniegtu ULN un > 2 reizes pārsniegtu sākotnējo līmeni, 1% pacientu ALAT koncentrācija palielinājās > 2 reizes no sākotnējā līmeņa kopā ar kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanos > 2 reizes no ULN un > 2 reizes no sākotnējā līmeņa. Albumīna līmeni < 2,5 g/dl novēroja 30% pacientu, lipāzes līmeni > 3 reizes no sākotnējā līmeņa 10% pacientu un trombocītu skaitu < 50 000/mm³ 20% pacientu.

Pieredze ar pacientiem, kam vienlaikus ir arī HIV infekcija: entekavīra drošības raksturojums ierobežotam pacientu skaitam, kas vienlaikus inficēti ar HIV/HBV un kas saņēma lamivudīnu saturošu HAART terapijas režīmu, bija līdzīgs tam, kāds tas bija pacientiem ar HBV monoinfekciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums/vecums: nebija manāma starpība entekavīra drošības raksturojumā attiecībā pret dzimumu (≈ 25% sievietes klīniskos pētījumos) vai pret vecumu (≈ 5% pacientu > 65 gadiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par entekavīra pārdozēšanu pacientiem ir ierobežota. Veseliem indivīdiem, kas saņēma līdz pat 20 mg/dienā līdz 14 dienām ilgi, un atsevišķas devas līdz 40 mg, nenovēroja neparedzētas nevēlamas reakcijas. Ja ir pārdozēšana, pacientu jānovēro, vai nav toksiskuma pazīmes un jānodrošina ar nepieciešamo standarta atbalstošo terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori
ATĶ kods: J05AF10

Darbības mehānisms: entekavīrs ir guanozīna nukleozīdu analogs ar aktivitāti pret HBV polimerāzi. Tas efektīvi tiek fosforilēts par aktīvu trifosfāta (TF) formu, kura intracelulārais eliminācijas pusperiods ir 15 stundas. Konkurējot ar dabisko substrātu dezoksiguanozīna TF, entekavīra TF funkcionāli kavē vīrusa polimerāzes 3 darbības: (1) HBV polimerāzes sagatavošanu, (2) DNS negatīvās virknes reverso transkripciju no pregenomā mesendžera RNS un (3) HBV DNS pozitīvās virknes sintēzi. Entekavīra TF K_i priekš HBV DNS polimerāzes ir 0,0012 μM . Entekavīra TF ir celulārās α , β un δ DNS polimerāzes vājš inhibitors ar K_i vērtībām no 18 līdz 40 μM . Bez tam, entekavīra augstām iedarbībām nav izteiktu nevēlamu efektu uz mitohondriju DNS γ polimerāzes sintēzi HepG2 šūnās ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Pretvīrusu aktivitāte: entekavīrs 0,004 μM koncentrācijā kavē HBV DNS sintēzi (50% samazināšanās, EC_{50}) cilvēka HepG2 šūnās, kas transficētas ar dabisko HBV tipu. Entekavīra vidējais EC_{50} pret LVDr HBV (rtL180M un rtM204V) bija 0,026 μM (robežās 0,010 - 0,059 μM). Rekombinantie vīrusi, kas kodē adefovīra rezistentas substitūcijas rtN236T vai rtA181V, pilnībā saglabā jutību pret entekavīru.

Analizējot entekavīra inhibējošo aktivitāti vairākos laboratoriskos un klīniskos HIV-1 izolātos, izmantojot dažādas šūnas un analīzes metodes, tika iegūtas EC_{50} vērtības diapazonā no 0,026 līdz $> 10 \mu\text{M}$; mazākas EC_{50} vērtības tika iegūtas, kad analizē tika izmantota zemāka vīrusu koncentrācija. Šūnu kultūrā entekavīrs, kas tika izvēlēts M184I substitūcijai, kuras koncentrācija bija mērāma mikromolos, apstiprināja inhibējošo aktivitāti pie augstām entekavīra koncentrācijām HIV varianti, kas saturēja M184V substitūciju, nebija jutīgi pret entekavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HBV kombinētās šūnu kultūru analīzēs abakavīrs, didanozīns, lamivudīns, stavudīns, tenofovīrs vai zidovudīns nebija antagonistiski pret entekavīra anti-HBV aktivitāti plašā koncentrāciju diapazonā. HIV pretvīrusu analīzēs entekavīrs nebija antagonistisks šūnu kultūrā šo sešu NRTI vai emtricitabīna anti-HIV aktivitātei koncentrācijā, kas bija mērāma mikromolos.

Rezistence šūnu kultūrā: salīdzinot ar HBV dabisko tipu, LVDr vīrusiem, kas satur rtM204V un rtL180M substitūcijas reversajā transkriptāzē, ir 8 reizes mazāka jutība pret entekavīru. Šūnu kultūrā ievietojot papildu ETVr aminoskābju izmaiņas rtT184, rtS202 vai rtM250, samazinājās jutība pret entekavīru. Substitūcijas, ko konstatēja klīniskajos izolātos (rtT184A, C, F, G, I, L, M vai S; rtS202 C, G vai I un/vai rtM250I, L vai V), samazināja dabiskā vīrusa jutību pret entekavīru no 16 līdz 741 reizei. Lamivudīna rezistentie celmi, kas satur rtL180M un rtM204V kombinācijā ar aminoskābju substitūciju rtA181C, 16 līdz 122 reizes samazināja fenotipisku jutību pret entekavīru. ETVr substitūcijas, kas atradās tikai atliekās rtT184, rtS202 un rtM250, tikai nedaudz ietekmēja jutību pret entekavīru un tās netika konstatētas, pārbaudot vairāk nekā 1 000 pacientu paraugus, kuriem neeksistēja LVDr substitūcijas. Rezistence veidojas, samazinoties inhibitora saistīšanās spējai ar izmainīto HBV reverso transkriptāzi, un rezistentais HBV šūnu kultūrā uzrāda samazinātu replikācijas spēju.

Klīniskā pieredze: noderīgums parādīts aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos ar 1633 pieaugušajiem ar hronisku B hepatīta infekciju, pierādītu vīrusu replikāciju un kompensētu aknu slimību, pamatojoties uz histoloģisko, virusoloģisko, bioķīmisko un seroloģisko reakciju pēc 48 nedēļu terapijas. Entekavīra drošību un efektivitāti izvērtēja arī aktīvā, kontrolētā pētījumā 191 ar HBV inficētam pacientam ar dekompensētu aknu slimību un klīniskajā pētījumā 68 pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HBV un HIV infekciju.

Pētījumos pacientiem ar kompensētu aknu slimību histoloģiska uzlabošanās tika apzīmēta kā ≥ 2 -punktu mazināšanās no sākotnējā stāvokļa pēc Knodela nekro-iekaisuma punktu vērtējuma, bez pasliktināšanās Knodela fibrozes punktu vērtējumā. Reakcijas pacientiem ar Knodela Fibrozes punktu vērtējumu 4 (ciroze) sākotnēji bija salīdzināmas ar vispārēju reakciju visos efektivitātes gala rādītājos (visiem pacientiem bija kompensēta aknu slimība). Augsts Knodela nekro-iekaisuma punktu vērtējums sākotnēji (> 10) bija saistīts ar labāku histoloģisko uzlabošanos ar nukleozīdiem agrāk neārstētiem pacientiem. ALAT sākotnējais līmenis ≥ 2 reizes ULN un sākotnēji HBV DNS $\leq 9,0 \log_{10}$ kopijas/ml bija saistīts ar biežāku viroloģisku reakciju (48 nedēļā HBV DNS < 400 kopijas/ml) HBeAg pozitīviem ar nukleozīdiem agrāk neārstētiem pacientiem. Neatkarīgi no sākotnējā raksturojuma lielākai daļai pacientu bija histoloģiska un viroloģiska reakcija uz ārstēšanu.

Pieredze ar pacientiem, kam aknu slimība ir kompensēta un kas agrāk nukleozīdus nebija saņēmuši 48 nedēļu ilgu randomizētu, dubultaklu pētījumu rezultāti, kur salīdzināts entekavīrs (ETV) un lamivudīns (LVD) HBeAg pozitīviem (022) un HBeAg negatīviem (027) pacientiem, redzami tabulā.

	Nukleozīdus agrāk nesaņēmušie			
	HBeAg pozitīvie (pētījums 022)		HBeAg negatīvie (pētījums 027)	
	ETV 0,5 mg vienreiz dienā	LVD 100 mg vienreiz dienā	ETV 0,5 mg vienreiz dienā	LVD 100 mg vienreiz dienā
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histoloģiska uzlabošanās ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak fibrozes punktu skaita uzlabošanās	39%	35%	36%	38%
Ishak fibrozes punktu skaita pasliktināšanās	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Vīrusu slodzes samazināšanās (log ₁₀ kopijas/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNS nav nosakāma (< 300 kopijas/ml ar PQR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALAT normalizācija (≤ 1 reizes ULN)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serokonversija	21%	18%		

*p vērtība pret lamivudīnu < 0,05

^a pacienti ar novērtējamu histoloģisko ainu sākotnēji (Knodela nekroiekaisuma punktu skaits sākotnēji ≥ 2)

^b sākotnējais kritērijs

^c Roche Cobas AmpliCor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml)

Pieredze ar pacientiem ar kompensētu aknu slimību, kas refraktāri pret lamivudīnu

Randomizētā, dubultklā pētījumā (026), kur HBeAg pozitīvi pret lamivudīnu refraktāri pacienti, no kuriem 85% bija LVD mutācijas sākotnēji un kuri saņēma lamivudīnu pētījumā iesaistīšanas brīdī, tika pārslēgti uz entekavīru 1 mg vienreiz dienā, bez pārtraukuma un bez pārklāšanās perioda (n = 141), vai tika turpināts lamivudīns 100 mg vienreiz dienā (n = 145). Rezultāti 48 nedēļā redzami tabulā.

