

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 0,5 mg entekaviirile.

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 1 mg entekaviirile.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

0,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 26 mg soja polüsahhariide.

1 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 52 mg soja polüsahhariide.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge või kahvatuvalge, kolmnurkse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimeprükk „J” ja teisel küljel „110”.

Mõõtmed: pikkus 8,70 mm ± 0,20 mm, laius 8,40 mm ± 0,20 mm ja paksus 3,40 mm ± 0,30 mm.

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, kolmnurkse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimeprükk „J” ja teisel küljel „111”.

Mõõtmed: pikkus 11,00 mm ± 0,20 mm, laius 10,60 mm ± 0,20 mm ja paksus 4,20 mm ± 0,30 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Entecavir Accord on näidustatud kroonilise B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsiooni raviks (vt lõik 5.1) täiskasvanutel, kellel on:

- kompenseeritud maksahaigus ning on kinnitatud viiruse aktiivne replitseerumine, seerumialaniin aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse püsiv suurenemine ning aktiivne põletik ja/või fibroos histoloogilisel uuringul.
- dekompenseeritud maksahaigus (vt lõik 4.4).

Nii kompenseeritud kui ka dekompenseeritud maksahaiguse korral põhineb näidustus nukleosiidravi mitta-aanud HBeAg-positiivsetel ja HBeAg-negatiivsetel patsientidel läbi viidud uuringute tulemustel. Lamivudiinravile refraktoorse HBV-infektsiooniga patsientide kohta vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1.

Entecavir Accord on näidustatud ka kroonilise HBV-infektsiooni raviks varem nukleosiidravi mittesaanud kompenseeritud maksahaigusega 2- kuni alla 18-aastastel lastel, kellel on tõendeid aktiivsest viiruse replikatsioonist ja püsivalt suurenenud ALAT aktiivsus või histoloogiliselt viited mõõdukale või raskele põletikule ja/või fibroosile. Lapsel ravi alustamise otsuse kohta vaata lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama arst, kes on kogenud kroonilise B-hepatiidi viirusinfektsiooni ravis.

Entecavir Accord on saadaval ainult 0,5 mg ja 1 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Patsientidele, kes ei suuda tablette alla neelata või kellele soovitatakse annust vähendada, on saadaval teisi entekaviiri sisaldavaid preparaate sobivama ravimvormina.

Annustamine

Kompenseeritud maksahaigus

Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid: soovitatav annus täiskasvanutele on 0,5 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Lamivudiinravile refraktoorsed patsiendid (nt lamivudiinravi ajal esinev vireemia või lamivudiinile iseloomulike resistentsust määravate mutatsioonide olemasolul [LVDr]) (vt lõigud 4.4, 5.1): soovitatav annus täiskasvanutele on 1 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb võtta tühja kõhuga (vähemalt 2 tundi enne ja vähemalt 2 tundi pärast söömist) (vt lõik 5.2). LVDr mutatsioonide olemasolul tuleks kaaluda entekaviiri kasutamist kombinatsioonis koos teise viirusevastase ainega (millel puudub ristuv resistentsus lamivudiini või entekaviiriga) entekaviiri monoterapia eelistamise asemel (vt lõik 4.4).

Dekompenseeritud maksahaigus

Dekompenseeritud maksahaigusega täiskasvanud patsientidele on soovitatav annus 1 mg üks kord päevas, mis tuleb võtta tühja kõhuga (rohkem kui 2 tundi enne sööki ja rohkem kui 2 tundi peale sööki) (vt lõik 5.2). Lamivudiinravile refraktoorsed B-hepatiidi patsiendid, vt lõigud 4.4 ja 5.1.

Ravi kestvus

Optimaalne ravi kestus on määratlemata. Ravi lõpetamisel tuleks kaaluda järgmisi asjaolusid:

- HBeAg-positiivsetel täiskasvanud patsientidel tuleb ravi jätkata vähemalt 12 kuud pärast HBe serokonversioonini saavutamist (HBeAg ja HBV DNA mittemääratavus koos anti-HBe määratavusega kahes järjestikuses seerumi analüüsis, mille ajaline vahe peaks olema vähemalt 3...6 kuud) või HBs serokonversioonini või kuni ilmneb, et ravim ei ole enam efektiivne (vt lõik 4.4).
- HBeAg-negatiivsetel täiskasvanud patsientidel tuleb ravi jätkata vähemalt HBs serokonversioonini või kuni ilmneb, et ravi ei ole enam efektiivne. Üle 2 aasta kestva pikaajalise ravi korral on regulaarselt vajalik hinnata, kas valitud ravi on jätkuvalt konkreetsele patsiendile sobiv.

Dekompenseeritud maksahaigusega või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi katkestada.

Lapsed

Lastele sobiva annuse manustamiseks on Entecavir Accord'i 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja alla 0,5 mg annuse manustamiseks on suukaudne lahus.

Otsus laste ravi kohta peaks lähtuma iga patsiendi vajadustest ja arvestama laste ravi puudutavaid kaasaegseid ravijuhendeid, sh ravieelsete histoloogiliste andmete väärtust. Pideva raviga saavutatavast

pikaajalisest viiruse supressioonist saadud kasu tuleks kaaluda võrreldes pikaajalise ravi riskidega sh resistentse B-hepatiidi viiruse teke.

Enne ravi alustamist HBeAg-positiivsest B- hepatiidist tingitud kompenseeritud maksahaigusega lastel peaks seerumi ALT olema püsivalt tõusnud vähemalt 6 kuud ja HBeAg-negatiivse haigusega patsientidel vähemalt 12 kuud.

Lastele kehakaaluga vähemalt 32,6 kg tuleks manustada ööpäevas üks 0,5 mg tablett kas koos toiduga või ilma. Lastel kehakaaluga alla 32,6 kg võib olla saadaval suukaudne lahus.

Entekaviiri kohta ei ole soovitusi alla 2-aastastele lastele või kehakaaluga alla 10 kg.

Ravi kestvus lastel

Ravi optimaalne kestvus ei ole teada. Vastavalt praegustele praktikas kasutatavatele laste ravijuhenditele tuleb ravi lõpetamist kaaluda järgnevalt:

- HBeAg-positiivsetel lastel tuleks ravimit manustada vähemalt 12 kuud pärast HBV DNA mitterääratavaks muutumist ja HBeAg serokonversiooni (HBeAg kadumine ja anti-HBe leidumine kahes järjestikuses seerumi proovis vähemalt 3...6-kuulise vahega) või kuni HBs serokonversioonini või kuni toime kadumiseni. Pärast ravi katkestamist tuleks jälgida regulaarselt seerumi ALT ja HBV DNA tasemeid (vt lõik 4.4).
- HBeAg-negatiivsetel lastel tuleks ravimit manustada kuni HBs serokonversiooni tekkeni või kui on tõendeid toime kadumisest.

Neeru- või maksakahjustusega lastel ei ole farmakokineetikat uuritud.

Eakad: annuse määramisel ei ole patsiendi vanust vaja arvestada. Annuse määramisel tuleb arvesse võtta patsiendi neerufunktsiooni (vt annustamine neerufunktsiooni häire korral ja lõik 5.2).

Sugu ja rass: sugu ja rassi ei ole vaja ravimi annuse määramisel vaja arvesse võtta.

Neerufunktsiooni häire: kreatiniini kliirensi vähenedes väheneb ka entekaviiri kliirens (vt lõik 5.2). Patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi või pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (*continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*) saavatel patsientidel tuleb annuseid kohandada. Soovitatav on vähendada annust kasutades entekaviiri suukaudset lahust nagu esitatud järgnevas tabelis. Alternatiivina, kui suukaudne lahus ei ole kättesaadav võib annuse kohandamiseks suurendada ka annustamisintervalli nagu näidatud samas tabelis. Esitatud annustamissoovitus põhineb piiratud kliiniliste andmete ekstrapoleerimisel ning selle ohutust ega kliinilist efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida viroloogilist raviefekti.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Entecavir Accord'i annus*	
	Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid	Lamivudiinravile refraktoorsed või dekompanseeritud maksahaigusega
≥ 50	0,5 mg üks kord ööpäevas	1 mg üks kord ööpäevas
30...49	0,25 mg üks kord ööpäevas* või 0,5 mg iga 48 tunni möödudes	0,5 mg üks kord ööpäevas
10...29	0,15 mg üks kord ööpäevas* või 0,5 mg iga 72 tunni möödudes	0,3 mg üks kord ööpäevas* või 0,5 mg iga 48 tunni möödudes
< 10 hemodialüüs või pidev ambulatoorne peritoneaaldialüüs **	0,05 mg üks kord ööpäevas* või 0,5 mg 5...7 päevase intervalliga	0,1 mg üks kord ööpäevas* või 0,5 mg iga 72 tunni möödudes

* entekaviiri annuste < 0,5 mg korral on soovitatav kasutada suukaudset lahust.

** hemodialüüsi päevadel manustada entekaviiri pärast hemodialüüsi.

Maksafunktsiooni häire: maksafunktsiooni häire korral ei ole annust vaja muuta.

Manustamisviis

Entecavir Accord on suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsiooni häire: neerufunktsiooni häirega patsientidel on vajalik annuse kohaldamine (vt lõik 4.2). Esitatud annustamissoovitus põhineb piiratud kliiniliste andmete ekstrapoleerimisel ning selle ohutust ega kliinilist efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida viroloogilist raviefekti.

Hepatiidi ägenemine: kroonilise B-hepatiidi korral on spontaansed ägenemised, mida iseloomustab mööduv seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine suhteliselt sagedased. Viirusvastase ravi alguses võib mõnel patsiendil ALAT aktiivsus suureneda samas, kui HBV DNA hulk väheneb (vt lõik 4.8). Entekaviiriga ravitud patsientidel esines ägenemisi keskmiselt 4...5 nädala möödumisel ravi algusest. Kompenseeritud maksahaigusega patsientidel ei kaasne tavaliselt seerumi ALAT suurenemisega seerumi bilirubiini sisalduse suurenemist ega maksafunktsiooni dekompanseerumist. Kaugelearenenud maksahaigusega või tsirroosiga patsientidel võib olla suurem risk hepatiidi ägenemise järgseks maksafunktsiooni dekompanseerumiseks ja seetõttu tuleb neid patsiente ravi ajal tähelepanelikult jälgida.

Patsientidel, kes on B-hepatiidi ravi katkestanud, on täheldatud ka ägedalt kulgevat hepatiidi ägenemist (vt lõik 4.2). Ravijärgse hepatiidi ägenemise korral, mis enamasti on iselimeeruv, esineb tavaliselt HBV DNA hulga suurenemine. Siiski on esinenud ka raskeid ägenemisi, sealhulgas letaalse lõppega.

