

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 0,5 mg entekavīra (*entecavirum*).

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 1 mg entekavīra (*entecavirum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

*Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes*

Katra apvalkotā tablete satur 62,5 mg laktozes monohidrāta.

*Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes*

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar slīpām malām un ar iegravētu "M" vienā pusē un "EA" otrā pusē. Diametrs: aptuveni 6,8 mm.

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar slīpām malām un ar iegravētu "M" vienā pusē un "EB" otrā pusē. Diametrs: aptuveni 8,8 mm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

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

Entecavir Viatris lietošana indicēta arī hroniskas HBV infekcijas ārstēšanai nukleozīdus iepriekš nelietojušiem pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuriem ir kompensēta aknu slimība ar pierādījumiem par aktīvu 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 pediatriem pacientiem skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

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

Entecavir Viatris ir pieejams tikai kā 0,5 un 1 mg apvalkotās tabletes. Pacientiem, kas nespēj norīt tabletes vai kam ir ieteicams samazināt devu, var būt pieejamas citas piemērotākas entekavīru saturošas zāļu formas.

##### Devas

###### *Kompensēta aknu slimība*

###### Pacienti, kas agrāk nav ārstēti ar nukleozīdiem

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,5 mg vienu reizi dienā ar ēdienu vai bez tā.

###### Pret lamivudīnu refraktāri pacienti (t. i. terapijas ar lamivudīnu laikā ir pierādīta virēmija vai ir lamivudīna rezistence [LVDr mutācijas]) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu)

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 1 mg vienu reizi 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 krustenisko 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 hepatītu B, 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.

###### *Pediatrikajā populācija*

Lai lietotu atbilstošu devu pediatrikajā populācijā, ir pieejamas Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes un devām zem 0,5 mg var būt pieejams perorāls šķīdums.

Lēmumam sākt terapiju pediatriem 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 rezistentā 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. Šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 32,6 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 pacienti*

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 dienas devas samazināšana, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Ja šķīdums iekšķīgai lietošanai nav pieejams, kā alternatīvu variantu var izmantot devas pielāgošanu, palielinot intervālu starp devām, kā norādīts tabulā. Ieteiktās devu modifikācijas balstās uz ierobežota apjoma datu ekstrapolāciju, un to drošums un efektivitāte nav klīniski izvērtēta. Tāpēc viroloģiskā reakcija rūpīgi jākontrolē.

| Kreatinīna klīrenss<br>(ml/min)   | Entekavīra deva*                                             |                                                             |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                   | Ar nukleozīdiem iepriekš<br>neārstēti pacienti               | Pret lamivudīnu refraktāra vai<br>dekompensēta aknu slimība |
| ≥ 50                              | 0,5 mg vienu reizi dienā                                     | 1 mg vienu reizi dienā                                      |
| 30–49                             | 0,25 mg vienu reizi dienā*<br>VAI<br>0,5 mg reizi 48 stundās | 0,5 mg vienu reizi dienā                                    |
| 10–29                             | 0,15 mg vienu reizi dienā*<br>VAI<br>0,5 mg reizi 72 stundās | 0,3 mg vienu reizi dienā*<br>VAI<br>0,5 mg reizi 48 stundās |
| < 10<br>Hemodialīze vai<br>CAPD** | 0,05 mg vienu reizi dienā*<br>VAI<br>0,5 mg reizi 5–7 dienās | 0,1 mg vienu reizi dienā*<br>VAI<br>0,5 mg reizi 72 stundās |

- \* devām < 0,5 mg ir ieteicams entekavīra šķīdums iekšķīgai lietošanai
- \*\* hemodialīzes dienās entekavīru lieto pēc hemodialīzes.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

### Lietošanas veids

Entecavir Viatris jālieto iekšķīgi.