	Refraktāri pret lamivudīnu	
	HBeAg pozitīvi (pētījums 026)	
	ETV 1,0 mg vienreiz dienā	LVD 100 mg vienreiz dienā
n	124 ^a	116 ^a
Histoloģiska uzlabošanās ^b	55%*	28%
Ishak fibrozes punktu skaita uzlabošanās	34%*	16%
Ishak fibrozes punktu skaita pasliktināšanās	11%	26%
n	141	145
Vīrusu slodzes samazināšanās (log ₁₀ kopijas/ml) ^c	-5,11*	-0,48
HBV DNS nav nosakāma (< 300 kopijas/ml ar PQR) ^c	19%*	1%
ALAT normalizācija (≤ 1 reizes ULN)	61%*	15%
HBeAg serokonversija	8%	3%

*p vērtība pret lamivudīnu < 0,05

^a pacienti ar novērtējamu histoloģisko ainu sākotnēji (Knodela nekroiekaisuma punktu skaits sākotnēji ≥ 2)

^b sākotnējais kritērijs

^c Roche Cobas AmpliCor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml)

Rezultāti pēc 48 nedēļu ārstēšanas

Ārstēšana tika pārtraukta, kad tika sasniegti paredzētās reakcijas kritēriji 48 nedēļā vai terapijas otrajā gadā. Reakcijas kritērijs bija HBV vīrusu supresija (HBV DNS < 0,7 MEq/ml priekš bDNS) un HBeAg (HBeAg pozitīviem pacientiem) zudums vai ALAT < 1,25 reizes ULN (HBeAg negatīviem pacientiem). Pacientus, kuriem bija reakcija, novēroja vēl papildus 24 nedēļu periodā pēc terapijas. Pacienti, kuri sasniegta virusoloģiskos, bet ne seroloģiskos vai bioķīmiskos kritērijus, turpināja terapiju pēc maskētās metodes. Pacientiem, kuriem nebija virusoloģiskas reakcijas, ordinēja alternatīvu terapiju.

Pacienti, kas nukleozīdus agrāk nebija saņēmuši

HBeAg pozitīvie (pētījums 022): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām (n = 354) deva kumulatīvo reakciju 80% attiecībā uz HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR, 87% attiecībā uz ALAT normalizāciju, 31% attiecībā uz HBeAg serokonversiju un 2% attiecībā uz HBsAg serokonversiju (5% attiecībā uz HBsAg izzušanu). Lamivudīnam (n = 355) kumulatīvā reakcija bija 39% attiecībā uz HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR, 79% attiecībā uz ALAT normalizāciju, 26% attiecībā uz HBeAg serokonversiju un 2% attiecībā uz HBsAg serokonversiju (3% attiecībā uz HBsAg izzušanu). Dozēšanas beigās starp pacientiem, kas turpināja terapiju pēc 52 nedēļām (vidēji 96 nedēļas), 81% no 243 ar entekavīru ārstētiem un 39% no 164 ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem HBV DNS bija < 300 kopijas/ml ar PQR, bet ALAT normalizācija (≤ 1 reizi ULN) bija 79% ar entekavīru ārstētiem un 68% ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem.

HBeAg negatīvie (pētījums 027): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām (n = 325) deva kumulatīvu reakciju 94% priekš HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 89% priekš ALAT normalizācijas, salīdzinot ar 77% priekš HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 84% priekš ALAT normalizācijas ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem (n = 313).

26 ar entekavīru ārstētiem un 28 ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem, kas turpināja terapiju pēc 52 nedēļām (vidēji 96 nedēļas), 96% ar entekavīru ārstēto un 64% ar lamivudīnu ārstēto pacientu bija HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR dozēšanas beigās. ALAT normalizācija (≤ 1 reize ULN) bija 27% ar entekavīru ārstēto un 21% ar lamivudīnu ārstēto pacientu dozēšanas beigās.

No pacientiem, kas atbilda protokolā definētiem reakcijas kritērijiem, reakcija saglabājās 24 nedēļas pēc terapijas novērošanā 75% (83/111) uz entekavīru reaģējušiem pret 73% (68/93) uz lamivudīnu reaģējušiem pētījumā 022, un 46% (131/286) uz entekavīru reaģējušiem pret 31% (79/253) uz lamivudīnu reaģējušiem pētījumā 027. 48. nedēļā pēc terapijas novērošanā nozīmīgai daļai HBeAg-negatīvu pacientu bija zudusi reakcija.

Aknu biopsijas rezultāti: 57 pacienti no centrālajiem pētījumiem ar nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pacientiem 022 (HBeAg pozitīvi) un 027 (HBeAg negatīvi), tika iekļauti ilglaicīgā pārejas pētījumā, lai ilgtermiņā novērtētu aknu histoloģiju. Entekavīra deva bija 0,5 mg dienā centrālajos pētījumos (vidējā ekspozīcija 85 nedēļas) un 1 mg dienā pārejas pētījumā (vidējā ekspozīcija 177 nedēļas), un 51 pacients pārejas pētījumā sākotnēji saņēma arī lamivudīnu (vidējais ilgums 29 nedēļas). 55 no 57 pacientiem (96%) bija histoloģiska uzlabošanās kā iepriekš minēts, un 50 no 57 pacientiem (88%) bija ≥ 1 punkta samazinājums pēc *Ishak* fibrozes skalas. 25 no 43 pacientiem (58%), kuriem sākotnējais novērtējums pēc *Ishak* fibrozes skalas bija ≥ 2 , tas samazinājās par ≥ 2 punktiem. Visiem (10/10) pacientiem, kuriem sākotnēji bija progresējoša fibroze vai ciroze (4, 5 vai 6 pēc *Ishak* fibrozes skalas), novēroja ≥ 1 punkta samazinājumu (vidējais samazinājums bija 1,5 punkti). Atkārtoti veicot biopsijas, visiem pacientiem bija HBV DNS < 300 kopijas/ml un 49 no 57 pacientiem (86%) bija ALAT ≤ 1 reizi ULN. Visiem 57 pacientiem HBsAg palika pozitīvs.

Refraktārie pret lamivudīnu

HBeAg pozitīvie (pētījums 026): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām (n = 141) deva kumulatīvo reakciju 30% attiecībā uz HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 85% attiecībā uz ALAT normalizāciju, kā arī 17% attiecībā HBeAg serokonversiju.

No 77 pacientiem, kas turpināja entekavīra terapiju pēc 52 nedēļām (vidēji 96 nedēļas), 40% pacientu bija HBV DNS < 300 kopijas/ml ar PQR un 81% bija ALAT normalizācija (≤ 1 reizes ULN) dozēšanas beigās.

Vecums/dzimums

Nebija redzamas entekavīra efektivitātes atšķirības atkarībā no dzimuma ($\approx 25\%$ sievietes klīniskos pētījumos) vai vecuma ($\approx 5\%$ pacientu > 65 g.v.).

Ilgtermiņa novērošanas pētījums

Pētījums 080 bija randomizēts, novērojuma atklāts 4. fāzes pētījums, lai novērtētu entekavīra terapijas ilgtermiņa riskus (ETV, $n = 6\ 216$) vai citu aprūpes standarta HBV nukleoziņu (skābes) ārstēšanu (ne ETV) ($n = 6\ 162$) līdz 10 gadiem pacientiem ar hronisku HBV (CHB) infekciju. Galvenie klīnisko iznākumu gadījumi, kas novērtēti pētījumā, bija vispārējās ļaundabīgas neoplazmas (kombinēti HCK un ne HCK ļaundabīgu neoplazmu gadījumi), ar aknām saistītas HBV slimības progresēšana, ne HCK ļaundabīgas neoplazmas, HCK un nāves gadījumi, tostarp ar aknām saistīti nāves gadījumi. Šajā pētījumā ETV netika saistīts ar paaugstinātu ļaundabīgo neoplazmu risku, salīdzinot ar ne-ETV lietošanu, vērtēts vai nu kā kopējo ļaundabīgo neoplazmu saliktais mērķa kritērijs (ETV $n = 331$, ne-ETV $n = 337$; HR (riska attiecība (*hazard ratio* jeb HR) = 0,93 [0,8–1,1]) vai ne HCK ļaundabīgu neoplazmu individuālais mērķa kritērijs (ETV $n = 95$, ne-ETV $n = 81$; HR = 1,1 [0,82–1,5]). Ziņotie notikumi ar aknām saistītas HBV slimības progresēšanai un HCK bija salīdzināmi gan ETV, gan ne-ETV grupās. Visbiežākais ziņotais ļaundabīgais audzējs gan ETV, gan ne-ETV grupās bija HCK, kam sekoja gastrointestinālie ļaundabīgi audzēji.

Īpašās populācijas

Pacienti ar dekompensētu aknu slimību: pētījumā 048 191 pacients ar HBeAg pozitīvu vai negatīvu hronisku HBV infekciju un pierādītu aknu dekompensāciju, kas tika definēta kā CTP punktu skaits 7 vai lielāks, saņēma entekavīru 1 mg vienreiz dienā vai adefovīra dipivoksilu 10 mg vienreiz dienā. Pētījumā piedalījās pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši HBV terapiju, un pacienti, kas bija saņēmuši iepriekšēju terapiju (izņēmums bija iepriekšēja terapija ar entekavīru, adefovīra dipivoksilu vai tenofoviru dizoproksilfumarātu). Sākotnējais vidējais CTP punktu skaits bija 8,59, un 26% pacientu slimība atbilda C grupai pēc CTP klasifikācijas. Sākotnējais vidējais Terminālas aknu slimības modelēšanas punktu skaits (MELD – *Model for End Stage Liver Disease*) bija 16,23. Vidējā HBV DNS koncentrācija serumā, nosakot to ar PQR, bija 7,83 \log_{10} kopijas/ml, un vidējā ALAT koncentrācija serumā bija 100 U/l; 54% pacientu bija HBeAg pozitīvi, un 35% pacientu sākotnējā stāvoklī tika konstatētas LVDr substitūcijas. Izvērtējot primāro efektivitātes mērķa kritēriju – vidējās HBV DNS seruma koncentrācijas, kas noteikta ar PQR, izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, entekavīrs uzrādīja pārākus rezultātus nekā adefovīra dipivoksils. Atsevišķi pētījuma mērķa kritēriju rezultāti 24. un 48. nedēļā ir attēloti tabulā.