Entekaviiri raviks saanud patsientidel, kes eelnevalt ei olnud nukleosiide kasutanud, esines ravijärgset ägenemist keskmiselt 23...24 nädala möödumisel ravi lõpetamisest. Enamus ravijärgseid ägenemisi leidis aset HBeAg-negatiivsetel patsientidel (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni tuleb vähemalt 6 kuu

jooksul pärast B-hepatiidi ravi lõpetamist korduvalt nii kliiniliselt kui laboratoorsete meetoditega kontrollida. Vajadusel võib B-hepatiidi vastast ravi uuesti alustada.

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid: maksaga seotud tõsiste kõrvaltoimete sagedasemat esinemist (sõltumata põhjuslikust seosest) on täheldatud dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel, eriti Child-Turcotte-Pugh (CTP) klass C haigusega, võrrelduna määraga kompenseeritud maksafunktsiooniga patsientidel. Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel on suurem risk laktatsidoosi ja spetsiifiliste neerukõrvaltoimete tekkeks nagu nt hepatorenaalne sündroom. Seetõttu tuleb sellel patsientide populatsioonil jälgida hoolikalt kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Laktatsidoos ja raske hepatomegalia steatoosiga: nukleosiidi analoogide kasutamisel on täheldatud tavaliselt rasket hepatomegaliaat ja maksa rasvumisega seotud laktatsidoosi (hüpokseemia puudumisel), mis võib lõppeda surmaga. Kuna ka entekaviir on nukleosiidi analoog, ei saa seda riski välistada. Ravi nukleosiidi analoogidega tuleb katkestada kui aminotransferaaside aktiivsus suureneb kiiresti, esineb progresseeruv hepatomegalia või ebaselge etioloogiaga metaboolne atsidoos/laktatsidoos. Tavaliselt healoomuliseks peetud sedehyäired nagu iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu võivad viidata laktatsidoosi kujunemisele. Rasked, mõnikord surmaga lõppenud haigusjuhud, on olnud seotud pankreatiidi, maksapuudulikkuse/maksa rasvumisega, neerupuudulikkuse ja seerumi suurenenud laktaadi sisaldusega. Nukleosiidi analoogide määramisel patsientidele (iseäranis ülekaalulised naised), kellel esineb hepatomegalia, hepatiit või mõni teine teadaolev maksahaiguse riskifaktor, tuleb olla ettevaatlik. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Tegemaks vahet, kas aminotransferaaside aktiivsuse tõus tuleneb ravivastusest või on aktiivsuse tõus seostatav laktatsidoosiga, peavad arstid veenduma, kas ALAT taseme muutus on seostatav teiste B-hepatiidi laboratoorsete näitajate paranemisega või mitte.

Resistentsus ja ettevaatusabinõud lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel: lamivudiinresistentsust kodeerivad HBV polümeraasi mutatsioonid võivad viia järgnevate teisete asendusteni, sealhulgas ka sellisteni, mida seostatakse resistentsusega entekaviirile (ETVr). Väikesel osal lamivudiinresistentsetest patsientidest esines enne ravi alustamist ETVr põhjustav asendus rtT184, rtS202 või rtM250. Lamivudiinravile refraktoorsest HBV patsientidel on suurem risk ka edasiseks entekaviiri resistentsuse tekkeks kui ilma lamivudiinresistentsuseta patsientidel. Kumulatiivne tõenäosus entekaviiri genotüübilise resistentsuse tekkeks pärast 1, 2, 3, 4 ja 5 aastast ravi oli lamivudiinravile refraktoorsest patsientide uuringutes vastavalt 6%, 15%, 36%, 47% ja 51%. Lamivudiinravile refraktoorses populatsioonis tuleb viroloogilist ravivastust pidevalt jälgida ning teostada asjakohaseid resistentsusuuringuid. Patsientidel, kellel pärast 24-nädalast ravi entekaviiriga on viroloogiline ravivastus optimaalsest madalam, tuleb kaaluda ravi muutmist (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Ravi alustamisel dokumenteeritud lamivudiinresistentsusega HBV patsiendil tuleks eelistada entekaviiri monoterapia asemel entekaviiri ja teise viirusevastase aine (millel puudub ristuv resistentsus lamivudiini või entekaviiriga) kombinatsiooni kasutamist.

Varasemat lamivudiinresistentsust HBV on seostatud entekaviiri hilisema resistentsuse riski suurenemisega sõltumata maksahaiguse raskusest: dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel võib viroloogiline läbimurre olla seostunud maksahaiguse tõsiste kliiniliste komplikatsioonidega. Seetõttu tuleks dekompanseeritud maksahaigusega ja samaaegselt lamivudiinresistentsust HBV patsientidel eelistada entekaviiri monoterapiale entekaviiri kasutamist koos teise viirusevastase ravimiga (millel ei ole ristuvat resistentsust lamivudiini või entekaviiriga).

Lapsed

Madalam viroloogilise ravivastuse sagedus (HBV DNA < 50 RÜ/ml) oli lastel, kellel HBV DNA algväärtus oli $\geq 8,0 \log_{10}$ RÜ/ml (vt lõik 5.1). Entekaviiri tuleks sellistel patsientidel kasutada vaid juhul, kui loodetak kasu ügustab potentsiaalset riski lapsele (näit resistentsus). Et mõned lapsed võivad vajada kroonilise aktiivse B-hepatiidi pikaajalist või isegi eluaegset ravi, tuleks kaaluda entekaviiri kasutuse mõju valikuvõimalustele tulevikus.

Makasatransplantaadi retsiptendid: tsüklosporiini ja takroliimust kasutavatel maksatransplantaadiga patsientidel tuleb enne entekaviiriga ravi alustamist ja ravi käigus hoolikalt hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 5.2).

Samaaegne C- või D-hepatiidi infektsioon: puuduvad andmed entekaviiri efektiivsuse kohta C- või D-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV)/HBV koinfektsiooniga patsiendid, kes ei saa samaaegselt antiretroviirusravi: entekaviiri ei ole uuritud HIV/HBV koinfektsiooniga patsientidel, kes ei saanud samal ajal tõhusat HIV vastast ravi. Entekaviiri kasutamisel kroonilise B-hepatiidi infektsiooni raviks HIV infektsiooniga patsientidel, kes ei saanud kõrge aktiivsusega antiretroviirus ravi (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), on täheldatud resistentse HIV kujunemist (vt lõik 5.1). Seetõttu ei tohi entekaviiri kasutada HIV/HBV koinfektsiooniga patsientidel, kes ei saa HAART ravi. Entekaviiri kasutamist HIV infektsiooni raviks ei ole uuritud ning see ei ole selleks soovitatav.

Samaaegselt antiretroviirusravi saavad HIV/HBV koinfektsiooniga patsiendid: entekaviiri on uuritud 68-l HIV/HBV koinfektsiooniga täiskasvanul, kes said lamivudiini sisaldavat HAART ravi (vt lõik 5.1). Puuduvad andmed entekaviiri efektiivsuse kohta HBeAg-negatiivsetel HIV patsientidel. Madala CD4 rakkude arvuga (< 200 raku/mm³) HIV koinfektsiooniga patsientide kohta on andmeid piiratud.

Üldine: patsiente tuleb teavitada, et entekaviiril ei ole tõestatud HBV ülekande riski vähendavat toimet ning seetõttu tuleb jätkuvalt rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid.

Abiained

Soja polüsahhariidid: see ravimpreparaat sisaldab soja polüsahhariide. Kui olete soja suhtes allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

Natrium: Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna entekaviir elimineeritakse organismist neerude kaudu (vt lõik 5.2), siis entekaviiri koosmanustamine ravimitega, mis halvendavad neerufunktsiooni või konkureerivad aktiivse tubulaarse sekretsiooni osas, võib suurendada mõlema ravimi seerumi kontsentratsiooni. Peale lamivudiini, adefoviirdipivoksiili ja tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ei ole entekaviiri ja teiste renaalselt erituvate või neerufunktsiooni mõjustavate ravimite koosmanustamist uuritud. Selliste ravimpreparaatide ja entekaviiri koosmanustamisel tuleb patsiente võimalike kõrvaltoimete suhtes tähelepanelikult jälgida.

Entekaviiri ja lamivudiini, adefoviiri või tenofoviiri vahel ei ole täheldatud mingisuguseid farmakokineetilisi koostoimeid.

Entekaviir ei ole tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide substraat, indutseerija ega inhibiitor (vt lõik 5.2). Seega koostoimed CYP450 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega on entekaviiri kasutamisel ebatõenäolised.

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised: kuna võimalik risk arenevale lootele ei ole teada, peavad rasestuda võivad naised kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus: entekaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Entecavir Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik. Ei ole teada, kuivõrd efektiivselt väldib entekaviir HBV ülekannet emalt vastsündinule. Seetõttu tuleb neonataalperioodis HBV nakatumise vältimiseks rakendada sobivaid meetmeid.

Imetamine: ei ole teada, kas entekaviir eritub inimese rinnapiimaga. Loomadel teostatud toksikoloogilised uuringud on näidanud, et entekaviir eritub emapiimaga (üksikasjad vt lõik 5.3). Välistada ei saa võimalikku ohtu imikule. Entecavir Accord'i kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus: loomkatsetes ei ilmnenud entekaviiri manustamisel kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Pearinglus, väsimus ja unisus on sagedad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada võimet juhtida autot ja kasutada masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes osalenud kompenseeritud maksafunktsiooniga patsientidel oli kõige sagedasemateks mistahes raskusastmega kõrvaltoimeteks, mille seos entekaviiri kasutamisega oli vähemalt võimalik, olid peavalu (9%), väsimus (6%), peeringlus (4%) ja iiveldus (3%). Kirjeldatud on ka hepatiidi ägenemist ravi ajal entekaviiriga või pärast selle lõpetamist (vt lõik 4.4 ja c. *Validud kõrvaltoimete kirjeldus*).

b. Kõrvaltoimete tabelloetelu

Kõrvaltoimete esinemise hindamine põhineb turustamisjärgsest järelvalvest saadud kogemusel ja neljal kliinilisel ravimuuringul, milles osales 1720 kroonilise B-hepatiidi patsienti, kes said topeptimekatse tingimustes raviks kuni 107 nädala vältel kas entekaviiri (n = 862) või lamivudiini (n = 858) (vt lõik 5.1). Entekaviiri 0,5 mg/p (679 nukleosiidnaivset HBeAg positiivset või negatiivset patsienti, ravikestuse mediaankestmine 53 nädalat), entekaviiri 1 mg/p (183 lamivudiinravile refraktoorse patsienti, ravikestuse mediaankestmine 69 nädalat) ja lamivudiini ohutusprofiilid, sealhulgas laboratoorsete näitajate kõrvalekalde osas, olid nendes uuringutes võrreldavad.