## **4.3. Kontrindikācijas**

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

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Nieru darbības traucējumi

Ieteicams piemērot devas slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ieteiktās devu modifikācijas balstās uz ierobežota apjoma datu ekstrapolāciju, un to drošums 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 daži pacienti 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). Pēc terapijas paasinājumus parasti pavada HBV DNS paaugstināšanās, un lielākā daļa ir pašlimitējoši. Tomēr ir ziņots arī par smagiem paasinājumiem, tostarp letāliem.

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

### Pacienti ar dekompensētu aknu slimību

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

### Laktacidoze un smaga hepatomegālija ar steatozi

Sakarā ar nukleozīdu analogu lietošanu ziņots par laktacidozi (bez hipoksēmijas), dažreiz letālu, kas parasti bija saistīta ar smagu hepatomegāliju un aknu steatozi. Tā kā entekavīrs ir nukleozīdu analogs, šādu risku nevar izslēgt. Ārstēšana ar nukleozīdu analogiem jāpārtrauc, ja strauji paaugstinās aminotransferāžu līmenis, progresē hepatomegālija vai metabola/ laktacidoze, kuras etioloģija nav

zināma. Labdabīgi gremošanas traucējumu simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā var norādīt uz laktacidozes attīstību. Smagi gadījumi, kas dažreiz bija letāli, bija saistīti ar pankreatītu, aknu mazspēju/aknu steatozi, nieru mazspēju un paaugstinātu laktāta līmeni serumā. Jāievēro piesardzība, ja ordinē nukleozīdu analogus jebkuram pacientam (sevišķi sievietēm ar paaugstinātu ķermeņa masu) ar hepatomegāliju, hepatītu vai, ja ir citi aknu slimības riska faktori. Šos pacientus rūpīgi jānovēro.

Lai diferencētu aminotransferāžu paaugstināšanos kā reakciju uz ārstēšanu no paaugstināšanās sakarā ar varbūtēju laktacidozi, ārstam 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 sekojošu entekavīra rezistences risku, neskatoties uz aknu slimības smaguma pakāpi; pacientiem ar dekompensētu aknu slimību viroloģisks uzliesmojums var būt saistīts ar nopietnām aknu pamatslimības klīniskajām komplikācijām. Tādēļ pacientiem ar dekompensētu aknu slimību un lamivudīna rezistentu HBV jāapsver entekavīra un otra pretvīrusu līdzekļa (kuram nepastāv krusteniskā rezistence ar lamivudīnu vai entekavīru) kombinācijas lietošana entekavīra monoterapijas vietā.

#### Pediatriskā populācija

Pediatriem pacientiem, kuriem pirms terapijas sākšanas HBV DNS bija  $\geq 8,0 \log_{10}$  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 pediatriem pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša hroniska aktīva B hepatīta terapija vai pat terapija visu mūžu, jāapsver entekavīra ietekme uz turpmākām terapijas izvēles iespējām.

#### Aknu transplantāta recipienti

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

#### Līdztekus infekcija ar hepatītu C vai D

Nav datu par entekavīra efektivitāti pacientiem, kas līdztekus inficēti arī ar hepatītu C vai D vīrusu.

#### Ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV)/HBV vienlaicīgi inficēti pacienti, kas līdztekus nesaņem antiretrovirālo terapiju

Entekavīra darbība nav izvērtēta pacientiem, kas vienlaikus ir inficēti ar HIV/HBV un nesaņem efektīvu HIV ārstēšanu. HIV rezistences rašanās tika novērota, kad entekavīru lietoja hroniskas

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

#### HIV/HBV inficēti pacienti, kas līdztekus saņem antiretrovirālo terapiju

Entekavīra darbība ir pētīta 68 pieaugušajiem, kuri vienlaikus bija inficēti ar HIV un HBV un HAART ietvaros saņēma lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav pieejami dati par entekavīra efektivitāti HBeAg negatīviem pacientiem, kas vienlaikus inficēti arī ar HIV. Ir pieejams ierobežots datu apjoms par vienlaikus arī ar HIV inficētiem pacientiem, kam ir mazs CD4 šūnu skaits ( $< 200$  šūnām/mm<sup>3</sup>).

