

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 0,5 mg entekavīra (*entecavir*).

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 1 mg entekavīra (*entecavir*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 0,5 mg apvalkotā tablete satur 26 mg sojas polisaharīdus.

Katra 1 mg apvalkotā tablete satur 52 mg sojas polisaharīdus.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “J” vienā pusē un “110” otrā pusē.

Izmēri: 8,70 mm ± 0,20 mm garas, 8,40 mm ± 0,20 mm platas un 3,40 mm ± 0,30 mm biezas.

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “J” vienā pusē un “111” otrā pusē.

Izmēri: 11,00 mm ± 0,20 mm garas, 10,60 mm ± 0,20 mm platas un 4,20 mm ± 0,30 mm biezas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Entecavir Accord indicēts hroniska hepatīta B vīrusa (HBV) infekcijas ārstēšanai (skatīt

5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar:

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

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Entecavir Accord ir pieejams tikai 0,5 un 1 mg apvalkoto tablešu veidā. Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes vai kuriem ieteikta devas samazināšana, var būt pieejami citas entekavīru saturošas zāles ar piemērotāku zāļu formu.

Devas

Kompensēta aknu slimība

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

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

Dekompensēta aknu slimība

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

Terapijas ilgums

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

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

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

Pediatriskā populācija

Atbilstošās devas noteikšanai pediatriskajai populācijai pieejamas Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes un devām, kas ir mazākas par 0,5 mg, varētu būt pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Lēmumam sākt terapiju pediatriskiem pacientiem ir jābalstās uz rūpīgiem apsvērumiem par katra pacienta vajadzībām un aktuālajām terapijas vadlīnijām bērniem, tai skaitā histoloģiskās informācijas

vērtību pirms terapijas sākšanas. Ilgstošas vīrusa nomākšanas sniegtais ieguvums, turpinot terapiju, jāizsver pret ilgstošas terapijas radīto risku, tai skaitā rezidenta B hepatīta vīrusa rašanos.

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

Pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu, kas ir vismaz 32,6 kg, lietojamā dienas deva ir pa vienai 0,5 mg tabletei kopā ar uzturu vai bez tā. Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 32,6 kg, varētu būt pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Nav ieteikumu par entekavīra lietošanu bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem vai kuru ķermeņa masa ir mazāka nekā 10 kg.

Terapijas ilgums pediatriskiem pacientiem

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

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

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

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

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

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

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

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

** hemodialīzes dienās; entekavīru lieto pēc hemodialīzes.

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

Lietošanas veids

Entecavir Accord jālieto iekšķīgi.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

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

Pacienti ar dekompensētu aknu slimību: lielāks nopietnu aknu blakusparādību risks (neskatoties uz iemeslu) novērots pacientiem ar dekompensētu aknu slimību, īpaši pacientiem, kuri slimo ar C grupas

slimību atbilstoši *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) klasifikācijai, salīdzinot ar tiem pacientiem, kam aknu funkcija ir kompensēta. Tāpat, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību var būt paaugstināts laktacidozes un specifisku renālu blakusparādību, piemēram, hepatorenālā sindroma, risks. Tādēļ šai pacientu grupai rūpīgi jāuzrauga klīniskie un laboratoriskie rādītāji (skatīt arī 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

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

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

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

Esošs lamivudīna rezistents HBV ir saistīts ar palielinātu entekavīra rezistences risku, neskatoties uz aknu slimības smaguma pakāpi; pacientiem ar dekompensētu aknu slimību viroloģiskais uzliesmojums var būt saistīts ar nopietnām aknu pamatslimības klīniskajām komplikācijām. Tādēļ pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un lamivudīna rezistentu HBV jāapsver entekavīra un otra pretvīrusu līdzekļa (kuram nepastāv krusteniskā rezistence ar lamivudīnu vai entekavīru) kombinācijas lietošana entekavīra monoterapijas vietā.

Pediatriskā populācija

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

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

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

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

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

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

Palīgvielas

Sojas polisaharīdi: šīs zāles satur sojas polisaharīdus. Ja Jums ir alerģija pret soju, nelietojiet šīs zāles.