	24. nedēļa		48. nedēļa	
	ETV 1 mg vienreiz dienā	Adefovīra dipivoksils 10 mg vienreiz dienā	ETV 1 mg vienreiz dienā	Adefovīra dipivoksils 10 mg vienreiz dienā
N	100	91	100	91
HBV DNS ^a				
Proporcija, kurai rādītājs nav nosakāms (<300 kopijas/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (log ₁₀ kopijas/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabils CTP punktu skaits vai uzlabošanās ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD punktu skaits Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg izzušana ^b	1%	0	5%	0
Normalizācija: ^f				
ALAT (≤1 x ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumīns (≥1 x LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubīns (≤1 x ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombīna laiks (≤1 x ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche COBAS Amplicor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml).

^b NC=F (izstājies=neveiksme – noncompleter=failure) nozīmē, ka terapijas pārtraukšana pirms analīzes nedēļas, ietverot tādas iemeslus kā nāve, efektivitātes trūkums, nevēlama blakusparādība, nelīdzestība/novērošanas neturpināšana, tiek klasificēta kā neveiksme (piem., HBV DNS ≥ 300 kopijas/ml)

^c NC=M (izstājies=nav iespējams sazināties – noncompleters=missing)

^d Definēts kā neizmainīts CTP punktu skaits sākotnēji vai tā samazināšanās.

^e Sākotnējais vidējais MELD punktu skaits ETV bija 17,1 un adefovīra dipivoksilam – 15,3.

^f Rādītājs pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī konstatētas izmainītas vērtības.

*p<0,05

ULN=normas augšējā robeža, LLN=normas apakšējā robeža.

Laiks līdz HCK vai nāvei (atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais) bija salīdzināts abās terapijas grupās; kopējais nāves gadījumu skaits pētījuma laikā bija 23% (23/102) un 33% (29/89) attiecīgi pacientiem entekavīra grupā un adefovīra dipivoksila grupā, un kopējais HCK gadījumu skaits pētījuma laikā bija 12% (12/102) un 20% (18/89) attiecīgi entekavīra un adefovīra dipivoksila grupā.

No pacientiem, kuriem sākotnēji konstatētas LVDr substitūcijas, 24. nedēļā HBV DNS <300 kopijas/ml konstatēja 44% pacientu entekavīra grupā un 20% pacientu adefovīra grupā un 48. nedēļā – 50% pacientu entekavīra grupā un 17% pacientu adefovīra grupā.

HIV/HBV vienlaikus inficēti pacienti, kas līdztekus saņem HAART: pētījumā 038 bija 67 HBeAg pozitīvi pacienti un 1 HBeAg negatīvs pacients, vienlaikus inficēti arī ar HIV. Pacientiem bija stabila kontrolēta HIV (HIV RNS < 400 kopijas/ml) ar HBV virēmijas recidīvu, saņemot lamivudīnu saturošu HAART režīmu. HAART režīmi neietvēra emtricitabīnu vai tenofovīra dizoproksila fumarātu. Sākotnēji ar entekavīru ārstētiem pacientiem bija vidēji 4,8 gadi ilga iepriekšēja lamivudīna terapija un vidējais CD4 šūnu skaits 494 šūnas/mm³ (tikai 5 indivīdiem bija CD4 skaits < 200 šūnas/mm³). Pacienti turpināja lamivudīnu saturošo režīmu un viņiem tika ordinēts papildus entekavīrs 1 mg vienreiz dienā (n = 51) vai placebo (n = 17) uz 24 nedēļām, ar sekojošām papildus 24 nedēļām, kad

visi saņēma entekavīru. 24. nedēļā HBV virālās slodzes samazināšanās bija ievērojami lielāka ar entekavīru (-3,65 pret paaugstināšanos 0,11 log₁₀ kopijas/ml). Pacientiem, kam jau sākotnēji tika ordinēta entekavīra terapija, HBV DNS samazināšanās uz 48. nedēļu bija -4,20 log₁₀ kopijas/ml, ALAT normalizācija tika novērota 37% pacientu ar sākotnēji patoloģisku ALAT un neviens nesasniedza HBeAg serokonversiju.

HIV/HBV vienlaikus inficēti pacienti, kas līdztekus nesaņem HAART: entekavīra darbība nav izvērtēta pacientiem, kas vienlaikus ir inficēti ar HIV vai HBV un nesaņem efektīvu HIV ārstēšanu. Ziņoja par HIV RNS samazināšanos pacientiem, kas vienlaikus bija inficēti ar HIV/HBV un saņēma entekavīra monoterapiju bez HAART. Dažos gadījumos novēroja HIV varianta M184V izlasi, kas ietekmē HAART režīmu izlasi, kurus pacients var turpmāk saņemt. Iespējamās HIV rezistences veidošanās dēļ, entekavīru nevajadzētu lietot šādos apstākļos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu transplantāta recipienti: entekavīra lietošanas (pa 1 mg vienu reizi dienā) drošību un efektivitāti vērtēja vienas grupas pētījumā ar 65 pacientiem, kam aknas bija transplantētas HBV infekcijas izraisītu komplikāciju dēļ un kuriem transplantācijas laikā HBV DNS koncentrācija bija < 172 SV/ml (aptuveni 1000 kopiju/ml). Pētījuma populācijā bija 82% vīriešu, 39% baltās rases pārstāvju un 37% aziātu, un pacientu vidējais vecums bija 49 gadi. Transplantācijas laikā 89% pacientu bija HBeAg negatīva saslimšana. No 61 pacienta, kas bija piemērots efektivitātes vērtēšanai (vismaz vienu mēnesi bija saņēmis entekavīru), 60 pacientu pēctransplantācijas profilakses shēmas ietvaros saņēma arī B hepatīta imunoglobulīnu (HBIG). 49 no šiem 60 pacientiem ar HBIG tika ārstēti ilgāk nekā sešus mēnešus. 72. nedēļā pēc transplantācijas nevienā no 55 novērotajiem gadījumiem nebija HBV viroloģiska recidīva [definēts kā HBV DNS koncentrācija ≥ 50 SV/ml (aptuveni 300 kopiju/ml)], un netika ziņots par viroloģisku recidīvu vērtēšanas brīdī pārējiem sešiem pacientiem. Visiem pacientiem (n = 61) pēc transplantācijas izzuda HBsAg, un divi no šiem pacientiem vēlāk kļuva HBsAg pozitīvi, lai gan HBV DNS saglabājās nenosakāmā līmenī (< 6 SV/ml). Šī pētījuma laikā nevēlamo blakusparādību biežums un veids atbilda tam, kāds paredzams pacientiem, kuriem veikta aknu transplantācija, kā arī zināmajām entekavīra drošuma īpašībām.

Pediātriskā populācija: pētījums 189 ir entekavīra efektivitātes un drošuma pētījums, kurā piedalījās 180 ar nukleozīdiem iepriekš neārstēti bērni un pusaudži vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar HBeAg pozitīvu, hronisku B hepatīta vīrusa infekciju, kompensētu aknu slimību un paaugstinātu ALAT līmeni. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās (2:1) maskētai terapijai ar entekavīru pa 0,015 mg/kg līdz 0,5 mg/dienā (N = 120) vai placebo (N = 60). Nejaušinātā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc vecuma grupas (no 2 līdz 6 gadu, no > 6 līdz 12 un no > 12 līdz < 18 gadu vecumam). Pacientu demogrāfiskais un HBV slimības raksturojums pētījuma sākumā abās terapijas grupās un visās vecuma kohortās bija salīdzināms. Pētījuma sākumā visā pētījuma populācijā vidējais HBV DNS līmenis bija 8,1 log₁₀ SV/ml un vidējais ALAT līmenis bija 103 V/l. Nozīmīgāko efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti 48. un 96. nedēļā ir attēloti tabulā.

	Entekavīrs		Placebo*
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa
n	120	120	60
HBV DNS < 50 SV/mL un HBeAg serokonversija ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNS < 50 SV/mL ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg serokonversija ^a	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normalizācija ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNS < 50 SV/mL ^a			
Sākotnējā HBV DNS < 8 log ₁₀ SV/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
Sākotnējā HBV DNS ≥ 8 log ₁₀ SV/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (izstājies=neveiksme – noncompleter=failure)

* Pacienti, kuri tika randomizēti placebo grupā un kuriem līdz 48. nedēļai nebija HBe- serokonversijas, pētījuma otrajā gadā tika pārcelti uz atklātu entekavīra grupu, tādēļ randomizēti salīdzinošie dati pieejami tikai līdz 48. nedēļai.

Pediatrikās resistences izvērtēšanas pamatā ir dati par nukleozīdus agrāk nesaņēmušiem pediatrikiem pacientiem ar HBeAg-pozitīvu hronisku HBV infekciju divos klīniskajos pētījumos (028 un 189). Abi pētījumi nodrošina resistences datus par 183 pacientiem, kurus ārstēja un novēroja 1. gadā, un 180 pacientiem, kurus ārstēja un novēroja 2. gadā Visiem pacientiem ar pieejamiem paraugiem, kuriem novēroja viroloģisku uzliesmojumu līdz 96. nedēļai vai kuriem HBV DNS līmenis 48. vai 96. nedēļā bija ≥ 50 SV/ml, tika veikta genotipa izvērtēšana. 2. gada laikā genotipa rezistence uz ETV tika atklāta 2 pacientiem (1,1% resistences kumulatīvās iespējamības 2. gadā).