Kõrvaltoimed, mis olid vähemalt võimalikult seotud entekaviiri kasutamisega on reastatud organsüsteemi järgi. Esinemissagedus on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired:

harv : anafülatoidne reaktsioon

Psühhiaatrilised häired:

sage : unetus

Närvisüsteemi häired:

sage : peavalu, peeringlus, unisus

Seedetrakti häired:

sage : oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia

Maksa ja sapiteede häired:

sage : transaminaaside aktiivsuse tõus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

aeg-ajalt : nahalööve, alopeetsia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

sage : väsimus

Teatatud on laktatsidoosi juhtumitest, mis on sageli olnud seoses maksafunktsiooni dekompensatsiooniga, teiste tõsiste tervisehäirete või ravimite kasutamisega (vt lõik 4.4).

Üle 48 nädala kestev ravi: mediaanselt 96 nädalat väldanud ravi entekaviiriga ei toonud esile ühtki uut ohusignaali.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvalekalded laboratoorsetes näitajates: kliinilistes uuringutes nukleosiidnaihvete patsientidega esines 5%-l patsientidest > 3-kordne ALAT suurenemine üle algtaseme koos üldbilirubiini taseme tõusuga > 2-korda üle normi ülemise piiri (ULN) ja > 2-korda üle algtaseme. Albumiini sisaldust < 2,5 g/dl täheldati < 1%-l patsientidest, amülaasi aktiivsuse tõusu > 3 korra algtaseme 2%-l patsientidest, lipaasi aktiivsuse tõusu > 3 korra algtaseme 11%-l patsientidest ja trombotsüütide arv < 50 000/mm³ esines < 1%-l patsientidest.

Kliinilistes uuringutes lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel esines 4%-l patsientidest ALAT aktiivsuse tõus > 3 korra algtasemega võrreldes ning < 1%-l patsientidest esines > 2-kordne ALAT aktiivsuse tõus algtasemega võrreldes koos > 2-kordse üldbilirubiini sisalduse tõusuga üle normväärtuse ülemise piiri ja > 2-korda üle algtaseme. 2%-l patsientidest esines amülaasi > 3-kordne tõus algtasemega võrreldes, 18%-l esines lipaasi > 3-kordne taseme tõus algtasemega võrreldes ja < 1%-l patsientidest oli trombotsüütide arv < 50 000/mm³.

Ägenemised ravi ajal: uuringutes eelnevalt nukleosiide mittesaanud patsientidel esines ALAT aktiivsuse > 10-kordne tõus üle normväärtuse ülemise piiri ja > 2-kordne tõus algtasemega võrreldes 2%-l entekaviiriga ja 4%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest. Uuringutes lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel esines ALAT aktiivsuse > 10-kordne tõus üle normväärtuse ülemise piiri ja > 2-kordne tõus algtasemega võrreldes 2%-l entekaviiriga ja 11%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest. Entekaviiriga ravitud patsientidel esines ravialgne ALAT aktiivsuse tõus mediaanselt 4...5 nädala möödumisel ravi algusest, mis enamasti lahenes ravi jätkamisel ning millest enamus oli seotud viiruse hulga eelneva või samaaegse vähenemisega $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$. Ravi ajal on soovitatav regulaarselt maksafunktsiooni jälgida.

Ägenemised pärast ravi lõpetamist: B-hepatiidi viirusvastase ravi, sealhulgas entekaviiri kasutamise katkestamise järgselt on täheldatud akuutselt kulgevaid hepatiidi ägenemisi (vt lõik 4.4). Uuringutes nukleosiide eelnevalt mitte kasutanud patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõus (> 10-kordne tõus üle normväärtuse ülemise piiri ja > 2-kordne tõus võrreldes referentsväärtusega [vähim ravieelne või viimasele manustamisele järgneva mõõtmise tulemus]) 6%-l entekaviiriga ja 10%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest. Entekaviiriga ravitud eelnevalt nukleosiide mittesaanud patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõus keskmiselt 23...24 nädala möödumisel ja neist patsientidest 86% (24/28) olid HBeAg- negatiivsed. Uuringutes lamivudiinravile refraktoorsest patsientidega, milles jälgiti ravijärgselt vaid piiratud arvul patsiente esines ravi lõpetamise järgselt ALAT aktiivsuse tõus 11%-l entekaviiri ja ei ühelgi lamivudiini saanud patsiendil.

Kliinilistes uuringutes katkestati entekaviiri kasutamine, kui patsiendil saavutati eelnevalt kindlaks määratud ravivastus. Kui ravi katkestatakse, sõltumata ravivastusest, võib ravijärgne ALAT aktiivsuse tõus esineda sagedamini.

d. Lapsed

Entekaviiri ohutus 2- kuni alla 18-aastastel lastel põhineb kahel uuringul, mida tehakse kroonilise HBV-infektsiooniga patsientidel; ühel II faasi farmakokineetika uuringul (uuring 028) ja ühel III faasi uuringul (uuring 189). Nendest uuringutest on saadud andmeid 195 entekaviiriga ravitud HBeAg positiivse nukleosiide varem mittesaanud patsiendi kohta, kellel ravi kestvuse mediaan oli 99 nädalat. Entekaviiriga ravitud lastel ilmnunud kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati entekaviiri

kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt „a. Ohutusandmete kokkuvõte“ ja lõik 5.1), välja arvatud laste puhul:
väga sagedad kõrvaltoimed: neutropeenia.

e. Patsientide erirühmad

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid: entekaviiri ohutusprofiili dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel hinnati randomiseeritud avatud võrdlevas uuringus, milles patsiendid said raviks kas entekaviiri 1 mg/päevas (n = 102) või adefoviirdipivoksiili 10 mg/päevas (n = 89) (uuring 048). Võrreldes lõigus „b. Kõrvaltoimete tabelloetelu“ toodud kõrvaltoimetega täheldati entekaviiri saanud patsiendil 48 nädala jooksul ühte täiendavat kõrvaltoimet [vesinikkarbonaadi vähenemine veres (2%)]. Kumulatiivne suremuse määr oli uuringus 23% (23/102) ja sellele populatsioonile ootuspäraselt olid surmapõhjused seotud peamiselt maksaga. Hepatotsellulaarse kartsinoomi (*hepatocellular carcinoma*, HCC) kumulatiivne määr uuringus oli 12% (12/102). Tõsised kõrvalnähud olid seotud peamiselt maksaga, uuringus kumulatiivse sagedusega 69%. Kõrge CTP algskooriga patsientidel oli suurem risk kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.4).

Kõrvalekalded laboratoorsetes näitajates: entekaviiriga ravitud dekompanseeritud maksahaigusega patsientidel ei esinenud 48 nädala jooksul mitte kellegil ALAT suurenemist > 10 korda ULN ja > 2 korda algväärtusest ning 1% patsientidest esines ALAT suurenemine algväärtusest > 2 korda koos üldbilirubiiniga > 2 korda ULN ja > 2 korda algväärtusest. Albumiini tase < 2,5 g/dl esines 30% patsientidest, lipaasi tase > 3 korda algväärtusest 10% ja trombotsüüte < 50 000/mm³ 20% patsientidest.

HIV koinfektsiooniga patsiendid: entekaviiri ohutusprofiil piiratud arvul HIV/HBV koinfektsiooniga patsientidel, kes kasutasid lamivudiini sisaldavat kõrge aktiivsusega antiretroviirus ravi (HAART) oli sarnane HBV monoinfektsiooniga patsientidega (vt lõik 4.4).

Sugu/vanus: entekaviiri ohutusprofiil ei sõltunud patsiendi soost (ligikaudu 25% uuringus osalenutest olid naised) ega vanusest (ligikaudu 5% patsientidest olid > 65-aastased).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemus entekaviiri üleannustamisest patsientidel on väheste teadete tõttu piiratud. Tervetel katsealustel, kellele manustati kuni 20 mg/ööpäevas kuni 14 päeva jooksul ja ühekordseid annuseid kuni 40 mg ei esinenud ootamatuid kõrvaltoimeid. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse ilmingute suhtes ja vajadusel tagada standardne toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF10.

Toimemehhanism: entekaviir on HBV polümeraasi vastase toimega guanosiini nukleosiidanaloog, mis fosforüleeritakse efektiivselt aktiivseks trifosfaadiks (TF), mille rakusisene poolväärtusaeg on 15 tundi. Entekaviirtrifosfaat, konkureerides loodusliku substraadi, deoksüguanosiinrifosfaadiga, inhibeerib viirusliku polümeraasi 3 funktsiooni: (1) HBV polümeraasi aktiveerimine (*priming*), (2) pregenoomselt informatsiooni-RNA-lt (mRNA) DNA negatiivahela pöördtranskribeerimine ja (3) HBV DNA positiivahela süntees. Entekaviirtrifosfaadi K_i HBV DNA polümeraasi suhtes on 0,0012 µmol/l.

Entekaviirtrifosfaat on nõrk rakuliste DNA polümeraaside α , β ja δ inhibiitor K_i väärtusega 18...40 $\mu\text{mol/l}$. Lisaks on leitud, et kõrges kontsentratsioonis entekaviir ei avaldanud mittesoovitavaid toimeid HepG2 rakkude polümeraas γ -le ega mitokondriaalse DNA sünteesile ($K_i > 160 \mu\text{mol/l}$).

Viirusvastane toime: inimese HepG2 rakukultuuris, mis oli nakatatud HBV loodusliku tüvega, inhibeeris entekaviiri 0,004 $\mu\text{mol/l}$ kontsentratsiooni juures HBV DNA sünteesi (50% vähenemine, EC_{50}). Entekaviiri keskmine EC_{50} väärtus LVD_r HBV (rtL180 ja rtM204V) infektsiooni korral oli 0,026 $\mu\text{mol/l}$ (vahemikus 0,010-0,059 $\mu\text{mol/l}$). Rekombinantsed viirused, mis kandsid adefoviiri suhtes resistentsust määravaid asendusi rtN236T või rtA181V, jäid entekaviiri suhtes täiesti tundlikeks.

Entekaviiri inhibitoorse aktiivsuse analüüsil laboratoorsete ja kliiniliste HIV-I isolaatide suhtes olid EC_{50} väärtused erinevate rakkude ja uuringutingimuste kasutamisel vahemikus 0,026 kuni $> 10 \mu\text{mol/l}$; madalamaid EC_{50} väärtusi täheldati siis, kui uuringus kasutati viiruse väiksemaid tasemeid. Rakukultuuris mikromolaarse kontsentratsiooni juures selekteerus entekaviiri toimel M184I asendusega variant, mis kinnitas entekaviiri kõrge kontsentratsiooni inhibitoorset survet. M184V asendusega HIV viiruse tüved olid entekaviiri suhtes madalama tundlikkusega (vt lõik 4.4).

HBV vastaste ravimite kombineerimisel rakukultuuris ei avaldanud ei abakaviir, didanosiin, lamivudiin, stavudiin, tenofoviir ega sidovudiin antagonistlikku toimet entekaviiri HBV vastase toime suhtes ja seda väga erinevate kontsentratsioonide juures. HIV viirusvastase ravi uuringud rakukultuuris on näidanud, et entekaviir mikromolaarses kontsentratsioonis ei mõjuta antagonistlikult ühtegi kuuest HIV vastase toimega nukleosiidsest pöördtranskriptaasi inhibiitorist ega emtritsitabiini.

