

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 0,5 mg entekaviro (*entecavirum*).

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 1 mg entekaviro (*entecavirum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 62,5 mg laktozės monohidrato.

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, vienoje jos pusėje įspausta „M“, kitoje – „EA“. Skersmuo: maždaug 6,8 mm.

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, vienoje jos pusėje įspausta „M“, kitoje – „EB“. Skersmuo: maždaug 8,8 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

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

Ši indikacija (esant kompensuotai arba nekompensuotai kepenų ligai) pagrįsta klinikinių tyrimų, atliktų su nukleozidų neįvartojusiais pacientais, užsikrėtusiais HBeAg teigiama ir HBeAg neigiama

HBV infekcija, duomenimis. Dėl pacientų, sergančių lamivudinui atspariu (refrakteriniu) hepatitu B, žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius.

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Entecavir Mylan tiekiamas tik kaip 0,5 ir 1 mg plėvele dengtos tabletės. Pacientams, kurie negali nuryti tablečių arba kuriems rekomenduojama sumažinti dozę, gali būti skiriami kiti tinkamesnės formos vaistiniai preparatai, kuriuose yra entekaviro.

Dozavimas

Kompensuota kepenų liga

Nukleozidų nevartojusiems suaugusiems pacientams

Rekomenduojama dozė yra 0,5 mg 1 kartą per parą, su maistu ar be jo.

Lamivudinui atspariems suaugusiems pacientams (t.y. jei nustatyta viremija vartojant lamivudiną arba atsparumą lamivudinui lemiančios [LVDr] mutacijos) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius)

Rekomenduojama dozė yra 1 mg 1 kartą per parą. Ji geriama, kai skrandis tuščias, t.y. iki valgio likus bent 2 val. ir po jo praėjus bent 2 val. (žr. 5.2 skyrių). Jei yra LVDr mutacijų, tai pasirinktinu laikytinas gydymas ne entekaviru atskirai, bet jo deriniu su kitu antivirusiniu vaistiniu preparatu (tokiu, kad nebūtų kryžminio atsparumo nei jam ir entekavirui, nei jam ir lamivudinui) (žr. 4.4 skyrių).

Nekompensuota kepenų liga

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

Gydymo trukmė

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

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

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

Vaikų populiacija

Siekiant vaistinį preparatą tinkamai dozuoti vaikams, tiekiamos Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės, o mažesnėms kaip 0,5 mg dozėms gali būti tiekiamas geriamasis tirpalas.

Sprendimą dėl vaikų gydymo reikia priimti kruopščiai įvertinus konkretaus paciento poreikius ir atsižvelgiant į galiojančias vaikų gydymo metodikas, įskaitant pradinių histologinių duomenų vertinimą. Tęsiamo gydymo sukeltamos ilgalaikės virusologinės supresijos teikiamą naudą reikia

vertinti atsižvelgiant į ilgalaikio gydymo keliamus pavojus, įskaitant atsparių hepatito B virusų atsiradimo galimybę.

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

32,6 kg ir didesnio svorio vaikams skiriama viena 0,5 mg tabletė 1 kartą per parą, su maistu ar be jo. Geriamojo tirpalo skiriama mažesnio kaip 32,6 kg svorio pacientams.

Vaikų gydymo trukmė

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

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

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

Senyviems pacientams

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

Lytis ir rasė

Dėl lyties ar rasės dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

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

| Kreatinino klirensas (ml/min.) | Entekaviro dozė* | |
|------------------------------------|---|--|
| | Nukleozidų nevartojusiems suaugusiems pacientams | Atsparumas lamivudinui arba nekompensuota kepenų liga |
| ≥ 50 | 0,5 mg kartą per dieną | 1 mg kartą per dieną |
| 30–49 | 0,25 mg kartą per dieną* ARBA 0,5 mg kas 48 val. | 0,5 mg kartą per dieną |
| 10–29 | 0,15 mg kartą per dieną* ARBA 0,5 mg kas 72 val. | 0,3 mg kartą per dieną* ARBA 0,5 mg kas 48 val. |
| < 10 Hemodializė arba CAPD** | 0,05 mg kartą per dieną* ARBA 0,5 mg kas 5–7 dienas | 0,1 mg kartą per dieną* ARBA 0,5 mg kas 72 val. |

* Mažesnės kaip 0,5 mg entekaviro dozės vartoti rekomenduojamas geriamasis tirpalas.