Klīniskā rezistence paugušajiem: pacientiem, kas klīniskajos pētījumos sākotnēji saņēma 0,5 mg entekavīra (pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdus) vai 1,0 mg entekavīra (pret lamivudīnu rezistenti pacienti) un kuriem 24. ārstēšanas nedēļā vai vēlāk tika veikta HBV DNS analīze, izmantojot PQR, tika monitorēta rezistence.

Līdz 240. nedēļai pētījumos ar nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pacientiem genotipa analīzēs, kas tika ārstēti ar entekavīru, ETVr substitūcijas rtT184, rtS202 vai rtM250 tika atklātas 3 pacientiem, no kuriem 2 bija viroloģisks uzliesmojums u (skatīt tabulu). Šīs substitūcijas tika atklātas tikai gadījumos, kad eksistēja arī LVDr substitūcijas (rtM204V un rtL180M).

Genotipiskās resistences pret entekavīru veidošanās 5 gadu laikā; pētījumi pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši nukleozīdus					
	1. gads	2. gads	3. gads ^a	4. gads ^a	5. gads ^a
Pacienti, kas saņēmuši ārstēšanu un kuriem monitorēta rezistence ^b	663	278	149	121	108
Pacienti konkrētajā gadā ar:					
- genotipisku ETVr veidošanos ^c	1	1	1	0	0
- genotipisku ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	1	0	1	0	0
Kumulatīvā iespējamība:					
- genotipiskās ETVr veidošanās ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotipiska ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a rezultāti atspoguļo 1 mg lielas entekavīra devas lietošanu 147 no 149 pacientiem 3. gadā un visiem pacientiem 4. un 5. gadā, un entekavīra un lamivudīna kombinācijas terapiju (kurai sekoja ilgstoša entekavīra terapija), kas ilga vidēji 20 nedēļas 130 no 149 pacientiem 3. gadā un 1 nedēļu 1 no 121 pacienta 4. gadā, kas piedalījās pagarinātā (*rollover*) pētījumā.

^b Iekļauti pacienti, kam terapijas laikā veikta vismaz viena HBV DNS analīze, izmantojot PQR, un tā veikta 24. nedēļā vai vēlāk līdz 58. nedēļai (1. gads), pēc 58. nedēļas līdz 102. nedēļai (2. gads), pēc 102. nedēļas līdz 156. nedēļai (3. gads), pēc 156. nedēļas līdz 204. nedēļai (4. gads) vai pēc 204. nedēļas līdz 252. nedēļai (5. gads).

^c Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.

^d Vīrusu skaita pieaugums par $\geq 1 \log_{10}$ attiecībā pret zemāko skaita rādītāju, kas noteikts HBV DNS analīzē, izmantojot PQR; to apstiprinājušas veiksmīgas analīzes vai apstiprinājums veikts noteikta laika posma beigās.

Izejas stāvoklī ETVr substitūcijas (papildus LVDr substitūcijai rtM204V/I ± rtL180M) tika konstatētas 10/187 (5%) pacientu izolātos, kas bija rezistenti pret lamivudīnu un ārstēšanā saņēma entekavīru un kuriem tika monitorēta rezistence; tas liecināja, ka iepriekšēja ārstēšana ar lamivudīnu var veidot šīs resistences substitūcijas un, ka tās nelielā skaitā var būt sastopamas pirms ārstēšanas ar entekavīru. 240 nedēļu laikā 3 no 10 pacientiem novēroja viroloģisku uzliesmojumu (pieaugums par $\geq 1 \log_{10}$ attiecībā pret zemāko skaita rādītāju). Tabulā apkopoti dati par resistences pret entekavīru veidošanos 240 nedēļu laikā pētījumos, kas veikti pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem.

Genotipiskā rezistence pret entekavīru 5 gadu laikā; pētījumi pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem					
	1. gads	2. gads	3. gads ^a	4. gads ^a	5. gads ^a
Pacienti, kas saņēmuši ārstēšanu un kuriem monitorēta rezistence ^b	187	146	80	52	33
Pacienti konkrētajā gadā ar:					
- genotipiskās ETVr veidošanos ^c	11	12	16)	6	2
- genotipisku ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulatīvā iespējamība:					
- genotipiskās ETVr veidošanās ^c	6,2%	15%	36.3%	46,6%	51,45%
- genotipiska ETVr ^c ar viroloģisku uzliesmojumu ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a rezultāti atspoguļo entekavīra un lamivudīna kombinācijas terapijas lietošanu, vidēji 13 nedēļas ilgu, (kurai sekoja ilgstoša entekavīra terapija) 48 no 80 pacientiem 3. gadā, vidēji 38 nedēļas 10 no 52 pacientiem 4. gadā un 16 nedēļas 1 no 33 pacientiem 5. gadā, kas piedalījās pagarinotā (*rollover*) pētījumā.

^b Iekļauti pacienti, kam terapijas laikā veikta vismaz viena HBV DNS analīze, izmantojot PQR, un tā veikta 24. nedēļā vai vēlāk līdz 58 nedēļai (1. gads), pēc 58. nedēļas līdz 102. nedēļai (2. gads), pēc 102. nedēļas līdz 156. nedēļai (3. gads), pēc 156. nedēļas līdz 204. nedēļai (4. gads) vai pēc 204. nedēļas līdz 252. nedēļai (5. gads).

^c Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.

^d Vīrusu skaita pieaugums par $\geq 1 \log_{10}$ attiecībā pret zemāko skaita rādītāju, kas noteikts HBV DNS analīzē, izmantojot PQR; to apstiprinājušas veiksmīgas analīzes vai apstiprinājums veikts noteikta laika posma beigās.

^e ETVr radās jebkurā gadā; viroloģisks uzliesmojums norādītajā gadā.

Pret lamivudīnu refraktāri pacienti ar sākotnējo HBV DNS $<10^7 \log_{10}$ kopijas/ml 64% (9/14) sasniedza HBV DNS <300 kopijas/ml 48. nedēļā. Šiem 14 pacientiem bija vājāk izteikta genotipiskā rezistence pret entekavīru (kumulatīvā iespējamība 18,8% 5 gadu novērošanas periodā) nekā kopējā pētījuma populācijā (skatīt tabulu). Arī pret lamivudīnu refraktāriem pacientiem, kuri bija sasnieguši HBV DNS $<10^4 \log_{10}$ kopijas/ml ar PQR 24. nedēļā, bija mazāk izteikta rezistence nekā tiem, kuri nerasniedza (5 gadu kumulatīvā iespējamība attiecīgi 17,6% [n=50] salīdzinājumā ar 60,5% [n=135]).

2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu integrētā analīze. Pēc reģistrācijas integrētā entekavīra rezistences datu analīzē, kas iegūti septiņpadsmit 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos, 5 no 1461 pacientiem terapijas laikā ar entekavīru negaidīti konstatēja ar entekavīra rezistenci saistītu substitūciju rtA181C. Šī substitūcija tika konstatēta tikai ar lamivudīna rezistenci saistītas substitūcijas rtL180M un rtM204V klātbūtnē.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: entekavīrs ātri tiek absorbēts, maksimālā koncentrācija plazmā ir 0,5 - 1,5 stundās. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Spriežot pēc nepārmainītu zāļu ekskrēcijas urīnā, biopieejamība tiek vērtēta vismaz 70%. Pastāv devai proporcionāla C_{max} un AUC palielināšanās pēc atkārtotām devām devu robežās no 0,1 - 1 mg. Koncentrācijas stabilizāciju novēro 6 - 10 dienās, dozējot vienreiz dienā, ar aptuveni 2 kārtēju kumulāciju. C_{max} un C_{min} līdzsvara stāvoklī 0,5 mg devai ir atbilstoši 4,2 un 0,3 ng/ml, un 1 mg devai tie atbilstoši ir 8,2 un 0,5 ng/ml. Tabletes un šķīdums iekšķīgai lietošanai bija bioekvivalenti veseliem indivīdiem, tāpēc abas zāļu formas var lietojot mainīt vienu ar otru.

0,5 mg entekavīra kopā ar standarta ēdienu ar augstu tauku saturu (945 kkal, 54,6 g tauku) vai vieglu ēdienu (379 kkal, 8,2 g tauku) parādīja minimālu absorbcijas aizkavēšanos (1 - 1,5 stundas paēdušajiem pret 0,75 stundas tiem, kas tukšā dūšā), C_{max} samazināšanos par 44 - 46%, un AUC samazināšanos par 18 - 20%. Mazāks C_{max} un AUC, lietojot pēc ēšanas, netiek uzskatīts par klīniski

nozīmīgu pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši nukleozīdus, bet varētu ietekmēt efektivitāti pret lamivudīnu refraktāriem slimniekiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede: entekavīra teorētiskais izplatīšanās tilpums ir lielāks par ķermeņa ūdens kopējo daudzumu. Saistība ar cilvēka seruma proteīniem *in vitro* ir $\approx 13\%$.

Biotransformācija: entekavīrs nav CYP450 enzīmu sistēmas substrāts, ne arī inhibitors vai induktors. Pēc ^{14}C -entekavīra ievadīšanas nenovēroja ne oksidatīvos, ne acetilētos metabolītus, konstatēja nelielu daudzumu II fāzes metabolītu – glikuronīdu un sulfātu konjugātus.