Resistentsus rakukultuuris: võrreldes metsikut tüüpi HBV tüvega on pöördtranskriptaasi aminohappelisi asendusi rtM204V ja rtL180M sisaldavad LVD_r viirustüved entekaviiri suhtes 8 korda vähem tundlikud. Täiendavad ETV_r põhjustavad aminohapete asendused positsioonides rtT184, rtS202 või rtM250 vähendavad rakukultuuris tundlikkust entekaviirile. Isoleeritud kliinilistel tüvedel täheldatud asendused (rtT184A, C, F, G, I, L, M või S; rtS202C, G või I; ja/või rtM250I, L või V) vähendasid täiendavalt tundlikkust entekaviirile 16...741-kordselt võrreldes metsikut tüüpi viirustüvega. Lamivudiinresistentsete tüvede puhul, mis sisaldavad rtL180M pluss rtM204V kombinatsioonis aminohappelise asendusega rtA181C, tekkis fenotüübilise tundlikkuse 16...122-kordne vähenemine entekaviiri suhtes. ETV_r põhjustavad asendused positsioonides rtT184, rtS202 ja rtM250 üksikult evivad vaid mõõdukat mõju entekaviir-tundlikkusele ning neid ei ole täheldatud enam kui 1000 patsiendilt pärinevate proovide sekveneerimisel LVD_r põhjustavate asenduste puudumisel. Resistentsust põhjustab modifitseerunud HBV pöördtranskriptaasiga inhibeeriva seondumise vähenemine ning seejuures on resistentsed HBV replitseerumisvõime rakukultuuris vähenenud.

Kliiniline kogemus: aktiivse kontrolliga kliinilised uuringud 1633 täiskasvanud viiruse replitseerumise tunnustega kroonilise B-hepatiidi infektsiooniga ja kompenseeritud maksahaigusega patsiendil näitasid, et 48 nädalat kestva ravi järel toimus paranemine nii histoloogiliste, viroloogiliste, biokeemiliste kui seroloogiliste näitajate osas. Entekaviiri ohutust ja efektiivsust hinnati ka aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus 191 HBV infektsiooniga dekompenseeritud maksahaigusega patsiendil ja kliinilises uuringus 68 patsiendil HBV ning HIV koinfektsiooniga.

Histoloogiline paranemine defineeriti kompenseeritud maksahaigusega patsientide uuringutes kui Knodell'i nekroos-põletikulise skoori ≥ 2 -punktiline vähenemine, võrreldes algväärtusega, ning seejuures ei tohtinud esineda Knodell'i fibroosiskoori halvenemist. Ravi alustamisel 4-punktilise Knodell'i fibroosiskooriga patsientide (tsirroos) ravivastus oli kõigi efektiivsuse hindamise näitajate osas võrreldav üldeldise ravivastusega (kõigi patsientide maksahaigus oli kompenseeritud). Eelnevalt nukleosiide mittesaanud patsientide puhul seostati suurt Knodell'i nekroos-põletikulist skoori (> 10) ravi alustamisel ulatuslikuma histoloogilise paranemisega. Eelnevalt nukleosiide mittesaanud HBeAg-positiivsetel patsientidel seostatakse viroloogilise ravivastuse kõrgemaid näitajaid (48 nädalal HBV DNA < 400 koopia/ml) algväärtuse ALAT ≥ 2 korda üle normväärtuse ülemise piiri ja HBV DNA $\leq 9,0 \log_{10}$ koopia/ml.

Kogemus nukleosiide eelnevalt mittesaanud kompenseeritud maksahaigusega patsientidel:

Järgnevas tabelis on esitatud 48 nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedate uuringute tulemused, milles uuriti entekaviiri (ETV) ja lamivudiini (LVD) toimet HBeAg-positiivsetel (022) ja HBeAg-negatiivsetel (027) patsientidel.

	Nukleosiide eelnevalt mittesaanud patsiendid			
	HBeAg-positiivsed (uuring 022)		HBeAg-negatiivsed (uuring 027)	
	ETV 0,5 mg üks kord ööpäevas	LVD 100 mg üks kord ööpäevas	ETV 0,5 mg üks kord ööpäevas	LVD 100 mg üks kord ööpäevas
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histoloogiline paranemine ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak'i fibroosiskoori paranemine	39%	35%	36%	38%
Ishak'i fibroosiskoori halvenemine	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Viiruskoopiate arvu vähenemine (log ₁₀ koopiat/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Mitemääratav HBV DNA (< 300 koopiat/ml PCR meetodil) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALAT normaliseerumine (≤ 1 korda üle normi ülapiiri)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serokonversioon	21%	18%		

*p-väärtus vs. lamivudiin < 0,05

^a patsiendid algselt hinnatava histoloogiaga (Knodell'i nekroos-põletikuline skoor ≥ 2)

^b esmane tulemusnäitaja

^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 koopiat/ml)

Kogemus kompenseeritud maksahaigusega lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel:

HBeAg-positiivsete lamivudiinravile refraktoorsest patsientidega (026), kellest 85%-l esines ravi alguses LVD_r mutatsioone, viidi läbi randomiseeritud topeltpime uuring, millesse lülitumise hetkel kasutasid kõik patsiendid lamivudiini ning seejärel randomiseeriti patsiendid kahte gruppi: ühe grupi patsiendid (n = 141) läksid üle ravile entekaviiriga 1 mg üks kord ööpäevas, ilma vahepealse eliminatsiooni- või kattuva perioodita, ja teine grupp patsiente jätkas ravi lamivudiiniga 100 mg üks kord ööpäevas (n = 145). 48-nädalase ravi tulemused on esitatud tabelis.

	Lamivudiinravile refraktoorsed patsiendid	
	HBeAg-positiivsed (uuring 026)	
	ETV 1,0 mg üks kord ööpäevas	LVD 100 mg üks kord ööpäevas
n	124 ^a	116 ^a
Histoloogiline paranemine ^b	55%*	28%
Ishak'i fibroosiskoori paranemine	34%*	16%
Ishak'i fibroosiskoori halvenemine	11%	26%
n	141	145
Viiruskoopiate arvu vähenemine (log ₁₀ koopiat/ml) ^c	-5,11*	-0,48
Mittemääratav HBV DNA (< 300 koopiat/ml PCR meetodil) ^c	19%*	1%
ALAT normaliseerumine (≤ 1 korda üle normi ülapiiri)	61%*	15%
HBeAg serokonversioon	8%	3%

*p-väärtus vs. lamivudiin $< 0,05$

^a patsiendid algselt hinnatava histoloogiaga (Knodell'i nekroos-põletikuline skoor ≥ 2)

^b esmane tulemusnäitaja

^c Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 koopiat/ml)

Tulemused pärast 48 ravinädalat:

Ravi lõpetati eelnevalt defineeritud kriteeriumitele vastava ravivastuse saavutamisel 48 nädala pärast või teisel raviaastal. Vastuse kriteeriumid olid HBV viroloogiline supressioon (HBV DNA $< 0,7$ MEq/ml bDNA meetodil) ja HBeAg kadumine (HBeAg-positiivsetel patsientidel) või ALAT aktiivsus $< 1,25$ korda üle normi ülemise piiri (HBeAg-negatiivsetel patsientidel). Kriteeriumidele vastavaid patsiente jälgiti ravijärgselt lisaks 24 nädalat. Patsiendid, kes vastasid viroloogilistele, aga mitte seroloogilistele või biokeemilistele vastuse kriteeriumitele, jätkasid pimeravi. Patsientidele, kellel viroloogiline vastus puudus pakuti alternatiivset ravi.

Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid:

HBeAg-positiivsed (uuring 022): kuni 96-nädalane ravi entekaviiriga (n = 354) andis tulemuseks järgmised kumulatiivsed ravivastusmäärad: 80%-l vähenes HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga, 87%-l normaliseerus ALAT väärtus, 31%-l HBeAg serokonversioon ja 2%-l HBsAg serokonversioon (5%-l HBsAg kadumine). Lamivudiiniga (n = 355) olid kumulatiivsed ravivastusmäärad järgmised: 39%-l HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga, 79%-l ALAT normaliseerumine, 26%-l HBeAg serokonversioon ja 2%-l HBsAg serokonversioon (3%-l HBsAg kadumine).

Patsientidest, kes jätkasid ravi üle 52 nädala (mediaan 96 nädalat) oli 81%-l 243-st entekaviiriga ravitud ja 39%-l 164-st lamivudiiniga ravitud patsientidest annustamise lõpul PCR-ga määratuna HBV DNA < 300 koopia/ml, ALAT normaliseerus (≤ 1 korda üle normi ülapiiri) 79%-l entekaviiriga ravitud ja 68%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest.

HBeAg-negatiivsed (uuring 027): kuni 96-nädalane ravi entekaviiriga (n = 325) andis tulemuseks järgmised kumulatiivsed ravivastusmäärad: 94%-l vähenes HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga ja 89%-l normaliseerusid ALAT väärtused. Lamivudiiniga ravitud patsientidest (n = 313) oli 77%-l HBV DNA < 300 koopia/ml PCR-ga määratuna ja 84%-l normaliseerusid ALAT väärtused. 26-st entekaviiriga ravitud ja 28-st lamivudiiniga ravitud patsiendist, kes jätkasid ravi üle 52 nädala (keskmiselt 96 nädalat), oli 96%-l entekaviiriga ravitustest ja 64%-l lamivudiiniga ravitustest annustamise lõpul HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga. 27%-l entekaviiriga ja 21%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest annustamise lõpus ALAT normaliseerus (≤ 1 korda üle normi ülapiiri).

Patsientidest, kes vastasid protokollis defineeritud kriteeriumitele, püsis vastus 24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul 75%-l (83/111) entekaviirile allunutest, 73%-l (68/93) lamivudiinile allunutest uuringus 022 ning 46%-l (131/286) entekaviirile allunutest ja 31%-l (79/253) lamivudiinile

allunud patsientidest uuringus 027. Ravijärgse perioodi 48 nädalaks puudus ravivastus märkimisväärsel hulgal HBeAg-negatiivsetest patsientidest.