** Hemodializės dienomis entekaviro vartojama po hemodializės.

Kepenų nepakankamumas

Dėl kepenų nepakankamumo dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Entecavir Mylan vartojamas per burną.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų nepakankamumas

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

Hepatito paūmėjimai

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

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

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

Pacientams, sergantiems nekompensuota kepenų liga

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

Laktatinė acidozė ir sunki hepatomegalija su steatoze

Buvo atvejų, kai vartojant nukleozidų analogus, pasireiškė laktatinė acidozė (nesant hipoksemijos), kai kuriais atvejais lėmusių mirtį. Dažniausiai kartu būdavo sunki hepatomegalija ir kepenų steatozė. Entekaviras yra nukleozido analogas, todėl negalima atmesti tokio pavojaus ir vartojant jį. Nukleozidų

analogų vartojimą būtina nutraukti, jeigu greitai didėja aminotransferazių koncentracijos, progresuoja hepatomegalija arba pasireiškia neaiškios kilmės metabolinė (laktatinė) acidozė. Gerybiniai viršinio sutrikimai (pvz., pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas) gali rodyti laktatinės acidozės vystymąsi. Sunkūs ir kartais lėmę mirtį atvejai buvo susiję su pankreatitu, kepenų nepakankamumu / steatoze, inkstų nepakankamumu ir didesne laktato koncentracija serume. Jeigu nustatyta hepatomegalija, hepatitas arba kitokių kepenų pažeidimo rizikos veiksnių, nukleozidų analogų skiriama atsargiai, ypač nutukusioms moterims. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

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

Atsparumas ir specialios atsargumo priemonės lamivudinui atspariems pacientams

HBV polimerazės mutacijos, koduojančios atsparumą lamivudinui lemiančius pakeitimus, gali sąlygoti antrinių pakeitimų, įskaitant susijusius su atsparumu entekavirui (ETVr), atsiradimą. Nedideliam procentui pacientų, kurių infekcija buvo atspari lamivudinui, iki pradėdant gydymą rasta ETVr pakeitimų rtT184, rtS202 ar rtM250 liekanose. Lamivudinui atsparia HBV infekcija užsikrėtusiems pacientams kyla didesnis atsparumo entekavirui pasireiškimo pavojus negu tiems, kurių infekcija lamivudinui neatspari. Genotipinio atsparumo entekavirui pasireiškimo kumuliacinė tikimybė per 1, 2, 3, 4 ir 5 gydymo metus tiriant pacientus, kurių infekcija atspari lamivudinui, buvo atitinkamai 6 %, 15 %, 36 %, 47 % ir 51 %. Būtina atidžiai stebėti lamivudinui atspariai populiacijai priklausančių pacientų virusologinį atsaką ir daryti reikiamus atsparumo tyrimus. Jeigu po 24 entekaviro vartojimo savaitių virusologinis atsakas yra silpnesnis už optimalų, svarstytinas gydymo koregavimo tikslingumas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrių). Pradedant gydyti pacientus, kurių anamnezės dokumentuose užfiksuotas lamivudinui atsparus HBV, pasirinktinu laikytinas gydymas ne entekaviru atskirai, bet jo deriniu su kitu antivirusiniu vaistiniu preparatu (tokiu, kad nebūtų kryžminio atsparumo nei jam ir entekavirui, nei jam ir lamivudinui).

Esamas lamivudinui atsparus HBV yra susijęs su didesne atsparumo entekavirui rizika, nepriklausomai nuo kepenų ligos sunkumo laipsnio, o virusų kiekio padidėjimas nekompensuota kepenų liga sergantiems pacientams gali sukelti sunkių klinikinių kepenų ligos komplikacijų. Dėl to pacientams, kurie serga lamivudinui atspariu HBV ir turi dekompenсуotą kepenų funkciją, tikslingiau skirti entekaviro ir kito antivirusinio vaistinio preparato, kuriam nebūdingas kryžminis atsparumas su lamivudinu arba entekaviru, derinį negu monoterapiją entekaviru.

Vaikų populiacija

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

Pacientai, kuriems transplantuotos kepenys

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

Pacientams, kurie kartu infekuoti ir hepatitu C arba D

Duomenų apie entekaviro veiksmingumą pacientams, kartu infekuotiems hepatito C ar D virusu nėra.

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

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

Pacientams, kurie kartu infekuoti ŽIV ir HBV, tuo pačiu metu gaunantys antiretrovirusinį gydymą

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

Bendra informacija

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

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Entekaviras nėra nei citochromo P450 (CYP450) fermentų substratas, nei jų induktorius ar inhibitorius (žr. 5.2 skyrių). Todėl su CYP450 susijusios entekaviro sąveikos su kitomis veikliosiomis medžiagomis neturėtų pasireikšti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Galimas pavojus besivystančiam vaisiui yra nežinomas, todėl vaisingo amžiaus moterims būtina naudoti / vartoti veiksmingą kontracepciją.