Eliminācija: entekavīrs izdalīts tiek galvenokārt caur nierēm, līdzsvara stāvoklī apmēram 75% devas tiek atgriezts urīnā kā nepārmainīts entekavīrs. Renālais klīrenss nav atkarīgs no devas un ir robežās no 360 līdz 471 ml/min, kas norāda, ka entekavīrs kamoliņos tiek filtrēts un kanāliņos sekretēts. Pēc tam, kad sasniegta maksimālā koncentrācija, entekavīra koncentrācija plazmā samazinās bieksponeciāli ar terminālo eliminācijas pusperiodu $\approx 128 - 149$ stundas. Ja zāles dozē vienreiz dienā, novērotais zāļu kumulācijas indekss ir ≈ 2 reizes, kas norāda uz efektīvo kumulācijas pusperiodu 24 stundas.

Aknu funkcijas traucējumi: farmakokinētikas parametri slimniekiem ar mēreniem vai smagiem aknu funkcijas traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu aknu funkciju.

Nieru funkcijas traucējumi: entekavīra klīrenss samazinās līdz ar kreatinīna klīrensu. 4 stundu hemodialīzes seansā tika attīrīts $\approx 13\%$ no devas, un 0,3% tika attīrīti ar CAPD. Entekavīra farmakokinētika pēc atsevišķas 1 mg devas pacientiem (bez hroniskas B hepatīta infekcijas) redzama tabulā:

	Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)					
	Neskarts > 80 (n = 6)	Viegls > 50; \leq 80 (n = 6)	Mērens 30-50 (n = 6)	Smags 20-< 30 (n = 6)	Smags Pakļauts hemodialīzei (n = 6)	Smags Pakļauts CAPD (n = 4)
C_{\max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Pēc aknu transplantācijas: ekspozīcija ar entekavīru HBV inficētiem aknu transplantāta recipientiem, kas saņēma stabilu ciklosporīna A vai takrolīma devu (n = 9), bija ≈ 2 reizes lielāka nekā veselīem indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Ekspozīcijas ar entekavīru palielināšanās šiem pacientiem bija sakarā ar pārmānītu nieru funkciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums: sievietēm AUC bija par 14% augstāks nekā vīriešiem, kas bija sakarā ar nieru funkcijas un svara atšķirībām. Ja veica regulēšanu atbilstoši kreatinīna klīrensa un svara atšķirībām, ekspozīcijas vīriešiem un sievietēm neatšķīrās.

Veciem cilvēkiem: vecuma ietekmi uz entekavīra farmakokinētiku novērtēja, salīdzinot vecāka gadagājuma pacientus vecuma robežās no 65 līdz 83 gadiem (vidējais vecums sievietēm 69 gadi, vīriešiem 74 gadi) ar jauniem indivīdiem vecuma robežās no 20 līdz 40 gadiem (vidējais vecums

sievietēm 29 gadi, vīriešiem 25 gadi). AUC bija par 29% augstāks veciem cilvēkiem nekā jauniem, galvenokārt sakarā ar nieru funkcijas un svara atšķirībām. Ja veica regulēšanu atbilstoši kreatinīna klīrensa un svara atšķirībām, AUC veciem cilvēkiem bija par 12,5% lielāks nekā jauniem. Populācijas farmakokinētikas analīze pacientiem vecumā no 16 līdz 75 gadiem neatklāja, ka vecums būtiski ietekmētu entekavīra farmakokinētiku.

Rase: populācijas farmakokinētikas analīze neatklāja, ka rase būtiski ietekmētu entekavīra farmakokinētiku. Tomēr secinājums attiecas tikai uz balto un aziātu rasi, jo citās grupās bija pārāk maz indivīdu.

Pediātriskā populācija: entekavīra farmakokinētiku līdzsvara koncentrācijā vērtēja (pētījums 028) 24 ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem HBeAg pozitīviem pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem ar kompensētu aknu slimību. Entekavīra kopējā iedarbība ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma entekavīru pa 0,015 mg/kg vienreiz dienā līdz maksimālai devai 0,5 mg, bija līdzīga tā kopējai iedarbībai pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma entekavīru pa 0,5 mg vienreiz dienā. C_{max}, AUC(0-24) un C_{min} šiem pētījuma dalībniekiem bija attiecīgi 6,31 ng/ml, 18,33 ng.h/ml un 0,28 ng/ml.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksikoloģiskos pētījumos ar suņiem novēroja perivaskulāru iekaisumu centrālā nervu sistēmā, un devu līmenis, kas šo efektu neizraisa, 19 un 10 reizes pārsniedza cilvēkam paredzētās devas (atbilstoši 0,5 mg un 1 mg). Šie dati nebija konstatēti atkārtotu devu pētījumos citās sugās, tostarp pērtiķiem, kuriem entekavīru lietoja 1 gadu, radot ar to ekspozīciju, kas ≥ 100 reizes pārsniedza cilvēkam ieteikto.

Reprodukcijas toksikoloģiskos pētījumos, kur dzīvnieki saņēma entekavīru līdz 4 nedēļām, nenovēroja kavējošu ietekmi uz vairošanos žurku tēviņiem un mātītēm pēc lielām devām. Testikulāras pārmaiņas (sēklvadu kanāliņu deģenerācija) bija atkārtotu devu toksikoloģiskos pētījumos ar grauzējiem un suņiem devās, kas ≥ 26 reizes pārsniedza cilvēkam paredzētās. Testikulāras pārmaiņas nenovēroja viena gada pētījumā ar pērtiķiem.

Grūsnām žurkām un trušiem entekavīra devas, kas neizraisa embriotoksicitāti un nav toksiskas māītei, bija 21 reizi un vairāk reizes lielākas par cilvēkam paredzētām. Žurkām pie augstām devām novēroja toksiskumu māītei, toksiskumu embrijam un auglim (resorbcijas), mazāku augļa svaru, astes un skriemeļu malformācijas, mazinātu ossifikāciju (skriemeļi, krūškauls, falangas), un bija ekstralumbāli skriemeļi un ribas. Trušiem pie augstām devām novēroja embriofetālu toksiskumu (resorbcijas), mazinātu ossifikāciju (hioīds), un biežāk bija 13. riba. Peri- un postnatālā pētījumā ar žurkām nevēlamus efektus pēcnācējiem nenovēroja. Atsevišķā pētījumā, kura ietvaros entekavīru 10 mg/kg ievadīja grūsnām laktējošām žurkām, novēroja augļa ekspozīciju ar entekavīru un tā sekrēciju pienā. Žurku mazuliem, kuriem no 4. līdz 80. dienai pēc dzimšanas ievadīja entekavīru, atlabšanas periodā (110. līdz 114. diena pēc dzimšanas), bet ne dozēšanas periodā novēroja mērenu akustiskās izbiedēšanas reakcijas samazinājumu, ja entekavīra AUC vērtības ≥ 92 reizes pārsniedza AUC vērtību cilvēkam pēc tā lietošanas 0,5 mg devā vai pediātriskā ekvivalentā devā. Ņemot vērā ekspozīcijas robežu, šo atradi uzskata par klīniski maznozīmīgu.

Nenovēroja genotoksiskumu Ames mikrobiālā mutagēniskuma raudzē, zīdītāju šūnu gēnu mutācijas raudzē un transformācijas raudzē ar Sīrijas kāmjū embriju šūnām. Mikrokodolu pētījumā un DNS labošanas pētījumā žurkām rezultāts arī bija negatīvs. Entekavīrs bija klastogēns cilvēka limfocītu kultūrās, koncentrācijās, kas ievērojami augstākas par tām, ko novēro klīniski.

2 gadu kancerogēneses pētījumi: peļu tēviņiem novēroja biežāk plaušu tumorus pie ekspozīcijām, kas ≥ 4 un ≥ 2 reizes pārsniedz tās, kas ir cilvēkam atbilstoši pie 0,5 un 1 mg. Pirms tumoru attīstības plaušās bija pneimocītu proliferācija, ko nenovēroja žurkām, suņiem un pērtiķiem, un tas norāda, ka galvenais faktors plaušu tumoru attīstībā pelēm, jādodomā, bija sugas specifisks. Citi tumori, tostarp smadzeņu gliomas žurku tēviņiem un mātītēm, aknu karcinomas peļu tēviņiem, labdabīgi vaskulāri tumori peļu mātītēm, aknu adenomas un karcinomas žurku mātītēm biežāk bija tikai tad, ja augstas

ekspozīcijas bija visas dzīves ilgumā. Tomēr līmeni, kas neizraisa efektu, precīzi nevar definēt. Augstāk minētās atrades paredzējums cilvēkam nav zināms. Klīniskos datus skatīt 5.1. apakšpunktā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Maltitols (E965)
Nātrija citrāts
Citronskābe, bezūdens
Metilhidroksibenzoāts (E218)
Propilhidroksibenzoāts (E216)
Apelsīnu garšviela (akācija un dabīgās garšvielas)
Nātrija hidroksīds pH noregulēšanai aptuveni līdz 6
Sālsskābe pH noregulēšanai aptuveni līdz 6
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar ūdeni, citiem šķidrumiem vai citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi
Pēc atvēršanas šķīdumu drīkst lietot līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz pudeles.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt pudeli ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

210 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai augsta blīvuma polietilēna pudelēs ar bērnam neatveramu vāciņu (polipropilēna). Katrā kartona kastītē ir mērkarote (polipropilēna) ar atzīmēm no 0,5 līdz 10 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/343/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 26. jūnijs

Pārreģistrācijas datums: 2011. gada 26. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJSI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJSI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KĀRBIŅAS (PUDELES UN BLISTERU IEPAKOJUMIEM) UN PUDELES UZLĪMES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes
entecavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī laktozes monohidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blistera iepakojums: 30 x 1 apvalkotās tabletes

90 x 1 apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums: 30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Blistera iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudeles iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Blistera iepakojums: EU/1/06/343/003 30 x 1 apvalkotās tabletes