#### Vispārēji

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

#### Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

### **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 dizoprosilfumarātu, entekavīra vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas tiek izvadītas renāli vai ietekmē nieru funkciju, nav izvērtēta. Ja entekavīru lieto vienlaikus ar šādām zālēm, tad pacients rūpīgi jānovēro, vai nav blakusparādību.

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

Entekavīrs nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, induktors vai inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc nav paredzamas, ka varētu būt iespējamās CYP450 mediētas aktīvās vielas 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 Viatrix grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav datu par entekavīra ietekmi uz HBV pārnesanu no mātes jaundzimušajam. Tāpēc atbilstoši jārīkojas, lai jaundzimušais neiegūst HBV.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai entekavīrs nonāk mātes pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem parādīja, ka entekavīrs tiek ekskretēts pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Entecavir Viatris 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 nevēlamās blakusparādības, kas var kavēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma 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 Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

#### 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 drošuma profilu, tai skaitā izmaiņas laboratorijas analīžu rezultātos, grupā, kas saņēma 0,5 mg entekavīra dienā (679 HBeAg pozitīvi vai negatīvi pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši nukleozīdu terapiju, tika ārstēti vidēji 53 nedēļas), grupā, kas saņēma 1 mg entekavīra dienā (183 pret lamivudīnu refraktāri 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.

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



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

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

#### 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, kas < 2,5 g/dl, novēroja < 1 % pacientu, amilāzes līmeni, kas > 3 reizes pārsniedza sākotnējo līmeni, 2 % pacientu, lipāzes līmeni, kas > 3 reizes pārsniedza sākotnējo līmeni, 11 % pacientu un trombocītu skaitu, kas < 50 000/mm<sup>3</sup>, < 1 % pacientu.

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pret lamivudīnu refraktāri pacienti, 4 % bija novērojama ALAT paaugstināšanās par > 3 reizēm salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni, un < 1 % bija novērojama ALAT paaugstināšanās par > 2 reizēm salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni vienlaikus ar kopējā bilirubīna pieaugumu par > 2 reizēm salīdzinājumā ar ULN un > 2 reizēm salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Amilāzes līmenis, kas > 3 reizes lielāks par sākotnējo līmeni, bija 2 % pacientu, lipāzes līmenis, kas > 3 reizes lielāks par sākotnējo līmeni, bija 18 % pacientu un trombocītu skaits < 50 000/mm<sup>3</sup> < 1 % pacientu.

##### *Paasinājumi terapijas laikā*

Pētījumos ar pacientiem, kas agrāk nebija saņēmuši nukleozīdus, terapijas laikā ALAT paaugstināšanos, kas bija > 10 reizes virs ULN un > 2 reizes virs sākotnējā līmeņa, novēroja 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 līmenis sāka palielināties vidēji pēc 4–5 nedēļām, un parasti tas samazinājās, turpinoties terapijai; lielākajā daļā gadījumu tas bija saistīts ar virālās slodzes samazināšanos par  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ , kas notika pirms vai vienlaicīgi ar ALAT līmeņa paaugstināšanos. Terapijas laikā ieteicams periodiski monitorēt aknu funkciju.

##### *Paasinājumi pēc terapijas pārtraukšanas*

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

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

## Pediatriskā populācija

Entekavīra drošuma profils pediatriskiem 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 99 nedēļas. Pediatriskiem pacientiem, kuri lietoja entekavīru, novērotās blakusparādības atbilda blakusparādībām, kuras novēroja entekavīra klīniskajos pētījumos pieaugušajiem (skatīt Drošuma profila kopsavilkums un 5.1. apakšpunktu) ar šādu izņēmumu pediatriskiem pacientiem:

- ļoti bieži sastopama blakusparādība: neitropēnija.