Maksabiopsia tulemused: nukleosiidravi mittesaanud 57 patsienti põhiuuringust 022 (HBeAg positiivne) ja 027 (HBeAg negatiivne), kes osalesid pikaajases ravimi asendamise uuringus (*rollover study*), uuriti maksa histoloogia kaugtulemuse suhtes. Entekaviiri annus põhiuuringutes oli 0,5 mg päevas (keskmine ekspositsioon 85 nädalat) ning 1 mg päevas ravimi asendamise uuringus (keskmine ekspositsioon 177 nädalat); 51 patsienti ravimi asendamise uuringus said algselt ka lamivudiini (keskmiselt 29 nädalat). Nendest patsientidest 55/57 (96%) esines histoloogiline paranemine vastavalt varasemale määratlusele (vt ülalpool) ja 50/57 (88%) patsiendil oli ≥ 1 -punktiline vähenemine Ishak'i fibroosi skooris. Patsientidest, kellel ravi alguses oli Ishak'i fibroosi skoor ≥ 2 , saavutasid 25/43 (58%) vähenemise ≥ 2 punkti. Kõik ravi alguses kaugelearenenud fibroosi või tsirroosiga (Ishak'i fibroosi skoor 4, 5 või 6) patsiendid (10/10) saavutasid ≥ 1 punktilise vähenemise (keskmine vähenemine ravi algusest oli 1,5 punkti). Selle kaugtulemusega biopsia tegemisel oli kõikidel patsientidel HBV DNA < 300 koopiat/ml ja 49/57 (86%) oli seerumi ALAT ≤ 1 korda üle normväärtuse ülemise piiri. Kõik 57 patsienti olid jäänud HBsAg suhtes positiivseks.

Lamivudiinravile refraktoorsed:

HBeAg-positiivsed (uuring 026): kuni 96-nädalane ravi entekaviiriga ($n = 141$) andis tulemuseks järgmised ravivastuse määrad: 30%-l HBV DNA < 300 koopiat/ml, määratuna PCR-ga ja 85%-l ALAT normaliseerumine ja 17%-l HBeAg serokonversioon.

77-st patsiendist, kes jätkasid entekaviir-ravi üle 52 nädala (mediaan 96 nädalat), oli annustamise lõpus 40%-l HBV DNA < 300 koopiat/ml, määratuna PCR-ga, ja 81%-l normaliseerus ALAT (≤ 1 korda üle normi ülapiiri).

Vanus/sugu:

Entekaviiri efektiivsuse ilmset erinevust seoses soo (kliinilistes uuringutes ligikaudu 25% naised) ja vanusega (ligikaudu 5% patsientidest > 65 aastased) ei esinenud.

Pikaajaline jälgimisuuring

Randomiseeritud avatud IV faasi jälgimisuuring 080 hindamaks entekaviiri (ETV, $n=6216$) või muu pikaajalise HBV nukleosiid (happe) standardravi (mitte-ETV) ($n=6162$) riske kuni 10 aasta vältel kroonilise HBV infektsiooniga patsientidel. Peamised uuringus hinnatud kliinilised tulemusnäitajad olid üldine pahaloolumuliste kasvajat (HCC ja pahaloolumuliste mitte-HCC kasvajat komposiitmäär), HBV-ga seotud maksahaiguse progressiooni, mitte-maksarakulise vähi, maksarakulise (HCC) vähi ja surmade, sealhulgas maksahaigusega seotud surmade määr. ETV, võrreldes mitte-ETV raviga ei seostunud selles uuringus suurenenud riskiga pahaloolumuliste kasvajat tekkeks kui hinnati, kas pahaloolumuliste kasvajat komposiitmäär (ETV $n=331$, mitte-ETV $n=337$; HR=0,93 [0,8...1,1]) või eraldi tulemusnäitajana mitte-maksarakulise vähi määr (ETV $n=95$, mitte-ETV $n=81$; HR=1,1 [0,82...1,5]). Registreeritud HBV-ga seotud maksahaiguse progresseerumise ja maksarakulise vähi juhtude arv oli võrreldav ETV ja mitte-ETV rühmas. Kõige sagedasem registreeritud pahaloolumuline kasvaja mõlemas, nii ETV kui ka mitte-ETV rühmas oli maksarakuline vähk millele järgnesid seedetrakti pahaloolumulised kasvajad.

Erinevad patsientide rühmad

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid: 191 kroonilise HBV-infektsiooniga patsienti uuringus 048, kellel HBeAg oli positiivne või negatiivne ning kelle maksa dekompensatsiooni tunnused CTP skoori järgi olid 7 või üle selle, said entekaviiri 1 mg üks kord päevas või adefoviirdipivoksiili 10 mg üks kord päevas. Patsiendid kas polnud saanud varasemalt HBV-ravi või olid varasemalt ravitud (välja arvatud varasem ravi entekaviiri, adefoviirdipivoksiili või tenofoviirdisoproksiilfumaadiga). Algväärtusena oli patsientidel keskmine CTP skoor 8,59 ja 26% patsientidest olid CTP klass C haigusega. Keskmine *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) skoor oli 16,23. Seerumi keskmine HBV DNA PCR-meetodil oli 7,83 log₁₀ koopiat/ml ja keskmine seerumi ALAT oli 100 U/l; 54% patsientidest olid HBeAg positiivsed ja 35% patsientidest olid ravi alustamisel LVDr asendused. Entekaviiri esmane tulemusnäitaja ületas adefoviirdipivoksiili HBV DNA PCR-meetodil keskmise muutuse seerumis võrreldes algväärtusest nädalal 24. Selle uuringu tulemused nädalatel 24 ja 48 on toodud tabelis.

	24. nädal		48 nädal	
	ETV 1 mg üks kord päevas	Adefoviirdipiv oksiil 10 mg üks kord päevas	ETV 1 mg üks kord päevas	Adefoviirdipiv oksiil 10 mg üks kord päevas
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Mittemääratav (< 300 koopiat/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Keskmine muutus algväärtusest (log ₁₀ koopiat/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabiilne või paranenud CTP skoor ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD skoor Keskmine muutus algväärtusest ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg kadumine ^b	1%	0	5%	0
Normaliseerumine: ^f				
ALAT (≤ 1 X ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumiin (≥ 1 X LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubiin (≤ 1 X ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombiiniaeg (≤ 1 X ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Roche Cobas Amplicor PCR test (LLOQ = 300 koopiat/ml).

^b NC=F (tulemuse puudumine=ebaõnnestumine), tähendab ravi katkestamist enne analüüsinädalat, sealhulgas põhjustel nagu surm, efektiivsuse puudumine, kõrvaltoime, mittevastavus protokollile/jälgimiselt kadumine on arvesse võetud ebaõnnestumistena. (nt HBV DNA ≥ 300 koopiat/ml)

^c NC=M (mittetäielik=puuduv)

^d Määratletud kui CTP skoori vähenemine või ilma muutusteta võrreldes algväärtusega.

^e Keskmine MELD skoor oli uuringu alustamisel 17,1 ETV ja 15,3 adefoviirdipivoksiili harus.

^f Arvesse on võetud patsiendid, kellel algväärtus erines normist.

*p<0,05

ULN=normaalväärtuse ülemine piir, LLN=normaalväärtuse alumine piir.

Aeg HCC tekkeni või letaalse lõppeni (kumb neist oli varasem) oli võrreldav kahes ravirühmas; kumulatiivne suremusmäär uuringus oli vastavalt 23% (23/102) ja 33% (29/89) entekaviiri ja adefoviirdipivoksiili saanud patsientidel ning HCC kumulatiivne määr vastavalt 12% (12/102) ja 20% (18/89) entekaviiri ja adefoviirdipivoksiili saanud patsientidel.

Patsientidel, kellel ravi alustamisel esines LVDr asendus, oli nende osakaal, kellel HBV DNA oli nädalal 24 < 300 koopiat/ml, 44% entekaviiri ja 20% adefoviiri ning 48. nädalal 50% entekaviiri ja 17% adefoviiri saanutel.

Samaaegselt HAART-ravi saavad HIV/HBV koinfektsiooniga patsiendid: uuring 038 hõlmas 67 HBeAg-positiivset ja 1 HBeAg-negatiivset HIV koinfektsiooniga patsienti. Patsientidel oli stabiilne ravitud HIV infektsioon (HIV RNA < 400 koopiat/ml) korduva HBV-vireemiaga lamivudiini sisaldava HAART-skeemi foonil. HAART-skeemid ei sisaldanud emtritsitabiini ega tenofoviirdisoproksiilfumaraati. Ravi alguses oli entekaviirravi saanud patsientide eelneva lamivudiinravi kestuse mediaan 4,8 aastat, CD4 arvu mediaan 494 rakku/mm³ (ainult 5 uuritava oli CD4 arv < 200 rakk/mm³). Patsiendid jätkasid lamivudiinravi ja neile määrati lisaks kas 1 mg entekaviiri (n = 51) või platseebot (n = 17) üks kord ööpäevas 24-ks nädalaks, millele järgnes 24-nädalane periood, kus kõik said entekaviiri. 24-ndal nädalal oli HBV viiruse hulga vähenemine oluliselt suurem entekaviiri saanud patsientidel (-3,65 vs 0,11 log₁₀ koopiat/ml tõus). Algselt

entekaviir-ravile määratud patsientide hulgas oli HBV DNA vähenemine 48 nädalaga - 4,20 log₁₀ koopiat/ml, ALAT normaliseerumine esines 37%-l algselt hälbiva ALAT-ga patsientidest ja ühelgi HBeAg serokonversiooni ei saavutatud.

Samaaegselt HAART-ravi mitte-saavad HIV/HBV koinfektsiooniga patsiendid: entekaviiri ei ole uuritud HIV/HBV koinfektsiooniga patsientidel, kes ei saanud samaaegselt tõhusat HIV vastast ravi. HIV RNA vähenemisest on teatatud HIV/HBV koinfektsiooniga patsientidel, kes said entekaviiri monoterapiana ilma HAART'ita. Mõnel juhul täheldati HIV variandi M184V selekteerumist, mis mõjutab HAART-skeemi valikut, mida patsient edaspidi võib vajada. Entekaviiri ei tohi sellisel juhul kasutada võimaliku HIV resistentse tekkimise riski tõttu (vt lõik 4.4).

Makasatransplantaadi retsiptendid: üks kord ööpäevas manustatud 1 mg entekaviiri ohutust ja efektiivsust hinnati üheharulises uuringus 65 patsiendil, kellele maks siirati kroonilise HBV infektsiooni tüsistuste tõttu ning kellel siirdamise ajal oli HBV DNA <172 IU/ml (ligikaudu 1000 koopiat/ml). Uuringus osalenutest olid 82% meessoost, 39% kaukaasia ja 37% aasia rassist, keskmine vanus 49 aastat; 89% patsientidest olid siirdamisel HBeAg-negatiivsed. Efektiivsuse hindamiseks sobisid 61 patsienti (said entekaviiri vähemalt 1 kuu jooksul), 60 said siirdamisjärgselt profülaktiliselt ka B-hepatiidi immuunglobuliini (HBIG). Üle 6 kuu said HBIG ravi 60-st patsiendist 49. Mitte ühelgi 55-st hinnatavast juhust ei täheldatud 72-ks siirdamisjärgseks nädalaks HBV infektsiooni viroloogilist taasteket [defineeritud kui HBV DNA ≥50 IU/ml (ligikaudu 300 koopiat/ml)] ning ülejäänud 6 patsiendi läbivaatusel ei teatatud viroloogilisest taastekkest. Kõigil 61 patsiendil esines siirdamisjärgselt HBsAg kadumine, kuid kaks neist muutusid HBsAg positiivseks vaatamata mittemääratava HBV DNA-le (<6 IU/ml) säilumisele. Kõrvaltoimete sagedus ja olemus selles uuringus olid kooskõlas sellega, mida täheldatakse siirdatud maksaga patsientidel ning vastavuses entekaviiri ohutusprofiiliga.