Nātrijs: Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošības profila kopsavilkums

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

b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

Imūnās sistēmas traucējumi:

reti : anafilaktoīda reakcija

Psihiskie traucējumi:

bieži : bezmiegs

Nervu sistēmas traucējumi:

bieži : galvassāpes, reibonis, miegainība

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

bieži : vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

bieži : palielināta transamināžu koncentrācija

Ādas un zemādas audu bojājumi:

retāk : izsitumi, alopēcija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

bieži : nogurums

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

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

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

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

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

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

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

d. Pediātriskā populācija

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

- ļoti bieži sastopama blakusparādība: neitropēnija.

e. Citas īpašās populācijas

Pieredze pacientiem ar dekompensētu aknu slimību: entekavīra drošuma profilu pacientiem ar dekompensētu aknu slimību novērtēja randomizētā, atklātā salīdzinošā pētījumā, kurā pacienti saņēma

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

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, nukleozīdie un nukleotīdie reversās transkriptāzes inhibitori
ATĶ kods: J05AF10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*p vērtība pret lamivudīnu $< 0,05$

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

^b primārais mērķa kritērijs

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

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

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

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

*p vērtība pret lamivudīnu $< 0,05$

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

^b primārais mērķa kritērijs

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

Rezultāti pēc 48 nedēļu ārstēšanas

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

Pacienti, kas nukleozīdus agrāk nebija saņēmuši

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

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

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

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

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

Refraktārie pret lamivudīnu

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

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

Vecums/dzimums

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

Ilgtermiņa novērošanas pētījums

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

Īpašās populācijas

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

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

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

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

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

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

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

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

*p<0,05

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^c Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.

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

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

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

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

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

^c Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.

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

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

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

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

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

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

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

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

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

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

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

	Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)				Smags Pakļauts hemodialīzei	Smags Pakļauts CAPD
	Neskarts > 80 (n = 6)	Viegls > 50; ≤ 80 (n = 6)	Mērens 30-50 (n = 6)	Smags 20-< 30 (n = 6)		
$C_{\max}$ (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)

SD – standarta novirze

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

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

Veciem cilvēkiem: vecuma ietekmi uz entekavīra farmakokinētiku novērtēja, salīdzinot vecāka gadagājuma pacientus vecuma robežās no 65 līdz 83 gadiem (vidējais vecums sievietēm 69 gadi,

vīriešiem 74 gadi) ar jauniem indivīdiem vecuma robežās no 20 līdz 40 gadiem (vidējais vecums sievietēm 29 gadi, vīriešiem 25 gadi). AUC bija par 29% augstāks veciem cilvēkiem nekā jauniem, galvenokārt sakarā ar nieru funkcijas un masas atšķirībām. Ja veica regulēšanu atbilstoši kreatinīna klīrensa un masas atšķirībām, AUC veciem cilvēkiem bija par 12,5% lielāks nekā jauniem. Populācijas farmakokinētikas analīze pacientiem vecumā no 16 līdz 75 gadiem neatklāja, ka vecums būtiski ietekmētu entekavīra farmakokinētiku.

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

audzēji peļu mātītēm, aknu adenomas un karcinomas žurku mātītēm biežāk bija tikai tad, ja augstas ekspozīcijas bija visas dzīves ilgumā. Tomēr līmeni, kas neizraisa efektu, precīzi nevar definēt. Augstāk minētās atrades paredzējums cilvēkam nav zināms. Klīniskos datus skatīt 5.1. apakšpunktā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kalcija karbonāts

Ciete, preželatinizēta

Karmelozes nātrija sāls

Sojas polisaharīdi

Citronskābes monohidrāts

Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks:

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Polisorbāts 80

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katra kastīte satur:

- vai nu 30 x 1 apvalkotās tabletes; 3 blisterus ar 10 x 1 apvalkotām tabletēm katrā alumīnija/ alumīnija perforētā dozējamu vienību blisterī,
- vai 90 x 1 apvalkotās tabletes; 9 blisterus ar 10 x 1 apvalkotām tabletēm katrā alumīnija/ alumīnija perforētā dozējamu vienību blisterī.

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar silikagēla kārbīņu un uzskrūvējamu, bērnam neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 30 apvalkotās tabletes. Katrā kartona kastītē ir viena pudele.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums: EU/1/17/1211/001

Blistera iepakojums: EU/1/17/1211/002

EU/1/17/1211/003

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums: EU/1/17/1211/004

Blistera iepakojums: EU/1/17/1211/005

EU/1/17/1211/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 26. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KĀRBIŅAS (PUDELES UN BLISTERU IEPAKOJUMIEM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes
entecavir

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

Katra tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī sojas polisaharīdus. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blistera iepakojums:

30 x 1 apvalkotās tabletes

90 x 1 apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums:

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pudeles iepakojums:

Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pudeles iepakojums:	EU/1/17/1211/001	30 apvalkotās tabletes
Blistera iepakojums:	EU/1/17/1211/002	30 x 1 apvalkotās tabletes
	EU/1/17/1211/003	90 x 1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entecavir Accord 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**TEKSTS UZ PUDELES UZLĪMES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes
entecavir

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

Katra apvalkotā tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī sojas polisaharīdus. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:
Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1211/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI/AL-AL BLISTERI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entecavir Accord 0,5 mg tabletes
entecavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ KĀRBIŅAS (PUDELES UN BLISTERU IEPAKOJUMIEM)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes
entecavir

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

Katra tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 1 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī sojas polisaharīdus. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blistera iepakojums:

30 x 1 apvalkotās tabletes

90 x 1 apvalkotās tabletes

Pudeles iepakojums:

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pudeles iepakojums:

Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Pudeles iepakojums:	EU/1/17/1211/004	30 apvalkotās tabletes
Blistera iepakojums:	EU/1/17/1211/005	30 x 1 apvalkotās tabletes
	EU/1/17/1211/006	90 x 1 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entecavir Accord 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**TEKSTS UZ PUDELES UZLĪMES****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes
entecavir

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

Katra apvalkotā tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 1 mg entekavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī sojas polisaharīdus. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1211/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI/AL-AL BLISTERI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entecavir Accord 1 mg tabletes
entecavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

entecavir

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Entecavir Accord un kādam nolūkam tās lieto

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Entecavir Accord lietošanas

Nelietojiet Entecavir Accord šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Entecavir Accord lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Entecavir Accord

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

Entecavir Accord kopā ar uzturu un dzērienu

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

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Entecavir Accord satur sojas polisaharīdus un nātriju

Šīs zāles satur sojas polisaharīdus. Ja Jums ir alerģija pret soju, nelietojiet šīs zāles. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Entecavir Accord

Entecavir Accord devai visiem pacientiem nav jābūt vienāda.

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

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

Jūsu deva būs atkarīga no tā

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

kā darbojas Jūsu aknas.

Bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 18 gadiem) ir pieejamas Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes un varētu būt pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Jūsu bērna ārsts lems par pareizo devu atkarībā no Jūsu bērna ķermeņa masas. Bērni ar ķermeņa masu no 32,6 kg var lietot 0,5 mg tableti vai varētu būt pieejams šķīdums iekšķīgai lietošanai. Pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz 32,5 kg ieteicams šķīdums iekšķīgai lietošanai. Visas devas jālieto vienreiz dienā iekšķīgi. Ieteikumu par entekavīra lietošanu bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg nav.

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

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

Entecavir Accord ir pieejams tikai 0,5 un 1 mg apvalkoto tablešu veidā. Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes vai kuriem ieteikta devas samazināšana, var būt pieejami citas entekavīru saturošas zāles ar piemērotāku zāļu formu.

Ja esat lietojis Entecavir Accord vairāk nekā noteikts

Tūlīt sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Entecavir Accord

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

Nepārtrauciet lietot Entecavir Accord bez ārsta konsultācijas

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Pacienti, kas ārstēti ar Entecavir Accord, ir ziņojuši par sekojošām blakusparādībām:

Pieaugušie:

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

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas kā pieaugušajiem, kā aprakstīts iepriekš, ar šādu atšķirību: ļoti bieži (vismaz 1 no 10 pacientiem): zems neitrofilo leukocītu līmenis (viens balto asins šūnu veids, kas ir svarīgs, cīnoties pret infekciju).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Entecavir Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles, blistera vai kastītes pēc EXP vai Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Entecavir Accord satur

Aktīvā viela ir entekavīrs.

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur entekavīra monohidrātu, kas atbilst 1 mg entekavīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: kalcija karbonāts, preželatinizēta ciete, nātrija karmeloze, sojas polisaharīdi, citronskābes monohidrāts, nātrija stearilfumarāts.

Tabletes apvalks:

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, polisorbāts 80

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Skatīt 2.punktu "Entecavir Accord satur sojas polisaharīdus un nātriju"

Entecavir Accord ārējais izskats un iepakojums

Entecavir Accord 0,5 mg apvalkotās tabletes: baltas vai gandrīz baltas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "J" vienā pusē un "110" otrā pusē.

Entecavir Accord 1 mg apvalkotās tabletes: sārtas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "J" vienā pusē un "111" otrā pusē.

Entecavir Accord tiek piegādāts kastītēs, kas satur 30 x 1 vai 90 x 1 apvalkotās tabletes (vienas devas blisteros) un pudelēs, kas satur 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Accord Healthcare Limited, AK
Tel: 0044 208 863 1427

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

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