## 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 *Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā* norādītajām blakusparādībām, vienu papildu blakusparādību [bikarbonāta koncentrācijas samazināšanos asinīs (2 %)] ar entekavīru ārstētiem pacientiem novēroja līdz 48. nedēļai. 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 sākotnēji bija augsts CTP punktu skaits, pastāvēja lielāks nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko analīžu rezultātu patoloģiskas izmaiņas: 48 nedēļu laikā nevienam pacientam ar dekompensētu aknu slimību, ko ārstēja ar entekavīru, nenovēroja ALAT koncentrācijas palielināšanos, kas > 10 reizes pārsniegtu ULN un > 2 reizes pārsniegtu sākotnējo līmeni, un 1 % pacientu ALAT koncentrācija palielinājās par > 2 reizēm salīdzinājumā ar sākotnējo kopā ar kopējā bilirubīna līmeņa palielināšanos par > 2 reizēm salīdzinājumā ar ULN un > 2 reizēm salīdzinājumā ar sākotnējo. Albumīna līmeni, kas < 2,5 g/dl, novēroja 30 % pacientu, lipāzes līmeni, kas bija > 3 reizes lielāks par sākotnējo, novēroja 10 % pacientu un trombocītu skaitu, kas bija < 50 000/mm<sup>3</sup>, novēroja 20 % pacientu.

### *Pieredze ar pacientiem, kam vienlaikus ir arī HIV infekcija*

Entekavīra drošuma 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 drošuma 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 ieguvuma/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  $K_i$  HBV DNS polimerāzei ir 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entekavīra TF ir celulārās  $\alpha$ ,  $\beta$  un  $\delta$  DNS polimerāzes vājš inhibitors pie  $K_i$  vērtībām no 18 līdz 40  $\mu\text{M}$ . Turklāt lielām entekavīra devām nav attiecīgu novēlamu reakciju uz  $\gamma$  polimerāzi vai mitohondriju DNS sintēzi HepG2 šūnās ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

#### Pretvīrusu aktivitāte

Entekavīrs 0,004  $\mu\text{M}$  koncentrācijā inhibē HBV DNS sintēzi (samazināšanās par 50 %,  $\text{EC}_{50}$ ) cilvēka HepG2 šūnās, kas transfektētas ar dabiski sastopamu HBV tipu. Entekavīra  $\text{EC}_{50}$  vērtības mediāna pret LVDr HBV (rtL180M un rtM204V) bija 0,026  $\mu\text{M}$  (robežās 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Rekombinantie vīrusi, kas kodē adefovīra rezistentas substitūcijas rtN236T vai rtA181V, pilnībā saglabā jutību pret entekavīru.

Analizējot entekavīra inhibējošo aktivitāti, izmantojot vairāku laboratorisko un klīnisko HIV-1 izolātu paneli, kā arī dažādas šūnas un raudzes apstākļus, tika iegūtas  $\text{EC}_{50}$  vērtības diapazonā no 0,026 līdz  $> 10 \mu\text{M}$ ; mazākas  $\text{EC}_{50}$  vērtības tika novērotas gadījumos, kad raudzē 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 raudzēs abakavīrs, didanozīns, lamivudīns, stavudīns, tenofovīrs vai zidovudīns nebija antagonistiski pret entekavīra anti-HBV aktivitāti plašā koncentrāciju diapazonā. HIV pretvīrusu analīzēs entekavīrs nebija antagonistisks šūnu kultūrā šo sešu NRTIs vai emtricitabīna anti-HIV aktivitātei koncentrācijā, kas bija mērāma mikromolos.