Lapsed: uuring 189 on entekaviiri tõhususe ja ohutuse uuring 180 lapsel ja noorukil vanuses 2- kuni alla 18-aastased, kes nukleosiide varem pole saanud, kellel on HBeAg-positiivne krooniline B-hepatiidi infektsioon, kompenseeritud maksahaigus ja tõusnud ALT. Isikud randomiseeriti (2:1) saamaks pimemetodil ravi entekaviiriga 0,015 mg/kg kuni 0,5 mg päevas (N=120) või platseebot (N=60). Randomiseerimine oli stratifitseeritud vanuserühmade kaupa (2-...6-aastased; > 6-...12-aastased ja > 12-...< 18-aastased). Ravielsed demograafilised andmed ja HBV-haiguse iseloomulikud jooned olid võrreldavad ravirühmade ja ealiste kohortide lõikes. Uuringusse kaasamisel oli kogu uuringupopulatsioonis keskmine HBV DNA 8,1 log₁₀ IU/ml ja keskmine ALAT 103 U/l. Allpool on toodud põhiliste efektiivsuse tulemusnäitajate tulemused 48. nädalal ja 96. nädalal.

	Entekaviir		Platseebo*
	48. nädal	96. nädal	48. nädal
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml ja HBeAg serokonversioon ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IU/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
HBeAg serokonversioon ^a	24,2%	36,7%	10,0%
ALAT normaliseerumine ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IU/ml ^a			
HBV DNA algväärtus < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
HBV DNA algväärtus ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC=F (tulemus puudumine=ebaõnnestumine)

* Platseeborühma randomiseeritud patsiendid, kes ei saavutanud 48. nädalaks HBe- serokonversiooni, viidi teiseks uuringuaastaks üle avatud entekaviirravi rühma; seetõttu on randomiseeritud võrdlusandmed saadud ainult 48 nädala kohta.

Resistentsuse hindamine lastel põhineb kahest uuringust (028 ja 189) HBeAg-positiivse kroonilise HBV infektsiooniga varem nukleosiidravi mittesaanud lastelt pärinevatel andmetel. Kahest uuringust on saadud resistentsusandmed 183 patsiendi kohta, keda raviti ja jälgiti ühe aasta jooksul, ning

180 patsiendi kohta, keda raviti ja jälgiti kahe aasta jooksul. Genotüübi hindamised tehti kõikidele patsientidele, kellelt olid saadud proovid ja kellel esines viroloogiline läbimurre 96 nädala jooksul või HBV DNA ≥ 50 IU/ml 48. nädalal või 96. nädalal. Teise aasta jooksul tuvastati genotüübiline resistentsus ETV suhtes kahel patsiendil (1,1% kumulatiivne resistentsuse tõenäosus 2 aasta jooksul).

Kliiniline resistentsus täiskasvanutel: resistentsuse suhtes jälgiti kliinilistes uuringutes osalenud patsiente, kes esialgselt said raviks 0,5 mg (nukleosiidravi mittesaanud) või 1,0 mg entekaviiri (lamivudiinravile refraktoorsed) ning kellel 24 ravinädalal või hiljem määrati HBV DNA PCR-meetodil.

Entekaviiriga ravitud nukleosiidravi mittesaanud patsientide uuringus ilmnes 240 nädala jooksul genotüübiline ETVr asendus rtT184, rtS202 või rtM250 kolmel patsiendil, kellest kahel esines viroloogiline läbimurre (vt tabel). Neid asendusi täheldati vaid LVDr asenduste (rtM204V ja rtL180M) olemasolul.

Genotüübilise entekaviir-resistentsuse kujunemine 5 aasta jooksul nukleosiidravi mittesaanud patsientide uuringutes.					
	1. aasta	2. aasta	3. aasta ^a	4. aasta ^a	5. aasta ^a
Ravi saanud ja resistentsuse suhtes jälgitud patsiente ^b	663	278	149	121	108
Patsientide arv aastas, kellel ilmnes:					
- kujunenud genotüübiline ETVr ^c	1	1	1	0	0
- genotüübiline ETVr ^c koos viroloogilise läbimurdega ^d	1	0	1	0	0
Esinemise kumulatiivne tõenäosus:					
- kujunenud genotüübiline ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- genotüübiline ETVr ^c koos viroloogilise läbimurdega ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Tulemused kajastavad 1 mg entekaviiri kasutamist 147 patsiendil 149-st 3. aastal ja kõikidel patsientidel 4. ja 5. aastal ning entekaviir-lamivudiin kombinatsioonravis (millele järgnes pika-ajaline ravi entekaviiriga) mediaanselt 20. nädalat 130 patsiendil 149-st 3. aastal ja 1 nädal 1 patsiendil 121-st 4. aastal ravimi asendamise uuringus (*rollover study*).

^b Hõlmab patsiente vähemalt ühe raviagese HBV DNA määramisega PCR-meetodil 24 nädalal või hiljem kuni nädalani 58 (1. aasta), nädalatel 58...102 (2. aasta), nädalatel 102...156 (3. aasta), nädalatel 156...204 (4. aasta) või nädalatel 204...252 (5. aasta).

^c Patsientidel olid samuti LVDr asendused.

^d HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ tõus PCR-meetodil üle saavutatud madalaima väärtuse, mis kinnitus kontrollvisiidil või kokkuleppelise uuringuperioodi lõpus.

ETVr asendusi (lisaks LVDr asendustele rtM204V/I $\pm$ rtL180M) täheldati ravi alguses 10/187 lamivudiinravile refraktoorselt patsiendilt, keda raviti entekaviiriga ja jälgiti resistentsuse kujunemise suhtes, isoleeritud tüvedel. See osutab, et eelnev lamivudiin-ravi võib selekteerida selliseid resistentsust põhjustavaid asendusi ning, et need võivad esineda madala sagedusega ka enne entekaviir-ravi. 240 nädalaks ilmnes viroloogiline läbimurre ($\geq 1 \log_{10}$ tõus üle madalaima väärtuse) 3 patsiendil 10-st. Entekaviir-resistentsuse kujunemine lamivudiinravile refraktoorsest patsientidest teostatud uuringutes 240 nädala jooksul on kokkuvõtlikult esitatud järgnevas tabelis.

Entekaviiri genotüüpse resistentsuse kujunemine 5 aasta jooksul lamivudiinravile refraktoorse patsientide uuringutes					
	1. aasta	2. aasta	3. aasta ^a	4. aasta ^a	5. aasta ^a
Ravi saanud ja resistentsuse suhtes jälgitud patsiente ^b	187	146	80	52	33
Patsientide arv aastas, kellel ilmnes:					
- kujunenud genotüübiline ETVr ^c	11	12	16	6	2
- genotüübiline ETVr ^c koos viroloogilise läbimurdega ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Esinemise kumulatiivne tõenäosus:					
- kujunenud genotüübiline ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- genotüübiline ETVr ^c koos viroloogilise läbimurdega ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Tulemused kajastavad entekaviir-lamivudiin kombinatsioonravi (millele järgnes pikaajaline ravi entekaviiriga) mediaan 13 nädalat 48 patsiendil 80-st 3. aastal, mediaan 38 nädalat 10 patsiendil 52-st 4. aastal ja 16 nädalat 1 patsiendil 33-st 5. aastal ravimi asendamise uuringus (*rollover study*).

^b Hõlmab patsiente vähemalt ühe raviage HBV DNA määramisega PCR-meetodil 24 nädalal või hiljem kuni nädalani 58 (1. aasta), nädalatel 58...102 (2. aasta), nädalatel 102...156 (3. aasta), nädalatel 156...204 (4. aasta) või nädalatel 204...252 (5. aasta).

^c Patsientidel olid ka LVD_r asendused.

^d HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$ tõus PCR-meetodil üle saavutatud madalaima väärtuse, mis kinnitus kontrollvisiidil või kokkuleppelise uuringuperioodi lõpus.

^e ETVr esinemine mistahes aastal; viroloogiline läbimurre esitatud aastal.

Lamivudiinravile refraktoorsestest patsientidest, kellel ravi alguses oli HBV DNA $<10^7 \log_{10}$ koopiat/ml, saavutasid 48. nädalaks 64% (9/14) HBV DNA < 300 koopiat/ml. Nendel 14 patsiendil oli entekaviiri genotüübilise resistentsuse määr madalam (kumulatiivne tõenäosus 18,8% jälgimisel 5 aasta jooksul) kui uuringus osalenud populatsioonil (vt tabel). Ka lamivudiinravile refraktoorsestest patsientidel, kellel 24. nädalaks oli HBV DNA $< 10^4 \log_{10}$ koopiat/ml PCR, oli resistentsuse määr väiksem kui neil, kes seda ei saavutanud (5 aasta kumulatiivne tõenäosus 17,6% [n=50] võrreldes vastavalt 60,5% [n=135]).

II ja III faasi kliiniliste uuringute liitanalüüs: 17-st II ja III faasi kliinilisest uuringust saadud entekaviiri resistentsusandmete müügiloo saamise järgses liitanalüüsis leiti entekaviiriresistentsusega seotud asendus rtA181C entekaviiriga ravi ajal viiel isikul 1461-st. See asendus tuvastati ainult lamivudiinresistentsusega seotud asenduste rtL180M pluss rtM204V olemasolu korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine: entekaviir imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon püsib 0,5...1,5 tundi. Absoluutne biosaadavus on veel kindlaks määramata. Muutumatu ravimi uriiniga eritumise alusel on hinnatud, et biosaadavus on vähemalt 70%. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) väärtused suurenevad proportsionaalselt annusega annuste 0,1...1 mg korduval manustamisel. Tasakaalukontsentratsioon saavutati ühekordse ööpäevase manustamise korral 6...10 päeval ligikaudu kahekordse akumulatsiooniga. Tasakaaluseisundis on C_{max} ja C_{min} vastavalt 4,2 ja 0,3 ng/ml 0,5 mg annuse korral ja 8,2 ja 0,5 ng/ml 1 mg annuse korral. Tervetel katsealustel olid tablett ja suukaudne lahus bioekvivalentsed, mistõttu mõlemad ravimvormid on vastastikku asendatavad.