EU/1/06/343/006 90 x 1 apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums: EU/1/06/343/001 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais iepakojums: Baraclude 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 0,5 mg tabletes
entecavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KĀRBIŅAS (PUDELES UN BLISTERU IEPAKOJUMIEM) UN PUDELES UZLĪMES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes
entecavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī laktozes monohidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Blistera iepakojums: 30 x 1 apvalkotās tabletes

90 x 1 apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums: 30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Blistera iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pudeles iepakojums:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Blistera iepakojums: EU/1/06/343/004 30 x 1 apvalkotās tabletes

EU/1/06/343/007 90 x 1 apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums: EU/1/06/343/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais iepakojums: Baraclude 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 1 mg tabletes
entecavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KĀRBIŅAS UN PUDELES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baraclude 0,05 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
entecavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 0,05 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī: maltitols, konservanti E216, E218.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

210 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai kopā ar mērkaroti.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt pudeli ārējā kārbiņā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/343/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ārējais iepakojums: Baraclude 0,05 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes

Entecavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Baraclude un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Baraclude lietošanas
3. Kā lietot Baraclude
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Baraclude
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BARACLUDGE un kādam nolūkam tās lieto

Baraclude tabletes ir pretvīrusu zāles, ko lieto hroniska (ilgstoša) hepatīta B vīrusu infekcijas (HBV) ārstēšanai pieaugušajiem. Baraclude var lietot pacientiem ar aknu bojājumiem, kuru aknas funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība), un pacientiem ar aknu bojājumiem, kuru aknas nefunkcionē normāli (dekompensēta aknu slimība).

Baraclude tabletes lieto arī hroniskas (ilgstošas) HBV infekcijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Baraclude var lietot bērniem ar aknu bojājumiem, kuru aknas vēl arvien funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība).

Hepatīta B vīrusa infekcija var radīt aknu bojājumu. Baraclude samazina vīrusu daudzumu Jūsu organismā un uzlabo aknu stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms BARACLUDGE lietošanas

Nelietojiet Baraclude šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība)** pret entekavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Baraclude lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums kādreiz ir bijušas problēmas ar nierēm**, informējiet par to ārstu. Tas ir svarīgi, jo Baraclude tiek izvadīts no organisma caur nierēm, un Jums var būt nepieciešams pielāgot devu vai intervālus starp devām.
- **nepārtrauciet lietot Baraclude bez ārsta konsultācijas**, jo hepatīts var pasliktināties, ja pārtrauc ārstēšanu. Ja ārstēšana ar Baraclude tiks pārtraukta, ārsts turpinās novērot Jūsu veselības stāvokli un vairākus mēnešus veiks asins analīzes.
- **aprunājieties ar savu ārstu, vai Jūsu aknu darbība ir normāla**, un, ja tā nav, kāda uz Jums varētu būt ārstēšanas ar Baraclude iedarbība.

- **ja Jūs esat inficēts arī ar HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusu), noteikti izstāstiet to savam ārstam. Nelietojiet Baraclude hepatīta B vīrusu infekcijas ārstēšanai, ja vien Jūs vienlaicīgi nelietojat zāles HIV ārstēšanai, citādi tas var samazināt HIV ārstēšanas efektivitāti nākotnē. Baraclude neietekmēs Jūsu HIV infekciju.
- **Baraclude lietošana nepasargās no iespējas inficēt citus cilvēkus ar hepatīta B vīrusu (HBV)** dzimumkontakta ceļā vai ar ķermeņa šķidrumiem (tostarp ar asinīm). Tādējādi ir ļoti svarīgi ievērot atbilstošu piesardzību, lai pasargātu citus cilvēkus no inficēšanas ar HBV. Ir pieejama vakcīna, lai tos, kam ir risks, pasargātu no inficēšanās ar HBV.
- **Baraclude pieder zāļu grupai, kas var izraisīt laktacidozi** (paaugstināts pienskābes daudzums asinīs) un aknu palielināšanos. Par laktacidozi var liecināt tādu simptomu parādīšanās kā slikta dūša, vemšana un sāpes kuņģī. Šī retā, bet nopietnā blakusparādība dažreiz var būt fatāla. Laktacidoze biežāk gadās sievietēm, sevišķi tad, ja ķermeņa masa ir stipri palielināta. Ārsts Jūs regulāri novēros, kamēr saņemsiet Baraclude.
- **Ja Jums iepriekš ārstēta hroniska hepatīta B vīrusa infekcija**, lūdzu informējiet par to savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Baraclude nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, kā arī bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Citas zāles un Baraclude

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Baraclude kopā ar uzturu un dzērienu

Lielākā daļā gadījumu Jūs varat lietot Baraclude ar ēdienu vai bez tā. Tomēr, ja Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, kas satur aktīvo vielu lamivudīnu, jāpatur prātā sekojošais: ja terapija mainīta uz Baraclude tāpēc, ka ārstēšana ar lamivudīnu nebija sekmīga, Jums jālieto Baraclude tukšā dūšā vienreiz dienā. Baraclude tukšā dūšā ārsts Jums nozīmēs arī tad, ja aknu slimība būs ļoti progresējusi. Tukšā dūšā nozīmē vismaz divas 2 stundas pēc ēšanas un vismaz 2 stundas pirms nākošās ēdienreizes.

Bērni un pusaudži (no 2 līdz 18 gadu vecumam) var lietot Baraclude kopā ar pārtiku vai bez tās.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība vai to plānojat. Nav zināms, vai ir droši Baraclude lietot grūtniecības laikā. Baraclude nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien Jūsu ārsts to nav speciāli atļāvis. Svarīgi, ka sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Baraclude jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izsargātos no grūtniecības iestāšanās.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Baraclude terapijas laikā. Informējiet ārstu, ja Jūs zīdāt bērnu. Nav zināms, vai entekavīrs, kas ir Baraclude aktīvā viela, izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Reibonis, nogurums un miegainība ir biežas blakusparādības, kas var kavēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Baraclude satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot BARACLUDE

Baraclude devai visiem pacientiem nav jābūt vienādai.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušajiem ieteicamā deva ir 0,5 mg vai 1 mg vienreiz dienā iekšķīgi.

Jūsu deva būs atkarīga no tā

- vai Jūs jau pirms tam esat ārstēts pret HBV infekciju un ar kādām zālēm.
- vai Jums ir nieru problēmas. Ārsts Jums var izrakstīt mazāku devu vai dot norādījumus lietot to retāk kā reizi dienā.

kā darbojas Jūsu aknas.

Bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem), Jūsu bērna ārsts lems par pareizo devu atkarībā no Jūsu bērna ķermeņa masas. Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai ieteicams pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz 32,5 kg. Bērni ar ķermeņa masu no 32,6 kg var lietot šķīdumu iekšķīgai lietošanai vai 0,5 mg tableti. Visas devas jālieto vienreiz dienā iekšķīgi. Ieteikumu par Baraclude lietošanu bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg nav.

Ārsts Jums sniegs padomu par Jums piemērotāko devu. Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu iedarbību un lai mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Lietojiet Baraclude tik ilgi, cik ārsts to ir noteicis. Ārsts pateiks, vai Jums ir jāpārtrauc ārstēšana un kad tas jādara.

Dažiem pacientiem Baraclude jālieto tukšā dūšā (skatīt **2. punktu, “Baraclude kopā ar uzturu un dzērienu”**). Ja ārsts Jums norādījis, ka Baraclude jālieto tukšā dūšā, tas nozīmē, ka šīs zāles jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas un vismaz divas stundas pirms nākamās ēdienreizes.

Ja esat lietojis Baraclude vairāk nekā noteikts

Tūlīt sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Baraclude

Ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu. Ja ir izlaista Baraclude deva, to jāieņem pēc iespējas ātrāk, un nākošo devu jāieņem tad, kad tā ir paredzēta. Ja ir gandrīz laiks jau nākošajai devai, tad izlaisto devu ieņemt nevajag. Pagaidiet, lai nākošo devu ieņemtu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet lietot Baraclude bez ārsta konsultācijas

Dažiem cilvēkiem hepatīta simptomi kļūst ļoti nopietni, ja viņi pārtrauc lietot Baraclude. Nekavējoties pastāstiet ārstam par jebkurām simptomu pārmaiņām, ko pamanāt pēc terapijas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacienti, kas ārstēti ar Baraclude, ir ziņojuši par sekojošām blakusparādībām:

Pieaugušie

- bieži (vismaz 1 no 100 pacientiem): galvassāpes, bezmiegs, nogurums (galējs nogurums), reibonis, miegainība, vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi) un aknu enzīmu paaugstināts līmenis asinīs;
- retāk (vismaz 1 no 1 000 pacientiem): izsitumi, matu izkrišana;
- reti (vismaz 1 no 10 000 pacientiem): smagas alerģiskas reakcijas.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas kā pieaugušajiem, kā aprakstīts iepriekš, ar šādu atšķirību:

Ļoti bieži (vismaz 1 no 10 pacientiem): zems neitrofilo leikocītu līmenis (viens balto asins šūnu veids, kas ir svarīgs, cīnoties pret infekciju).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BARACLUDE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles, blistera vai kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisteriepakojumi: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā kastītē.

Pudeles: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Baraclude satur

- Aktīvā viela ir entekavīrs. Katrā apvalkotā tabletē ir 0,5 mg entekavīra.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: krospovidons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze un povidons.
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols 400, titāna dioksīds (E171) un polisorbāts 80 (E433).