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas.

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

Imuninės sistemos sutrikimai:

reti: anafilaktoidinė reakcija

Psichikos sutrikimai:

dažni: nemiga

Nervų sistemos sutrikimai:

dažni: galvos skausmas, galvos svaigimas, mieguistumas

| | |
|---|---|
| <i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i> | dažni: vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija |
| <i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:</i> | dažni: transaminazių kiekio padidėjimas |
| <i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i> | nedažni: išbėrimas, alopecija |
| <i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i> | dažni: nuovargis |

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

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

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

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

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

Paūmėjimai gydymo metu

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

Paūmėjimai baigus gydymą

Aprašyta hepatito paūmėjimų baigus vaistinių preparatų nuo hepatito B viruso, įskaitant entekavirą, vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Atliekant tyrimus su nukleozidų neįvartojusiais pacientais, 6 % entekavirą vartojusių ir 10 % lamivudiną vartojusių pacientų stebėjimo po gydymo metu rasta ALT koncentracija, daugiau kaip 10 kartų viršijanti VNR ir daugiau kaip 2 kartus viršijanti referentinę (t.y. minimalią buvusią iki gydymo arba vėliausią vartojant vaistinį preparatą). Entekaviru gydytiems anksčiau nukleozidų neįvartojusiems pacientams laikotarpio, po kurio padidėdavo ALT koncentracija baigus gydymą, mediana buvo 23–24 savaitės. 86 % (24/28) ALT koncentracijos padidėjimų rasti HBeAg neigiamiems pacientams. Atliekant tyrimus su lamivudinui atspariais pacientais, kurių po gydymo

toliau stebėta nedaug, ALT koncentracijos padidėjimo atvejų nenustatyta (jų nustatyta 11 % entekavirą baigusiu vartoti pacientų).

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

Vaikų populiacija

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

- labai dažnos nepageidaujamos reakcijos - neutropenija.

Kitos ypatingos populiacijos

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

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

Patirtis pacientams, kartu infekuotiems ŽIV

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

Lytis ir amžius

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

ATC kodas: J05AF10

Veikimo mechanizmas

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

Antivirusinis aktyvumas

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

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

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

Atsparumas auginamose ląstelėse

LVDr virusų, turinčių rtM204V ir rtL180M pakeitimus atvirkštinės transkriptazės grandinėje, jautrumas entekavirui yra 8 kartus mažesnis negu natūralaus tipo HBV. Įterpus papildomų ETVr aminorūgščių pakeitimų rtT184, rtS202 arba rtM250, virusų jautrumas entekavirui auginamose ląstelėse dar labiau sumažėja. Klinikiniuose mėginiuose rasti pakeitimai (rtT184A, C, F, G, I, L, M arba S; rtS202 C, G arba I ir [arba] rtM250I, L arba V) lėmė dar (16 - 741 kartą palyginus su natūralaus tipo virusu) mažesnę jautrumą entekavirui. Lavimudinui atsparios padermės turinčios

rtL180M plus rtM204V kartu su amino rūgšties rtA181C pakaitalu sumažina entekaviro fenotipinį jautrumą nuo 16 iki 122 kartų. Būdami vieni, rtT184, rtS202 ir rtM250 liekanų ETVr pakeitimai virusų jautrumą entekavirui įtakoja nedaug; daugiau kaip viename tūkstantyje iš pacientų paimtų mėginių nesant LVDr pakeitimų jų nerasta. Atsparumą lemia sumažėjęs inhibitoriaus jungimasis prie pakitusios HBV atvirktinės transkriptazės; atsparių HBV gebėjimas replikuotis auginamose ląstelėse būna mažesnis.

Klinikinė patirtis

Palankų poveikį rodo histologinis, virusologinis, biocheminis ir serologinis atsakas, nustatytas po 48 gydymo savaitių aktyvios kontrolės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1633 suaugusieji, sirgę lėtine hepatito B infekcija esant virusų replikaciją rodančių duomenų (jų kepenų funkcija buvo kompensuota). Be to, entekaviro saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant aktyvios kontrolės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 191 HBV infekuotas pacientas, sirgęs nekompensuota kepenų liga, ir klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 68 pacientai, kartu infekuoti HBV ir ŽIV.