0,5 mg entekaviiri manustamine standardse kõrge rasvasisaldusega toidukorra ajal (945 kcal, 54,6 g rasva) või kerge eine ajal (379 kcal, 8,2 g rasva) põhjustas minimaalse viivituse imendumises (1...1,5 tundi pärast sööki, 0,75 tühja kõhuga), 44...46%-se C_{max} vähenemise ja 18...20%-se AUC vähenemise. Väiksem C_{max} ja AUC toiduga manustamisel on nukleosiide varem mitte saanud

patsientidel kliinilise tähtsusega, kuid võib mõjutada efektiivsust lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel (vt lõik 4.2).

Jaotumine: arvestuslik entekaviiri jaotusruumala on suurem kui kogu keha vedeliku maht. Seondumine inimese seerumivalguga *in vitro* on ligikaudu 13%.

Biotransformatsioon: entekaviir ei ole CYP450 ensüümsüsteemi substraat, inhibiitor ega indutseerija. Pärast ^{14}C -entekaviiri manustamist ei täheldatud oksüdatiivseid ega atsetüülitud metaboliite, väikestes kogustes täheldati II faasi metaboliite, glükuronid- ja sulfaatkonjugaate.

Eritumine: entekaviir elimineerub peamiselt neerude kaudu, kusjuures tasakaaluseisundis imendub ligikaudu 75% annusest muutumatul kujul tagasi. Renaalne kliirens on annusest sõltumatu ja varieerub vahemikus 360...471 ml/min, mis osutab, et entekaviir eritub nii glomerulaarfiltratsiooni kui tubulaarsekretsiooni teel. Pärast maksimaalse taseme saavutamist langeb entekaviiri plasmakontsentratsioon bieksponeentsiaalselt lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 128...149 tundi. Üks kord ööpäevas annustamisel on täheldatud ligikaudu 2 kordset ravimi akumulatsiooniindeksit, mis osutab, et efektiivse akumulatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi.

Maksakahjustus: mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide farmakokineetilised parameetrid olid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientide näitajatega.

Neerukahjustus: kreatiniini kliirensi vähenedes väheneb ka entekaviiri kliirens. 4-tunnine hemodialüüs eemaldas ligikaudu 13% ja ambulatoorne pidev peritoneaaldialüüs (CAPD) 0,3% annusest. Entekaviiri farmakokineetika 1 mg üksikannuse manustamise järel (kroonilise B-hepatiidi infektsioonita patsientidel) on esitatud järgnevas tabelis:

	Kreatiniini kliirens enne ravimi manustamist (ml/min)					
	Normaalne > 80	Kerge > 50; ≤ 80	Mõõdukas 30...50	Raske 20...< 30	Raske, hemodialüüsi saavad	Raske, ambulatoorset pidevat peritoneaal- dialüüsi saavad
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(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)	Ei määratud	Ei määratud
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)

Maksasiirdamise järgselt: stabiilsetes annustes tsüklosporiin A-d või takroliimust saavate HBV-infektsiooniga maksatransplantaadi retsipientide (n = 9) ekspositsioon entekaviirile oli ligikaudu 2 korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga tervete inimeste ekspositsioon. Muutunud neerufunktsioon aitas kaasa entekaviiri ekspositsiooni suurenemisele neil patsientidel (vt lõik 4.4).

Sugu: AUC oli naistel neerufunktsiooni ja kehamassi erinevuste tõttu 14% suurem kui meestel. Pärast kreatiini kliirensi ja kehamassi erinevuste korrigeerimist ei leitud erinevust meeste ja naiste ekspositsioonide vahel.

Eakad: vanuse mõju entekaviiri farmakokineetikale hinnati, võrreldes eakaid uuritavaid vanuses 65...83 eluaastat (keskmine vanus naistel 69 aastat, meestel 74 aastat) noorematega vanuses 20...40 eluaastat (keskmine vanus naistel 29 aastat, meestel 25 aastat). Peamiselt neerufunktsiooni ja kehamassi erinevuste tõttu oli AUC eakatel noorematega võrreldes 20% suurem. Pärast AUC korrigeerimist kreatiini kliirensi ja kehamassi erinevustega oli eakate AUC 12,5% suurem kui noorematel uuritavatel. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas patsiente vanuses 16...75 aastat, ei näidanud et vanus oleks entekaviiri farmakokineetikat oluliselt mõjutav tegur.

Rass: populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud, et rass oleks entekaviiri farmakokineetikat oluliselt mõjutav tegur. Samas saab järeldusi teha vaid euroopiidsete ja aasia gruppide kohta, sest teistes kategooriates oli liiga vähe uuritavaid.

Lapsed: entekaviiri tasakaaluoleku farmakokineetikat hinnati (uuringus 028) 24-l varem nukleosiide mittesaanud HBeAg-positiivsel kompenseeritud maksahaigusega 2- kuni alla 18-aastaselt lapsel. Entekaviiri ekspositsioon oli nukleosiide varem mittesaanud uuritavatel, kes said entekaviiri kord päevas 0,015 mg/kg kuni maksimaalse annuseni 0,5 mg, sarnane ekspositsiooniga, mis saavutati entekaviiri 0,5 mg päevas saanud täiskasvanutel. Nende uuritavate C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ ja C_{min} olid vastavalt 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml ja 0,28 ng/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Koertega läbiviidud korduvtoksilisuse uuringutes täheldati pöörduvat perivaskulaarset põletikku kesknärvisüsteemis – sellist efekti ei oma annused, mis on vastavalt 19 ja 10 korda suuremad inimesel kasutatavatest annustest (vastavalt 0,5 ja 1 mg). Leidu ei täheldatud korduvannustega uuringutes teistel loomaliikidel, sh ahvidel, kellele manustati ühe aasta jooksul entekaviiri üks kord ööpäevas sellises koguses, mis oli ≥ 100 korda suurem inimesel kasutatavast.

Reproduktiivtoksilisuse uuringutes, milles manustati loomadele entekaviiri kuni 4 nädala jooksul, ei täheldatud vähenenud viljakust ei isastel ega emastel rottidel kõrge ekspositsiooni juures. Närilistel ja koertel ilmnemiseid korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes testiste muutused (seemnetorukeste degeneratsioon) ekspositsiooni juures, mis ületas ≥ 26 korra inimesel kasutatava. 1 aasta jooksul läbiviidud uuringus ahvidega ei täheldatud munandi muutusi.

Tiinetel rottidel ja küülikutel, kellele manustati entekaviiri, ei ilmnunud toksilisust loote ega ema suhtes ekspositsiooni korral, mis ületas ≥ 21 -kordselt inimesel kasutatava. Rottidel täheldati kõrge ekspositsiooni korral ema toksilisuse nähte, loote toksilisuse nähte (resorptsioone), loote kehamassi vähenemist, saba ja lülisamba väärarenguid, vähenenud luustumist (lülid, rinnakuluu, faalanksid) ja lisalumbaallüüsid ning -roideid. Küülikutel täheldati suurte annuste korral loote toksilisust (resorptsioone), vähenenud luustumist (keeleluu) ja 13. roide suurenenud esinemissagedust. Peri- ja postnataalses uuringus rottidel kahjulikke toimeid järglastele ei täheldatud. Eraldiseisvas uuringus, mille käigus manustati tiinetele imetavatele rottidele entekaviiri 10 mg/kg, tuvastati nii loote eksponeeritus entekaviirile kui entekaviiri sekretsioon rinnapiima. Noortel rottidel, kellele manustati entekaviiri 4. kuni 80. postnataalsel päeval, täheldati mõõdukalt vähenenud akustilist ehmatustvastust taastumisperioodil (110. kuni 114. postnataalsel päeval), kuid mitte annustamisperioodil AUC väärtuste juures, mis ületasid inimesel 0,5 mg annusega või ekvivalentse lapse annusega saavutatavaid ≥ 92 korda. Võttes arvesse ekspositsiooni väärtusi ei ole sellel leiul eeldatavasti kliinilist tähendust.

Amesi mikrobiaalse mutageensuse testis, imetajarakkude geenmutatsiooni katses ega süüria hamstri embrüo rakkude transformatsioonitestis genotoksilisust ei täheldatud. Mikrotuuma ja DNA-parandamise uuringud rottidel olid samuti negatiivsed. Entekaviiril oli klastogeenne toime inimese lümfotsüüdi kultuuridesse, kuid seda tunduvalt kõrgemate kontsentratsioonide juures kui kliiniliselt saavutatakse.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensuse uuringud: Isastel hiirtel täheldati kopsukasvajate sageduse tõusu annuste juures, mis olid ≥ 4 ja ≥ 2 korda suuremad inimese vastavalt 0,5 ja 1 mg annustest. Kasvaja arengule eelnes pneumotsüütide proliferatsioon kopsus, mida ei täheldatud rottidel, koertel ega ahvidel, viidates, et kopsukasvaja teke on ilmselt hiirtele liigispetsiifiline. Teised kasvaja, sealhulgas isastel ja emastel rottidel aju glioomid, isastel hiirtel maksa kartsinoomid, emastel hiirtel healoomulised vaskulaarsed kasvaja ja maksa adenoomid ning emastel rottidel kartsinoomid, ilmnesid ainult eluaegse kõrge ekspositsiooni korral. Samas ei määratletud täpselt selliseid ravimi annuseid, mille puhul toimeid ei esine. Nende leidude tähendus inimesele on teadmata. Kliiniliste uuringute kokkuvõtet vt lõik 5.1.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kaltsiumkarbonaat

Eelželatineeritud tärklis

Naatriumkarmelloos

Soja polüsahhariidid

Sidrunhappe monohüdraat

Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Polüsorbaat 80

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast pudeli avamist kasutada ära 90 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iga karp sisaldab kas:

- 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti; 3 blisterlehte, igas Al/Al perforatsioonilises üheannuselises blisteris on 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti, või
- 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti; 9 blisterlehte, igas Al/Al perforatsioonilises üheannuselises blisteris on 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lapsekindla polüpropüleenist korgiga, milles sisaldub 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja silikageeli pakike. Karbis on üks pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel: EU/1/17/1211/001

Blisterpakend: EU/1/17/1211/002

EU/1/17/1211/003

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel: EU/1/17/1211/004

Blisterpakend: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

▪ Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TEKST VÄLISPAKENDIL (PUDEL JA BLISTER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
entekaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 0,5 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka soja polüsahhariide. Vt täiendavat teavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blisterpakend:

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel:

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pudel:

Pärast pudeli avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

Pudel:	EU/1/17/1211/001	30 õhukese polümeerikattega tabletti
Blisterpakend:	EU/1/17/1211/002	30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
	EU/1/17/1211/003	90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entecavir Accord 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST PUDELI ETIKETIL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
entekaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 0,5 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka soja polüsahhariide. Vt täiendavat teavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast pudeli avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1211/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID/ALU-ALU BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Accord 0,5 mg tabletid
entekaviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TEKST VÄLISPAKENDIL (PUDEL JA BLISTER)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
entekaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 1 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka soja polüsahhariide. Vt täiendavat teavet pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blisterpakend:

30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel:

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pudelid:

Pärast pudeli avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

Pudel:	EU/1/17/1211/004	30 õhukese polümeerikattega tabletti
Blisterpakend:	EU/1/17/1211/005	30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
	EU/1/17/1211/006	90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entecavir Accord 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST PUDELI ETIKETIL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
entekaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 1 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka soja polüsahhariide. Vt täiendavat teavet pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast pudeli avamist kasutada 90 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Accord

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/17/1211/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID/ALU-ALU BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Accord 1 mg tabletid
entekaviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

entekaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Entecavir Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Entecavir Accord'i võtmist
3. Kuidas Entecavir Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Entecavir Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Entecavir Accord ja milleks seda kasutatakse

Entecavir Accord'i tabletid kuuluvad viirusevastaste ravimite hulka, mida kasutatakse täiskasvanutel kroonilise (kestva) B-hepatiidi viirus (HBV) nakkuse raviks. Entecavir Accord'i võivad kasutada patsiendid, kelle maks on kahjustatud, kuid funktsioneerib korralikult (kompenseeritud maksahaigus) ja ka need, kelle maks on kahjustatud ning ei funktsioneeris korralikult (dekompenseeritud maksahaigus).