Baraclude ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai gandrīz balta un trīsstūra formā. Tām ir apzīmējums “BMS” vienā pusē un “1611” otrā. Baraclude 0,5 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas kastītēs, kas satur 30 x 1 vai 90 x 1 apvalkotās tabletes (blisteros ar vienu devu kontūrligzdā) un pudelēs, kas satur 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi Latvijas tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublīn 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs
CALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Itālija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes

Entecavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Baraclude un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Baraclude lietošanas
3. Kā lietot Baraclude
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Baraclude
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BARACLUDE un kādam nolūkam tās lieto

Baraclude tabletes ir pretvīrusu zāles, ko lieto hroniska (ilgstoša) hepatīta B vīrusu infekcijas (HBV) ārstēšanai pieaugušajiem. Baraclude var lietot pacientiem ar aknu bojājumiem, kuru aknas funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība), un pacientiem ar aknu bojājumiem, kuru aknas nefunkcionē normāli (dekompensēta aknu slimība).

Baraclude tabletes lieto arī hroniskas (ilgstošas) HBV infekcijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Baraclude var lietot bērniem ar aknu bojājumiem, kuru aknas vēl arvien funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība).

Hepatīta B vīrusa infekcija var radīt aknu bojājumu. Baraclude samazina vīrusu daudzumu Jūsu organismā un uzlabo aknu stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms BARACLUDE lietošanas

Nelietojiet Baraclude šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība)** pret entekavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Baraclude lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums kādreiz ir bijušas problēmas ar nierēm**, informējiet par to ārstu. Tas ir svarīgi, jo Baraclude tiek izvadīts no organisma caur nierēm, un Jums var būt nepieciešams pielāgot devu vai intervālus starp devām.
- **nepārtrauciet lietot Baraclude bez ārsta konsultācijas**, jo hepatīts var pasliktināties, ja pārtrauc ārstēšanu. Ja ārstēšana ar Baraclude tiks pārtraukta, ārsts turpinās novērot Jūsu veselības stāvokli un vairākus mēnešus veiks asins analīzes.
- **aprunājieties ar savu ārstu, vai Jūsu aknu darbība ir normāla**, un, ja tā nav, kāda uz Jums varētu būt ārstēšanas ar Baraclude iedarbība.

- **ja Jūs esat inficēts arī ar HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusu), noteikti izstāstiet to savam ārstam. Nelietojiet Baraclude hepatīta B vīrusu infekcijas ārstēšanai, ja vien Jūs vienlaicīgi nelietojat zāles HIV ārstēšanai, citādi tas var samazināt HIV ārstēšanas efektivitāti nākotnē. Baraclude neietekmēs Jūsu HIV infekciju.
- **Baraclude lietošana nepasargās no iespējas inficēt citus cilvēkus ar hepatīta B vīrusu (HBV)** dzimumkontakta ceļā vai ar ķermeņa šķidrumiem (tostarp ar asinīm). Tādējādi ir ļoti svarīgi ievērot atbilstošu piesardzību, lai pasargātu citus cilvēkus no inficēšanas ar HBV. Ir pieejama vakcīna, lai tos, kam ir risks, pasargātu no inficēšanās ar HBV.
- **Baraclude pieder zāļu grupai, kas var izraisīt laktacidozi** (paaugstināts pienskābes daudzums asinīs) un aknu palielināšanos. Par laktacidozi var liecināt tādu simptomu parādīšanās kā slikta dūša, vemšana un sāpes kuņģī. Šī retā, bet nopietnā blakusparādība dažreiz var būt fatāla. Laktacidoze biežāk gadās sievietēm, sevišķi tad, ja ķermeņa masa ir stipri palielināta. Ārsts Jūs regulāri novēros, kamēr saņemsiet Baraclude.
- **Ja Jums iepriekš ārstēta hroniska hepatīta B vīrusa infekcija**, lūdzu informējiet par to savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Baraclude nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, kā arī bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Citas zāles un Baraclude

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Baraclude kopā ar uzturu un dzērienu

Lielākā daļā gadījumu Jūs varat lietot Baraclude ar ēdienu vai bez tā. Tomēr, ja Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, kas satur aktīvo vielu lamivudīnu, jāpatur prātā sekojošais: ja terapija mainīta uz Baraclude tāpēc, ka ārstēšana ar lamivudīnu nebija sekmīga, Jums jālieto Baraclude tukšā dūšā vienreiz dienā. Baraclude tukšā dūšā ārsts Jums nozīmēs arī tad, ja aknu slimība būs ļoti progresējusi. Tukšā dūšā nozīmē vismaz divas 2 stundas pēc ēšanas un vismaz 2 stundas pirms nākošās ēdienreizes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība vai to plānojat. Nav zināms, vai ir droši Baraclude lietot grūtniecības laikā. Baraclude nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien Jūsu ārsts to nav speciāli atļāvis. Svarīgi, ka sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Baraclude jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izsargātos no grūtniecības iestāšanās.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Baraclude terapijas laikā. Informējiet ārstu, ja Jūs zīdāt bērnu. Nav zināms, vai entekavīrs, kas ir Baraclude aktīvā viela, izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Reibonis, nogurums un miegainība ir biežas blakusparādības, kas var kavēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Baraclude satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot BARACLUDGE

Baraclude devai visiem pacientiem nav jābūt vienādai.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušajiem ieteicamā deva ir 0,5 mg vai 1 mg vienreiz dienā iekšķīgi.

Jūsu deva būs atkarīga no tā

- vai Jūs jau pirms tam esat ārstēts pret HBV infekciju un ar kādām zālēm.
- vai Jums ir nieru problēmas. Ārsts Jums var izrakstīt mazāku devu vai dot norādījumus lietot to retāk kā reizi dienā.

kā darbojas Jūsu aknas.

Bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem), pieejams Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai vai Baraclude 0,5 mg tabletes

Ārsts Jums sniegs padomu par Jums piemērotāko devu. Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu iedarbību un lai mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Lietojiet Baraclude tik ilgi, cik ārsts to ir noteicis. Ārsts pateiks, vai Jums ir jāpārtrauc ārstēšana un kad tas jādara.

Dažiem pacientiem Baraclude jālieto tukšā dūšā (skatīt **2. punktu, “Baraclude kopā ar uzturu un dzērienu”**). Ja ārsts Jums norādījis, ka Baraclude jālieto tukšā dūšā, tas nozīmē, ka šīs zāles jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas un vismaz divas stundas pirms nākamās ēdienreizes.

Ja esat lietojis Baraclude vairāk nekā noteikts

Tūlīt sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Baraclude

Ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu. Ja ir izlaista Baraclude deva, to jāieņem pēc iespējas ātrāk, un nākošo devu jāieņem tad, kad tā ir paredzēta. Ja ir gandrīz laiks jau nākošajai devai, tad izlaisto devu ieņemt nevajag. Pagaidiet, lai nākošo devu ieņemtu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet lietot Baraclude bez ārsta konsultācijas

Dažiem cilvēkiem hepatīta simptomi kļūst ļoti nopietni, ja viņi pārtrauc lietot Baraclude. Nekavējoties pastāstiet ārstam par jebkurām simptomu pārmaiņām, ko pamanāt pēc terapijas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacienti, kas ārstēti ar Baraclude, ir ziņojuši par sekojošām blakusparādībām:

Pieaugušie

- bieži (vismaz 1 no 100 pacientiem): galvassāpes, bezmiegs, nogurums (galējs nogurums), reibonis, miegainība, vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi) un aknu enzīmu paaugstināts līmenis asinīs;
- retāk (vismaz 1 no 1 000 pacientiem): izsitumi, matu izkrišana;
- reti (vismaz 1 no 10 000 pacientiem): smagas alerģiskas reakcijas.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas kā pieaugušajiem, kā aprakstīts iepriekš, ar šādu atšķirību:

ļoti bieži (vismaz 1 no 10 pacientiem): zems neitrofilo leikocītu līmenis (viens balto asins šūnu veids, kas ir svarīgs, cīnoties pret infekciju).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BARACLUDE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles, blistera vai kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisteriepakojumi: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā kastītē.

Pudeles: uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Baraclude satur

- Aktīvā viela ir entekavīrs. Katrā apvalkotā tabletē ir 1 mg entekavīra.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: krospovidons, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze un povidons.
Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols 400, titāna dioksīds (E171) un sarkanais dzelzs oksīds.

Baraclude ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes) ir rozā un trīsstūra formā. Tām ir apzīmējums “BMS” vienā pusē un “1612” otrā. Baraclude 1 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas kastītēs, kas satur 30 x 1 vai 90 x 1 apvalkotās tabletes (blisteros ar vienu devu kontūrlīgzdā) un pudelēs, kas satur 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi Latvijas tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

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

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Baraclude 0,05 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai Entecavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Baraclude un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Baraclude lietošanas
3. Kā lietot Baraclude
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Baraclude
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BARACLUDE un kādam nolūkam tās lieto

Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai ir pretvīrusu zāles, ko lieto hroniska (ilgstoša) hepatīta B vīrusu infekcijas (HBV) ārstēšanai pieaugušajiem. Baraclude var lietot pacientiem ar aknu bojājumiem, kuru aknas funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība), un pacientiem ar aknu bojājumiem, kuru aknas nefunkcionē normāli (dekompensēta aknu slimība).

Baraclude šķīdumu iekšķīgai lietošanai lieto arī hroniskas (ilgstošas) HBV infekcijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Baraclude var lietot bērniem ar aknu bojājumiem, kuru aknas vēl arvien funkcionē normāli (kompensēta aknu slimība).