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

Patirtis nukleozidų nevartojusiems pacientams, kurių kepenų funkcija kompensuota

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

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

- * $p < 0,05$ (palyginus su lamivudinu)
- a pacientai, kurių histologinius duomenis iki gydymo buvo galima įvertinti (Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklis ≥ 2)
- b pagrindinis veiksmingumo rodiklis
- c *Roche Cobas Amplicor PGR* (polimerazės grandininės reakcijos) tyrimas (LLOQ [minimalus apskaičiuojamas kiekis] – 300 kopijų/ml)

Patirtis lamivudinui atspariems pacientams, kurių kepenų liga kompensuota

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

| | Lamivudinui atsparūs | |
|---|--|----------------------------|
| | HBeAg teigiami pacientai (tyrimas 026) | |
| | ETV 1,0 mg kartą per dieną | LVD 100 mg kartą per dieną |
| n | 124 ^a | 116 ^a |
| Histologinis pagerėjimas ^b | 55 %* | 28 % |
| <i>Ishak</i> fibrozės rodiklio pagerėjimas | 34 %* | 16 % |
| <i>Ishak</i> fibrozės rodiklio pablogėjimas | 11 % | 26 % |
| n | 141 | 145 |
| Virusų kiekio sumažėjimas (\log_{10} kopijų/ml) ^c | -5,11* | -0,48 |
| HBV DNR neaptinkama (< 300 kopijų/ml pagal PCR) ^c | 19 %* | 1 % |
| Sunormalėjusi ALT koncentracija (≤ 1 VNR) | 61 %* | 15 % |
| | | |
| HBeAg serologinė konversija | 8 % | 3 % |

- * $p < 0,05$ (palyginus su lamivudinu)
- a pacientai, kurių histologinius duomenis iki gydymo buvo galima įvertinti (Knodell nekrozės ir uždegimo rodiklis ≥ 2)
- b pagrindinis veiksmingumo rodiklis
- c *Roche Cobas Amplicor PGR* (polimerazės grandininės reakcijos) tyrimas (LLOQ [minimalus apskaičiuojamas kiekis] – 300 kopijų/ml)

Duomenys praėjus daugiau kaip 48 gydymo savaitėms

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

Nukleozidų nevartojusiems pacientams

HBeAg teigiami pacientai (tyrimas 022): iki 96 savaičių vartojus entekavirą ($n = 354$), kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 80 %, pagal ALT normalizaciją – 87 %, pagal HBeAg serologinę konversiją – 31 %, pagal HBsAg serologinę konversiją – 2 %, pagal HBsAg išnykimą – 5 %. Lamivudinui ($n = 355$) kumuliacinis atsako dažnis pagal HBV DNR < 300 kopijų/ml PGR metodu buvo 39 %, pagal ALT sunormalėjimą – 79 %, pagal HBeAg serologinę konversiją – 26 %, pagal HBsAg serologinę konversiją – 2 %, pagal HBsAg išnykimą – 3 %.

Skaičiuojant pacientus, gydytus ilgiau kaip 52 savaites (gydymo trukmės mediana – 96 savaitės),

vartojimo laikotarpio pabaigoje 81 % iš 243 entekavirą ir 39 % iš 164 lamivudiną vartojusių pacientų PGR metodu rasta HBV DNR < 300 kopijų/ml, o sunormalėjusi (≤ 1 VNR) ALT koncentracija – 79 % entekavirą ir 68 % lamivudiną vartojusių pacientų.

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

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

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

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

Lamivudinui atsparūs

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

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

Amžius ir lytis

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

Ilgalaikio stebėjimo tyrimas

Tyrimas 080 buvo randomizuotas atviras 4 fazės stebėjimo tyrimas, skirtas palyginti lėtinės HBV infekcijos ilgalaikio (iki 10 metų trukmės) gydymo entekaviru (n = 6216) ir jos ilgalaikio standartinio gydymo kitais nukleozidais (rūgštimis) (n = 6162) riziką. Pagrindinės klinikinės baigtys, vertintos šio tyrimo metu, buvo visi piktybiniai navikai (sudėtinė baigtis, kurią sudarė HCC ir kiti piktybiniai navikai), su kepenimis susijęs HBV infekcijos progresavimas, kiti negu HCC piktybiniai navikai, HCC ir mirtys, įskaitant susijusias su kepenų pažeidimu. Šio tyrimo metu entekavirą vartojusiems pacientams nenustatyta didesnės piktybinių navikų rizikos negu vartojusiems kitus vaistus

preparatus – tą parodė sudėtinė visų piktybinių navikų vertinamoji baigtis (331 atvejis entekavirą vartojusių ir 337 – kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų grupėje, RS = 0,93 [0,8-1,1]) ir atskira kitų negu HCC piktybinių navikų vertinamoji baigtis (95 atvejai entekaviro ir 81 – kitų vaistinių preparatų grupėje, RS = 1,1 [0,82-1,5]). Užfiksuoti su kepenimis susijusio HBV infekcijos progresavimo ir HCC atvejų skaičiai entekavirą vartojusių ir kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų grupėse buvo panašūs. Dažniausiai užfiksuotas piktybinis navikas abejose (entekavirą vartojusių ir kitų vaistinių preparatų vartojusių pacientų) grupėse buvo HCC, o antroje vietoje buvo virškinimo trakto piktybiniai navikai.