#### Rezistence šūnu kultūrā

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

## Klīniskā pieredze

Noderīgums parādīts aktīvi kontrolētos klīniskos pētījumos ar 1633 pieaugušajiem ar hronisku B hepatīta infekciju, pierādītu vīrusu replikāciju un kompensētu aknu slimību, pamatojoties uz histoloģisko, virusoloģisko, bioķīmisko un seroloģisko reakciju pēc 48 nedēļu terapijas. Entekavīra drošumu 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  $\geq 2$ -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. Sākotnējais ALAT līmenis, kas bija  $\geq 2$  reizes lielāks par ULN, un sākotnējie HBV DNS rezultāti, kas bija  $\leq 9,0 \log_{10}$  kopijām/ml, bija saistīti ar izteiktāku viroloģisku reakciju (48. nedēļā HBV DNS bija  $< 400$  kopijām/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 nebija saņēmuši nukleozīdus  
48 nedēļu ilgu randomizētu, dubultaklu pētījumu rezultāti, kur salīdzināts entekavīrs (ETV) un lamivudīns (LVD) HBeAg pozitīviem (022) un HBeAg negatīviem (027) pacientiem, redzami tabulā.

|                                                                           | Ar nukleozīdiem neārstēti             |                                       |                                       |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                           | HBeAg pozitīvi<br>(pētījums 022)      |                                       | HBeAg negatīvi<br>(pētījums 027)      |                                       |
|                                                                           | ETV<br>0,5 mg<br>vienu reizi<br>dienā | LVD<br>100 mg<br>vienu reizi<br>dienā | ETV<br>0,5 mg<br>vienu reizi<br>dienā | LVD<br>100 mg<br>vienu reizi<br>dienā |
| n                                                                         | 314 <sup>a</sup>                      | 314 <sup>a</sup>                      | 296 <sup>a</sup>                      | 287 <sup>a</sup>                      |
| Histoloģiska uzlabošanās <sup>b</sup>                                     | 72 %*                                 | 62 %                                  | 70 %*                                 | 61 %                                  |
| Ishak fibrozes skalas rezultāta<br>uzlabošanās                            | 39 %                                  | 35 %                                  | 36 %                                  | 38 %                                  |
| Ishak fibrozes skalas rezultāta<br>pasliktināšanās                        | 8 %                                   | 10 %                                  | 12 %                                  | 15 %                                  |
| n                                                                         | 354                                   | 355                                   | 325                                   | 313                                   |
| Virālās slodzes samazināšanās<br>( $\log_{10}$ kopijas/ml) <sup>c</sup>   | -6,86*                                | -5,39                                 | -5,04*                                | -4,53                                 |
| HBV DNS nav nosakāms<br>( $< 300$ kopijām/ml atbilstoši PQR) <sup>c</sup> | 67 %*                                 | 36 %                                  | 90 %*                                 | 72 %                                  |
| ALAT normalizēšanās ( $\leq 1$ reizi vairāk<br>par ULN)                   | 68 %*                                 | 60 %                                  | 78 %*                                 | 71 %                                  |
|                                                                           |                                       |                                       |                                       |                                       |
| HBeAg serokonversija                                                      | 21 %                                  | 18 %                                  |                                       |                                       |

\*p vērtība pret lamivudīnu  $< 0,05$

<sup>a</sup> pacienti ar novērtējamu sākotnējo histoloģisko ainu (Knodela nekroiekaisuma punktu skaits sākotnēji  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> primārais mērķa kritērijs

<sup>c</sup> Roche Cobas AmpliCor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml)

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

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

|                                                                           | Pret lamivudīnu refraktāri    |                              |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|                                                                           | HBeAg pozitīvi (pētījums 026) |                              |
|                                                                           | ETV 1,0 mg vienu reizi dienā  | LVD 100 mg vienu reizi dienā |
| n                                                                         | 124 <sup>a</sup>              | 116 <sup>a</sup>             |
| Histoloģiska uzlabošanās <sup>b</sup>                                     | 55 %*                         | 28 %                         |
| Ishak fibrozes skalas rezultāta uzlabošanās                               | 34 %*                         | 16 %                         |
| Ishak fibrozes skalas rezultāta pasliktināšanās                           | 11 %                          | 26 %                         |
| n                                                                         | 141                           | 145                          |
| Virālās slodzes samazināšanās (log <sub>10</sub> kopijas/ml) <sup>c</sup> | -5,11*                        | -0,48                        |
| HBV DNS nav nosakāms (< 300 kopijām/ml atbilstoši PCR) <sup>c</sup>       | 19 %*                         | 1 %                          |
| ALAT normalizēšanās (≤1 reizi vairāk par ULN)                             | 61 %*                         | 15 %                         |
|                                                                           |                               |                              |
| HBeAg serokonversija                                                      | 8 %                           | 3 %                          |