Hepatīta B vīrusa infekcija var radīt aknu bojājumu. Baraclude samazina vīrusu daudzumu Jūsu organismā un uzlabo aknu stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms BARACLUDE lietošanas

Nelietojiet Baraclude šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība)** pret entekavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Baraclude lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- **ja Jums kādreiz ir bijušas problēmas ar nierēm**, informējiet par to ārstu. Tas ir svarīgi, jo Baraclude tiek izvadīts no organisma caur nierēm, un Jums var būt nepieciešams pielāgot devu vai intervālus starp devām.
- **nepārtrauciet lietot Baraclude bez ārsta konsultācijas**, jo hepatīts var pasliktināties, ja pārtrauc ārstēšanu. Ja ārstēšana ar Baraclude tiks pārtraukta, ārsts turpinās novērot Jūsu veselības stāvokli un vairākus mēnešus veiks asins analīzes.
- **aprunājieties ar savu ārstu, vai Jūsu aknu darbība ir normāla**, un, ja tā nav, kāda uz Jums varētu būt ārstēšanas ar Baraclude iedarbība.

- **ja Jūs esat inficēts arī ar HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusu), noteikti izstāstiet to savam ārstam. Nelietojiet Baraclude hepatīta B vīrusu infekcijas ārstēšanai, ja vien Jūs vienlaicīgi nelietojat zāles HIV ārstēšanai, citādi tas var samazināt HIV ārstēšanas efektivitāti nākotnē. Baraclude neietekmēs Jūsu HIV infekciju.
- **Baraclude lietošana nepasargās no iespējas inficēt citus cilvēkus ar hepatīta B vīrusu (HBV)** dzimumkontakta ceļā vai ar ķermeņa šķidrumiem (tostarp ar asinīm). Tādējādi ir ļoti svarīgi ievērot atbilstošu piesardzību, lai pasargātu citus cilvēkus no inficēšanas ar HBV. Ir pieejama vakcīna, lai tos, kam ir risks, pasargātu no inficēšanās ar HBV.
- **Baraclude pieder zāļu grupai, kas var izraisīt laktacidozi** (paaugstināts pienskābes daudzums asinīs) un aknu palielināšanos. Par laktacidozi var liecināt tādu simptomu parādīšanās kā slikta dūša, vemšana un sāpes kuņģī. Šī retā, bet nopietnā blakusparādība dažreiz var būt fatāla. Laktacidoze biežāk gadās sievietēm, sevišķi tad, ja ķermeņa masa ir stipri palielināta. Ārsts Jūs regulāri novēros, kamēr saņemsiet Baraclude.
- **Ja Jums iepriekš ārstēta hroniska hepatīta B vīrusa infekcija**, lūdzu informējiet par to savu ārstu.

Bērni un pusaudži

Baraclude nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, kā arī bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Citas zāles un Baraclude

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Baraclude kopā ar uzturu un dzērienu

Lielākā daļā gadījumu Jūs varat lietot Baraclude ar ēdienu vai bez tā. Tomēr, ja Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, kas satur aktīvo vielu lamivudīnu, jāpatur prātā sekojošais: ja terapija mainīta uz Baraclude tāpēc, ka ārstēšana ar lamivudīnu nebija sekmīga, Jums jālieto Baraclude tukšā dūšā vienreiz dienā. Baraclude tukšā dūšā ārsts Jums nozīmēs arī tad, ja aknu slimība būs ļoti progresējusi. Tukšā dūšā nozīmē vismaz divas 2 stundas pēc ēšanas un vismaz 2 stundas pirms nākošās ēdienreizes.

Bērni un pusaudži (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) var lietot Baraclude kopā ar pārtiku vai bez tās.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecība vai to plānojat. Nav zināms, vai ir droši Baraclude lietot grūtniecības laikā. Baraclude nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien Jūsu ārsts to nav speciāli atļāvis. Svarīgi, ka sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Baraclude jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izsargātos no grūtniecības iestāšanās.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Baraclude terapijas laikā. Informējiet ārstu, ja Jūs zīdāt bērnu. Nav zināms, vai entekavīrs, kas ir Baraclude aktīvā viela, izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Reibonis, nogurums un miegainība ir biežas blakusparādības, kas var kavēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums ir šaubas, konsultējieties ar ārstu.

Baraclude satur maltitolu, metilhidroksibenzoātu (E218), propilhidroksibenzoātu (E216) un nātriju

Šīs zāles satur maltitolu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles konsultējieties ar ārstu.

Šis produkts satur metilhidroksibenzoātu (E218) un propilhidroksibenzoātu (E216), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot BARACLUDE

Baraclude devai visiem pacientiem nav jābūt vienādei.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušajiem ieteicamā deva ir 0,5 mg (10 ml) vai 1 mg (20 ml) vienreiz dienā iekšķīgi.

Jūsu deva būs atkarīga no tā

- vai Jūs jau pirms tam esat ārstēts pret HBV infekciju un ar kādām zālēm.
- vai Jums ir nieru problēmas. Ārsts Jums var izrakstīt mazāku devu vai dot norādījumus lietot to retāk kā reizi dienā.

kā darbojas Jūsu aknas.

Bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) bērna ārsts lems par pareizo devu atkarībā no bērna ķermeņa masas. Pareizu Baraclude šķīduma iekšķīgai lietošanai devu bērniem un pusaudžiem aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa masu, un lieto iekšķīgi vienreiz dienā, kā aprakstīts turpmāk:

Ķermeņa masa	Ieteicamā iekšķīgi lietojamā šķīduma deva, kas jālieto vienreiz dienā
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
Vismaz 32,6 kg	10,0 ml

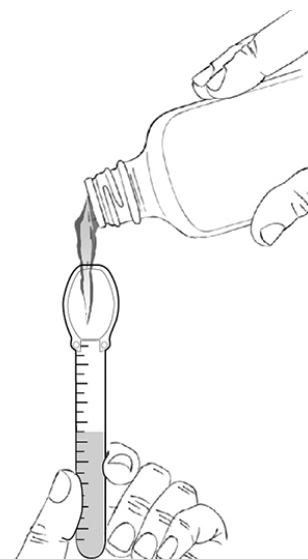
Bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg nav ieteikumu par Baraclude devu.

Ārsts Jums sniegs padomu par Jums piemērotāko devu. Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu iedarbību un lai mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Lietojiet Baraclude tik ilgi, cik ārsts to ir noteicis. Ārsts pateiks, vai Jums ir jāpārtrauc ārstēšana un kad tas jādara.

Baraclude šķīdums iekšķīgai lietošanai ir sagatavots kā produkts, kas gatavs lietošanai. Šo šķīdumu nevajag atšķaidīt vai sajaukt ar ūdeni vai ko citu.

Baraclude šķīdumam iekšķīgai lietošanai pievienota mērkarote ar atzīmēm no 0,5 līdz 10 mililitriem. Karoti jālieto sekojoši:

1. Turiet karoti vertikāli (taisni uz augšu) un pildiet to pakāpeniski līdz atzīmei, kas atbilst ordinētai devai. Turot karoti ar tilpuma atzīmēm pret sevi, sekojiet, lai tā ir piepildīta līdz pareizai atzīmei.
2. Zāles iedzeriet tieši no mērkarotes.
3. Pēc katras lietošanas karoti izskalojiet ar ūdeni un ļaujiet tai gaisā nožūt.



Dažiem pacientiem Baraclude jālieto tukšā dūšā (skatīt 2. punktu, “Baraclude kopā ar uzturu un dzērienu”). Ja ārsts Jums norādījis, ka Baraclude jālieto tukšā dūšā, tas nozīmē, ka šīs zāles jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas un vismaz divas stundas pirms nākamās ēdienreizes.

Ja esat lietojis Baraclude vairāk nekā noteikts

Tūlīt sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Baraclude

Ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu. Ja ir izlaista Baraclude deva, to jāieņem pēc iespējas ātrāk, un nākošo devu jāieņem tad, kad tā ir paredzēta. Ja ir gandrīz laiks jau nākošajai devai, tad izlaisto devu ieņemt nevajag. Pagaidiet, lai nākošo devu ieņemtu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet lietot Baraclude bez ārsta konsultācijas

Dažiem cilvēkiem hepatīta simptomi kļūst ļoti nopietni, ja viņi pārtrauc lietot Baraclude. Nekavējoties pastāstiet ārstam par jebkurām simptomu pārmaiņām, ko pamanāt pēc terapijas pārtraukšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacienti, kas ārstēti ar Baraclude, ir ziņojuši par sekojošām blakusparādībām:

Pieaugušie

- bieži (vismaz 1 no 100 pacientiem): galvassāpes, bezmiegs, nogurums (galējs nogurums), reibonis, miegainība, vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi) un aknu enzīmu paaugstināts līmenis asinīs;
- retāk (vismaz 1 no 1 000 pacientiem): izsitumi, matu izkrišana;
- reti (vismaz 1 no 10 000 pacientiem): smagas alerģiskas reakcijas.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas kā pieaugušajiem, kā aprakstīts iepriekš, ar šādu atšķirību:

ļoti bieži (vismaz 1 no 10 pacientiem): zems neitrofilo leikocītu līmenis (viens balto asins šūnu veids, kas ir svarīgs, cīnoties pret infekciju).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BARACLUDE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles vai kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt pudeli ārējā kastītē. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Baraclude satur

- Aktīvā viela ir entekavīrs. Katrā ml šķīduma iekšķīgai lietošanai ir 0,05 mg entekavīra.
- Citas sastāvdaļas ir: bezūdens citronskābe, maltitols (E965), metilhidroksibenzoāts (E218), propilhidroksibenzoāts (E216), apelsīnu garšviela (akācija un dabīgās garšvielas), nātrija citrāts, nātrija hidroksīds, sāļsskābe un attīrīts ūdens.

Baraclude ārējais izskats un iepakojums

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs, bezkrāsains vai bālgani dzeltens šķīdums.

Baraclude 0,05 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai tiek piegādāts pudelēs, kas satur 210 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai. Katrā kastītē ir mērkarote (polipropilēna) ar atzīmēm no 0,5 ml līdz 10 ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

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

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

Mērkaroti ražo: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, ASV.

Comar Plastics pilnvarotais pārstāvis EEZ: MDSS GmbH, Schiffgraben 41, 30175 Hannover, Vācija.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.