Specifinės populiacijos.

Pacientams, sergantiems nekompensuota kepenų liga

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

| | 24 savaitė | | 48 savaitė | |
|--|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| | ETV 1 mg kartą per dieną | Adefovir Dipivoxil 10 mg kartą per dieną | ETV 1 mg kartą per dieną | Adefovir Dipivoxil 10 mg kartą per dieną |
| n | 100 | 91 | 100 | 91 |
| HBV DNR ^a | | | | |
| Dalis neaptinkama (<300 kopijų/ml) ^b | 49 %* | 16 % | 57 %* | 20 % |
| Vidutinis pokytis (\log_{10} kopijų/ml) ^c | -4,48* | -3,40 | -4,66 | -3,90 |
| Stabilus arba pagerėjęs CTP rodiklis ^{b,d} | 66 % | 71 % | 61 % | 67 % |
| MELD rodiklis Vidutinis pokytis ^{c,e} | -2,0 | -0,9 | -2,6 | -1,7 |
| HBsAg išnykimas ^b | 1 % | 0 | 5 % | 0 |
| Normalizacija: ^f | | | | |
| ALT (≤ 1 X VNR) ^b | 46/78 (59 %)* | 28/71 (39 %) | 49/78 (63 %)* | 33/71 (46 %) |
| albuminas (≥ 1 X ANR) ^b | 20/82 (24 %) | 14/69 (20 %) | 32/82 (39 %) | 20/69 (29 %) |
| bilirubinas (≤ 1 X VNR) ^b | 12/75 (16 %) | 10/65 (15 %) | 15/75 (20 %) | 18/65 (28 %) |
| protrombino laikas (≤ 1 X VNR) ^b | 9/95 (9 %) | 6/82 (7 %) | 8/95 (8 %) | 7/82 (9 %) |

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

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

- c NC=M (nėbaigę tyrimo = nėra duomenų)
- d Sumažėjęs arba nepakitęs CTP rodiklis palyginus su buvusiu iki tyrimo
- e ETV grupės pacientų MELD rodiklis iki tyrimo buvo 17,1, adefoviro dipivoksilio – 15,3
- f Vardiklis yra pacientai, kuriems iki tyrimo nustatyti pakitę rodikliai
- * $p < 0,05$

VNR – viršutinė normos riba, ANR – apatinė normos riba

Laikas iki hepatoceliulinės karcinomos pasireiškimo ar mirties (to įvykio, kuris įvyko pirmas) abiejų gydymo grupių pacientams buvo panašus; pacientų, vartojusių entekavirą, kumuliacinis mirštamumas tyrimo metu buvo 23 % (23/102), vartojusių adefoviro dipivoksilį – 33 % (29/89); kumuliacinis hepatoceliulinės karcinomos pasireiškimo dažnis tyrimo metu – atitinkamai 12 % (12/102) ir 20 % (18/89).

Po 24 savaičių HBV DNR koncentracija < 300 kopijų/ml nustatyta 44 % entekaviro grupės ir 20 % adefoviro grupės pacientų, kuriems iki tyrimo rasta LVDr mutacijų, po 48 savaičių – atitinkamai 50 % ir 17 %.

Kartu ŽIV ir HBV infekuoti pacientai, gydomi HAART schema

Tyrime 038 dalyvavo 67 HBeAg teigiami ir vienas HBeAg neigiamas pacientas, kartu infekuoti ŽIV. Pacientams buvo nustatyta stabili kontroliuojama ŽIV infekcija (ŽIV RNR < 400 kopijų/ml) ir atsinaujinusi HBV viremija taikant HAART gydymo schemą, kurios sudėtyje yra lamivudinas. HAART schemose nėra emtricitabino ar tenofoviro disoproksilo fumarato. Iki pradėdant vartoti entekaviro, lamivudino vartojimo trukmės mediana buvo 4,8 metų, o CD4 skaičiaus mediana – 494 ląstelių/mm³, tik 5 asmenų CD4 ląstelių skaičius buvo < 200 /mm³. Pradėjus tyrimą, pacientai toliau vartojo vaistinių preparatų, tarp kurių buvo lamivudinas, derinį ir pradėjo kartu (atsitiktinės atrankos būdu) vartoti 1 mg entekaviro 1 kartą per parą (n = 51) arba placebą (n = 17). Ši tyrimo fazė truko 24 savaites. Vėliau visi pacientai dar 24 savaites vartojo entekavirą. Po 24 savaičių HBV kiekio sumažėjimas entekaviro grupėje buvo reikšmingai didesnis (-3,65 palyginus su padidėjimu 0,11 log₁₀ kopijų/ml). Pacientams, nuo pradžių vartojusiems entekavirą, HBV DNR sumažėjimas po 48 savaičių buvo -4,20 log₁₀ kopijų/ml, o ALT koncentracija sunormalėjo 37 % iš tų, kuriems iki tyrimo buvo padidėjusi. HBeAg serologinė konversija nė vienam pacientui nepasireiškė.