Entecavir Accord'i tablette kasutatakse samuti kroonilise HBV-nakkuse raviks lastel ja noorukitel vanuses 2...18 aastat. Entecavir Accord'i võivad kasutada lapsed, kellel maks on kahjustatud, kuid funktsioneerib korralikult (kompenseeritud maksahaigus).

Nakatumine B-hepatiidi viirusega võib viia maksakahjustuse kujunemisele. Entecavir Accord vähendab viiruse hulka teie kehas ja parandab maksa seisundit.

2. Mida on vaja teada enne Entecavir Accord'i võtmist

Entecavir Accord'i ei tohi võtta

- **kui te olete entekaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Entecavir Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- **kui teil on kunagi olnud probleeme neerudega,** teavitage sellest oma arsti. See on oluline, kuna Entecavir Accord eemaldub teie kehast neerude kaudu ja sel juhul võib olla vajalik ravimi annuse või annustamissageduse muutmine.
- **ärge katkestage Entecavir Accord'i võtmist eelnevalt oma arstiga nõu pidamata,** kuna teie maksapõletik võib pärast ravi lõpetamist halveneda. Kui ravi Entecavir Accord'iga lõpetatakse, jätkab arst teie tervise jälgimist ja vereproovide võtmist veel mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu.

- **arutage oma arstiga kas teie maks funktsioneerib korralikult** ja kui mitte, siis milline on selle võimalik mõju ravile Entecavir Accord'iga.
- **kui teil on ka HIV-infektsioon** (inimese immuunpuudulikkuse viirus), siis rääkige sellest kindlasti oma arstile. Te võite võtta Entecavir Accord'i B-hepatiidi raviks vaid siis, kui kasutate samaaegselt HIV vastaseid ravimeid, sest muidu võib edaspidise HIV vastase ravi efektiivsus väheneda. Entecavir Accord ei ravi HIV infektsiooni.
- **ka ravi korral Entecavir Accord'iga võite te teisi inimesi nakatada B-hepatiidi viirusega** kas seksuaalkontakti kaudu või kehavedelikega (sealhulgas verega). Seetõttu on oluline kasutada sobivaid ettevaatusabinõusid, vältimaks teiste inimeste nakatamist B-hepatiidi viirusega. HBV infektsioonist ohustatute kaitsmiseks on olemas vaktsiin.
- **Entecavir Accord kuulub selliste ravimite hulka, mis võivad põhjustada laktatsidoosi** (piimhappe suurenenud sisaldust veres) ja maksa suurenemist. Iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu võivad viidata laktatsidoosi kujunemisele. See haruldane, kuid tõsine kõrvaltoime on vahel olnud ka surma põhjuseks. Laktatsidoosi esineb sagedamini naistel, iseäranis siis, kui nad on ülekaalulised. Entecavir Accord'i kasutamise ajal jälgib arst regulaarselt teie tervist.
- teatage oma arstile **kui olete varasemalt saanud kroonilise B-hepatiidi ravi**.

Lapsed ja noorukid

Entecavir Accord'i ei tohi kasutada lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg.

Muud ravimid ja Entecavir Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Entecavir Accord koos toidu ja joogiga

Enamasti võite Entecavir Accord'i võtta nii koos toiduga kui tühja kõhuga. Juhul kui te eelnevalt olete võtnud ravimit, mis sisaldas toimeainet lamivudiin, peate toimima järgnevalt. Kui teile määrati Entecavir Accord'i, sest lamivudiin ei olnud efektiivne, siis peate võtma Entecavir Accord'i tühja kõhuga üks kord ööpäevas. Kaugelearenenud maksahaiguse korral soovitab teie arst võtta Entecavir Accord'i tühja kõhuga. Tühi kõht tähendab seda, et te ei ole söönud vähemalt 2 tundi enne ravimi võtmist ja ei söö vähemalt kahe tunni jooksul pärast ravimi võtmist.

Lapsed ja noorukid (vanuses 2...18 aastat) võivad võtta Entecavir Accord'i kas koos toiduga või ilma.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Teavitage oma arsti, kui te olete rase või plaanite rasestuda. Entecavir Accord'i ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Entecavir Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole eraldi määratud arsti poolt. Fertiilses eas naised peavad Entecavir Accord'iga ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit rasestumise vältimiseks.

Entecavir Accord'i kasutamise ajal ei tohi te imetada. Kui te imetate, teavitage sellest oma arsti. Ei ole teada, kas entekaviir, Entecavir Accord'i toimeaine, eritub rinnapiimaga või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearinglus, väsimus (kurnatus) ja unisus (uimasus) on sagedased kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie võimet juhtida autot ja kasutada masinaid. Küsimuste korral konsulteerige oma arstiga.

Entecavir Accord sisaldab soja polüsahhariide ja naatriumi

See ravim sisaldab soja polüsahhariide. Kui olete soja suhtes allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Entecavir Accord'i võtta

Kõik patsiendid ei pea võtma ühesugust Entecavir Accord'i annust.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus **täiskasvanutele** on 0,5 mg või 1 mg üks kord ööpäevas suukaudselt (suu kaudu).

Teie ravimi annus sõltub:

- sellest, kas teil on eelnevalt ravitud HBV infektsiooni ja millist ravimit te varem kasutasite.
- sellest, kas teil on neerudega probleeme. Teie arst võib määrata teile väiksema annuse või selgitada kui peate ravimit võtma harvem kui kord päevas.
- teie maksa seisukorrast.

Lastele ja noorukitele (vanuses 2...18 aastat), saadaval on Entecavir Accord'i 0,5 mg tabletid ning samuti võib saadaval olla entekaviiri suukaudne lahus.

Teie lapse raviarst määrab sobiva annuse vastavalt lapse kehakaalule. Lapsed kehakaaluga vähemalt 32,6 kg võivad võtta 0,5 mg tabletti ja samuti võib saadaval olla entekaviiri suukaudne lahus.

Patsientidele kehakaaluga 10 kg kuni 32,5 kg on sobiv Entecavir Accord'i suukaudne lahus. Kõik annused tuleb manustada üks kord päevas suu kaudu. Entekaviiri annustamiseks lastele vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg ei ole soovitusi.

Teie arst nõustab teid sobiva ravimiannuse määramisel. Tagamaks ravimi täielikku efektiivsust ja vähendamaks resistentsuse teket ravi suhtes, võtke ravimit alati sellise annusena, mille arst on teile määranud. Võtke Entecavir Accord'i nii kaua kui arst on määranud. Teie arst ütleb teile kas ja millal ravi lõpetada.

Mõned patsiendid peavad võtma Entecavir Accord'i tühja kõhuga (vt **Entecavir Accord koos toidu ja joogiga** lõigus 2). Kui arst soovitab võtta Entecavir Accord'i tühja kõhuga, tuleb see võtta vähemalt kaks tundi pärast sööki ja vähemalt kaks tundi enne järgmist toidukorda.

Entecavir Accord on saadaval ainult 0,5 mg ja 1 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Patsientidele, kes ei suuda tablette alla neelata või kellele soovitatakse annust vähendada, on saadaval entekaviiri sisaldavad sobivama ravimvormina preparaadid.

Kui te võtate Entecavir Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Entecavir Accord'i võtta

On oluline, et te ei unustaks ühtki annust võtmata. Kui te siiski unustate Entecavir Accord'i annuse õigel ajal võtmata, tehke seda niipea kui võimalik ja seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba kätte jõudnud, siis ärge vahelejäanud annust võtke. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage Entecavir Accord'i kasutamist ilma arstiga nõu pidamata

Mõnedel inimestel tekivad väga tõsised maksapõletiku sümptomid pärast Entecavir Accord'i kasutamise lõpetamist. Teavitage arsti kohe kõigist muutustest sümptomites, mis ilmnevad pärast ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Entecavir Accord'i kasutanud patsiendid on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest:

Täiskasvanud

- sageli (vähemalt ühel patsiendil 100-st): peavalu, unetus, väsimus, pearinglus, unisus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia (seedehäired), maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.
- aeg-ajalt (vähemalt ühel patsiendil 1000-st): nahalööve või juuste hõrenemine.
- harva (vähemalt ühel patsiendil 10 000-st): raske allergiline reaktsioon.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati täiskasvanutel nagu ülalpool kirjeldatud, välja arvatud:

Väga sageli (vähemalt ühel patsiendil 10-st): väike neutrofiilide arv (üks tüüp vere valgeliblesid, mis on olulised infektsioonide vastu võitlemisel).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5 Kuidas Entecavir Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil, blistril või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Pärast pudeli avamist kasutada 90 päeva jooksul.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entecavir Accord sisaldab:

Toimeaine on entekaviir.

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 0,5 mg entekaviirile.

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 1 mg entekaviirile.

Abiained on:

Tableti sisu: kaltsiumkarbonaat, eelželatineeritud tärklis, naatriumkarmelloos, soja polüsahhariidid, sidrunhappe monohüdraat, naatriumstearüülfumaraat.

Tableti kate:

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, polüsorbaat 80.

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, punane raudoksiid (E172).

Vt lõik 2 „Entecavir Accord sisaldab soja polüsahhariide ja naatriumi“.

Kuidas Entecavir Accord välja näeb ja pakendi sisu

Entecavir Accord 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valge või kahvatuvalge, kolmnurkse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „J” ja teisel küljel „110”.

Entecavir Accord 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid: roosa, kolmnurkse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „J” ja teisel küljel „111”.

Entecavir Accord on saadaval karbis sisaldusega 30 x 1 või 90 x 1 õhukese polümeerikattega tableti kaupa (üheannuseline blister) või pudelis 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.