\* p vērtība pret lamivudīnu < 0,05

<sup>a</sup> pacienti ar novērtējamu sākotnējo histoloģisko ainu (Knodela nekroiekaisuma punktu skaits sākotnēji ≥ 2)

<sup>b</sup> primārais mērķa kritērijs

<sup>c</sup> 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. Atbildes reakcijas kritērijs bija HBV vīrusu supresija (HBV DNS < 0,7 MEq/ml, nosakot pēc bDNS) un HBeAg (HBeAg pozitīviem pacientiem) izzušana vai ALAT, kas < 1,25 reizēm salīdzinājumā ar ULN (HBeAg negatīviem pacientiem). Pacientus, kuriem bija atbildes reakcija, novēroja vēl papildus 24 nedēļas pēc terapijas. Pacienti, kuri sasniedza virusoloģiskos, bet ne seroloģiskos vai bioķīmiskos kritērijus, turpināja terapiju pēc maskētās metodes. Pacientiem, kuriem nebija virusoloģiskas reakcijas, ordinēja alternatīvu terapiju.

Ar nukleozīdiem iepriekš neārstēti

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 pacientiem, kas turpināja terapiju ilgāk par 52 nedēļām (mediāna 96 nedēļas), bija šāds rezultāts:

81 % no 243 ar entekavīru ārstētiem pacientiem un 39 % no 164 ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem HBV DNS bija < 300 kopijām/ml, nosakot pēc PQR, bet ALAT normalizāciju (≤ 1 reizi no ULN) novēroja 79 % ar entekavīru ārstētu un 68 % ar lamivudīnu ārstētu pacientu.

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).

Dozēšanas beigās 26 ar entekavīru ārstētiem un 28 ar lamivudīnu ārstētiem pacientiem, kas turpināja terapiju ilgāk par 52 nedēļām (mediāna 96 nedēļas), 96 % ar entekavīru ārstētu un 64 % ar lamivudīnu ārstētu pacientu HBV DNS bija < 300 kopijām/ml, nosakot saskaņā ar PQR. ALAT normalizācija ( $\leq 1$  reize ULN) bija 27% ar entekavīru ārstēto un 21% ar lamivudīnu ārstēto pacientu dozēšanas beigās.

Pacientiem, kas atbilda protokolā definētajiem atbildes reakcijas kritērijiem, 24 nedēļu novērošanas periodā pēc terapijas šī reakcija saglabājās 75 % (83/111) uz ārstēšanu ar entekavīru reaģējušu pacientu salīdzinājumā ar 73 % (68/93) uz ārstēšanu ar lamivudīnu reaģējušu pacientu, kas piedalījās pētījumā 022, un 46 % (131/286) uz ārstēšanu ar entekavīru reaģējušu pacientu salīdzinājumā ar 31 % (79/253) uz ārstēšanu ar lamivudīnu reaģējušu pacientu, kas piedalījās pētījumā 027. Līdz 48. nedēļai pēcterapijas novērošanas perioda laikā nozīmīgai daļai HBeAg negatīvu pacientu bija izzudusi atbildes 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 šiem 57 pacientiem (96 %) bija histoloģiska uzlabošanās, kā iepriekš noteikts, un 50 no šiem 57 pacientiem (88 %) bija  $\geq 1$  punkta samazinājums saskaņā ar *Ishak* fibrozes skalas rādītāju. 25 no 43 pacientiem (58%), kuriem sākotnējais novērtējums pēc *Ishak* fibrozes skalas bija  $\geq 2$ , tas samazinājās par  $\geq 2$  punktiem. Visiem (10/10) pacientiem, kuriem sākotnēji bija progresējoša fibroze vai ciroze (4, 5 vai 6 pēc *Ishak* fibrozes skalas), novēroja  $\geq 1$  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  $\leq 1$  reizi ULN. Visiem 57 pacientiem HBsAg palika pozitīvs.