Kartu ŽIV ir HBV infekuoti pacientai, negydomi HAART schema

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

Pacientai, kuriems transplantuotos kepenys

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

Vaikų populiacija

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

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

^a NC=F (nebaigimas = neveiksmingumas)

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

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

Klinikinis atsparumas suaugusiesiems

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

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

| Genotipinis atsparumas entekavirui 5 metų stebėjimo laikotarpiu, atliekant tyrimus su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 metai | 2 metai | 3 metai | 4 metai | 5 metai |
| Gydomi pacientai, stebimi dėl atsparumo ^b | 663 | 278 | 149 | 121 | 108 |
| Konkrečių metų pacientai su: | | | | | |

| Genotipinis atsparumas entekavirui 5 metų stebėjimo laikotarpiu, atliekant tyrimus su nukleozidų nevartojusiaisiais pacientais | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 metai | 2 metai | 3 metai | 4 metai | 5 metai |
| - genotipinis atsparumas ETVr ^c | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| - genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Kumuliacinė tikimybė: | | | | | |
| - genotipinis atsparumas ETVr ^c | 0,2 % | 0,5 % | 1,2 % | 1,2 % | 1,2 % |
| - genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d | 0,2 % | 0,2 % | 0,8 % | 0,8 % | 0,8 % |

- ^a Duomenys gauti stebint 1 mg entekaviro dozę vartojusius pacientus: trečiaisiais metais 147 iš 149 pacientų, ketvirtaisiais ir penktaisiais metais – visus pacientus bei taip pat entekaviro ir lamivudino derinį vartojusius pacientus (paskui taikytas ilgalaikis gydymas entekaviru): trečiaisiais metais – 130 iš 149 pacientų (vartojimo trukmės mediana 20 savaičių), ketvirtaisiais metais – 1 pacientą iš 121 (vieną savaitę) paskesnio įtraukimo tyrimo metu.
- ^b Skaičiuoti pacientai, kuriems gydymo metu bent kartą PCR metodu tirta HBV DNR koncentracija: pirmaisiais metais nuo 24 iki 58 savaitės imtinai, antraisiais – nuo 59 iki 102 savaitės imtinai, trečiaisiais – nuo 103 iki 156 savaitės imtinai, ketvirtaisiais – nuo 157 iki 204 savaitės imtinai, penktaisiais – nuo 205 iki 252 savaitės imtinai.
- ^c Pacientams taip pat nustatyta LVDr pakeitimų.
- ^d PCR metodu nustatytas HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 1 \log_{10}$ (palyginti su buvusia minimalia), patvirtintas paskesniais tyrimais arba stebėjimo laikotarpio pabaigoje.

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

| Genotipinis atsparumas entekavirui 5 metų stebėjimo laikotarpiu, atliekant tyrimus su lamivudinui atspariais pacientais | | | | | |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1 metai | 2 metai | 3 metai ^a | 4 metai ^a | 5 metai ^a |
| Gydomi pacientai, stebimi dėl atsparumo ^b | 187 | 146 | 80 | 52 | 33 |
| Konkrečių metų pacientai su: | | | | | |
| - genotipinis atsparumas ETVr ^c | 11 | 12 | 16 | 6 | 2 |
| - genotipinis ETVr su virusologiniu „rikošetu“ ^d | 2 ^c | 14 ^c | 13 ^c | 9 ^c | 1 ^c |
| Kumuliacinė tikimybė: | | | | | |
| - genotipinis atsparumas ETVr ^c | 6,2 % | 15 % | 36,3 % | 46,6 % | 51,45 % |
| - genotipinis ETVr ^c su virusologiniu „rikošetu“ ^d | 1,1 % ^c | 10,7 % ^c | 27 % ^c | 41,3 % ^c | 43,6 % ^c |

- ^a Duomenys gauti stebint entekaviro ir lamivudino derinį vartojusius pacientus (paskui taikytas ilgalaikis gydymas entekaviru): trečiaisiais metais – 48 iš 80 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 13 savaičių), ketvirtaisiais metais – 10 iš 52 pacientų (vartojimo trukmės mediana – 38 savaitės), penktaisiais metais – 1 iš 33 pacientų (vartojimo trukmė 16 savaičių) paskesnio įtraukimo tyrimo metu.
- ^b Skaičiuoti pacientai, kuriems gydymo metu bent kartą PCR metodu tirta HBV DNR koncentracija: pirmaisiais metais nuo 24 iki 58 savaitės imtinai, antraisiais – nuo 59 iki 102 savaitės imtinai,

trečiaisiais – nuo 103 iki 156 savaitės imtinai, ketvirtaisiais – nuo 157 iki 204 savaitės imtinai, penktaisiais – nuo 205 iki 252 savaitės imtinai.

° Pacientams taip pat nustatyta LVDr pakeitimų.

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

° ETVr pasireiškė bet kuriais „rikošetas“ – nurodytais metais.

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

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

5.2 Farmakokinetikos savybės

Absorbicija

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

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Daugiausia entekaviro pašalinama per inkstus. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, maždaug 75 % veikliosios medžiagos randama šlapime nepakitusios. Inkstinis klirensas nepriklauso nuo dozės ir būna 360 – 471 ml/min. Tai leidžia manyti, kad entekaviras filtruojamas glomeruluose ir sekretuojamas kanalėliuose. Susidarius didžiausiai entekaviro koncentracijai plazmoje, vėliau ji mažėja dviem

eksponenčių tvarka (galutinis pusinis eliminacijos laikas – maždaug 128–149 val.). Nustatytas 1 kartą per parą vartojamo vaistinio preparato veikliosios medžiagos akumuliacijos indeksas yra maždaug 2 kartai. Tai rodo, kad efektyvusis pusinis akumuliacijos laikas yra apie 24 val.

Kepenų nepakankamumas

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

Inkstų nepakankamumas

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

| | Pradinis kreatinino klirensas (ml/min.) | | | | | |
|-------------------------------|--|---|--|--|---|--|
| | Nepaveiktas > 80 (n = 6) | Mažas > 50 ≤ 80 (n = 6) | Vidutinis 30–50 (n = 6) | Didelis 20- < 30 (n = 6) | Didelis Valdomas naudojant Hemodializę (n = 6) | Didelis Valdomas naudojant 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) |

Po kepenų transplantacijos

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

Lytis

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

Senyvas amžius

Amžiaus įtaka entekaviro farmakokinetikai vertinta lyginant ją senyvų (65 – 83 metų, moterų amžiaus vidurkis – 69, vyrų – 74 metai) ir jaunų (20 – 40 metų, moterų amžiaus vidurkis – 29, vyrų – 25 metai) žmonių organizme. AUC senyviems pacientams buvo 29 % didesnis negu jauniems (daugiausia tai lėmė skirtinga inkstų funkcija ir skirtingas kūno svoris). Senyvų žmonių AUC, koreguotas

atsižvelgiant į inkstinio klirenso ir kūno svorio skirtumus, buvo 12,5 % didesnis negu jaunų. Populiacinė farmakokinetikos analizė, kuriai imti 16 – 75 metų amžiaus pacientų duomenys, reikšmingos amžiaus įtakos entekaviro farmakokinetikai neparodė.

Rasė

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

Vaikų populiacija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė
Titano dioksidas (E171)
Hipromeliozė
Makrogolis 400
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumai

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA / aliuminio / PVC-aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse po 30 plėvele dengtų tablečių.

OPA / aliuminio / PVC-aliuminio perforuota dalomoji lizdinė plokštelė po 30 x 1 arba 90 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Buteliuke yra 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/004
EU/1/17/1227/005
EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/009
EU/1/17/1227/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. birželio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Airija

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vokietija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 0,5 mg entekaviro

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/005

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

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

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 0,5 mg entekaviro

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 0,5 mg entekaviro

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 1 mg entekaviro

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 1 mg entekaviro

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės
entecavirum

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

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 1 mg entekaviro

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

entekaviras (*entecavirum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Entecavir Mylan ir kam jis vartojamas

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

Entecavir Mylan tabletės taip pat vartojamos vaikų ir paauglių nuo 2 iki < 18 metų hepatito B viruso (HBV) lėtinei (ilgalaikiai) infekcijai gydyti. Entecavir Mylan galima vartoti tiems vaikams, kurių kepenys pažeistos, bet funkcionuoja normaliai (t.y. sergantiems kompensuota kepenų liga).

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Entecavir Mylan

Entecavir Mylan negalima vartoti:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Entecavir Mylan.

- **Jeigu Jūs kada nors sirgote inkstų liga**, apie tai pasakykite gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad entekaviras (Entecavir Mylan veiklioji medžiaga) šalinamas iš organizmo per inkstus (dėl to gali tekti koreguoti šio vaisto dozę arba vartojimo dažnį).
- **Entecavir Mylan vartojimo negalima nutraukti nepsitarus su gydytoju**, kadangi gali pasunkėti hepatitas. Baigus vartoti Entecavir Mylan, gydytojas dar kelis mėnesius toliau Jus stebės ir tirs Jūsų kraują.

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

Vaikams ir paaugliams

Entecavir Mylan negalima vartoti vaikams, kurie yra jaunesni kaip 2 metų amžiaus arba sveria mažiau kaip 10 kg.

Kiti vaistai ir Entecavir Mylan

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

Entecavir Mylan vartojimas su maistu ir gėrimais

Dauguma atvejų Entecavir Mylan galima vartoti valgant arba kitu laiku. Vis dėlto jei anksčiau vartojote vaistą, kurio veiklioji medžiaga yra lamivudinas, atsižvelkite į toliau pateikiamus nurodymus. Jeigu gydymas lamivudinu buvo neveiksmingas, todėl vietoje jo pradėjote vartoti Entecavir Mylan, tai Entecavir Mylan gerkite 1 kartą per parą, kai skrandis tuščias. Jeigu kepenų liga yra labai progresavusi, gydytojas taip pat nurodys gerti Entecavir Mylan, kai skrandis tuščias. Tai reiškia, kad šį vaistą reikia gerti praėjus bent 2 val. po paskutinio valgio ir likus bent 2 val. iki kito valgio.

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

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Entecavir Mylan sudėtyje yra laktozės

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

3. Kaip vartoti Entecavir Mylan

Ne visiems pacientams reikia vartoti vienodą Entecavir Mylan dozę.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Suaugusiems pacientams rekomenduojama dozė yra išgerti 0,5 mg arba 1 mg kartą per dieną.

Jūsų dozė priklausys nuo to:

- Ar anksčiau vartojote vaistus nuo HBV infekcijos ir, jei taip, tai kokius.
- Ar sveiki Jūsų inkstai. Gydytojas gali skirti mažesnę dozę arba nurodyti gerti šį vaistą rečiau kaip kartą per parą.
- Kokia Jūsų kepenų būklė.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 metų ir jaunesniems kaip 18 metų) reikiamą dozę parinks Jūsų vaiko gydytojas, atsižvelgdamas į vaiko kūno svorį. Vaikai, sveriantys bent 32,6 kg, gali vartoti 0,5 mg tabletę arba gali būti tiekiamas entekaviro geriamasis tirpalas. Pacientams, sveriantiems nuo 10 kg iki 32,5 kg, rekomenduojamas geriamasis tirpalas. Visas dozes reikia gerti kartą per parą. Entekaviro dozavimo rekomendacijų vaikams, kurių amžius iki 2 metų arba svoris mažesnis kaip 10 kg, nėra.

Vaikams ir paaugliams (nuo 2 metų ir jaunesniems kaip 18 metų) tiekiamos Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės arba gali būti tiekiamas geriamasis tirpalas. Jūsų vaiko gydytojas pagal Jūsų vaiko kūno svorį nustatys reikiamą dozę.

Kokia dozė tinka, nurodys gydytojas.

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Entecavir Mylan dozę?

Reikia iš karto kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Entecavir Mylan

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

Entecavir Mylan vartojimo negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Pacientams, vartojantiems entekaviro, pastebėti tokie šalutiniai poveikiai:

Suaugusiesiems

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

Vaikams ir paaugliams

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

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Entecavir Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Entecavir Mylan sudėtis

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Veiklioji medžiaga yra entekaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 0,5 mg entekaviro.

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

Veiklioji medžiaga yra entekaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra entekaviro monohidrato, atitinkančio 1 mg entekaviro.

Pagalbinės medžiagos:

Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, krosprovidonas, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių, „Entecavir Mylan sudėtyje yra laktozės“), magnio stearatas

Tabletės plėvelė: titano dioksidas (E171), hipromeliozė, makrogolis 400, polisorbatai 80.

Entecavir Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Entecavir Mylan 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, nuožulniais kraštais, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, vienoje jos pusėje įspausta „M“, kitoje – „EA“.

Entecavir Mylan 1 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, apvali, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė, vienoje jos pusėje įspausta „M“, kitoje – „EB“.

Entecavir Mylan plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 30 tablečių, perforuotomis lizdinėmis plokštelėmis po 30 x 1 arba 90 x 1 tablečių ir buteliukuose po 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojas

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Airija

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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