#### *Pret lamivudīnu refraktāri*

HBeAg pozitīvie (pētījums 026): ārstēšana ar entekavīru līdz 96 nedēļām (n = 141) deva kumulatīvu 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 ( $\leq 1$  reizes ULN) dozēšanas beigās.

#### *Vecums/dzimums*

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

#### *Ilgtermiņa novērošanas pētījums*

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

ETV grupās. Visbiežākais ziņotais ļaundabīgais audzējs gan ETV, gan ne- ETV grupās bija HCK, kam sekoja gastrointestinālie ļaundabīgi audzēji.

### Īpašās populācijas

#### *Pacienti ar dekompensētu aknu slimību*

Pētījumā 048 191 pacients ar HBeAg pozitīvu vai negatīvu hronisku HBV infekciju un pierādītu aknu dekompensāciju, kas tika definēta kā 7 vai vairāk CTP punkti, saņēma 1 mg entekavīra vienu reizi dienā vai 10 mg adefovīra dipivoksila vienu reizi dienā. Pētījumā piedalījās pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši HBV terapiju, un pacienti, kas bija saņēmuši iepriekšēju terapiju (izņēmums bija iepriekšēja terapija ar entekavīru, adefovīra dipivoksilu vai tenofovīra 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 saskaņā ar PQR, bija 7,83 log<sub>10</sub> kopijas/ml, un vidējā ALAT koncentrācija serumā bija 100 V/l; 54 % pacientu bija HBeAg pozitīvi, un 35 % pacientu sākotnēji 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<br>1 mg vienu<br>reizi dienā | Adefovīrs<br>Dipivoksils<br>10 mg vienu<br>reizi dienā | ETV<br>1 mg vienu<br>reizi dienā | Adefovīrs<br>Dipivoksils<br>10 mg vienu<br>reizi dienā |
| n                                                                                       | 100                              | 91                                                     | 100                              | 91                                                     |
| HBV DNS <sup>a</sup>                                                                    |                                  |                                                        |                                  |                                                        |
| Proporcija nenosakāma (< 300 kopiju/ml) <sup>b</sup>                                    | 49 %*                            | 16 %                                                   | 57 %*                            | 20 %                                                   |
| Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo (log <sub>10</sub> kopijas/ml) <sup>c</sup> | -4,48*                           | -3,40                                                  | -4,66                            | -3,90                                                  |
| Stabils vai labāks CTP punktu skaits <sup>b,d</sup>                                     | 66 %                             | 71 %                                                   | 61 %                             | 67 %                                                   |
| MELD punktu skaits<br>Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo <sup>c,e</sup>        | -2,0                             | -0,9                                                   | -2,6                             | -1,7                                                   |
| HBsAg izzušana <sup>b</sup>                                                             | 1 %                              | 0                                                      | 5 %                              | 0                                                      |
| Šādu parametru normalizācija: <sup>f</sup>                                              |                                  |                                                        |                                  |                                                        |
| ALAT (≤ 1 X salīdz. ar ULN) <sup>b</sup>                                                | 46/78 (59 %)<br>*                | 28/71 (39 %)<br>*                                      | 49/78 (63 %)<br>*                | 33/71 (46 %)<br>*                                      |
| Albumīns (≤ 1 X salīdz. ar LLN) <sup>b</sup>                                            | 20/82 (24 %)<br>*                | 14/69 (20 %)<br>*                                      | 32/82 (39 %)<br>*                | 20/69 (29 %)<br>*                                      |
| Bilirubīns (≤ 1 X salīdz. ar ULN) <sup>b</sup>                                          | 12/75 (16 %)<br>*                | 10/65 (15 %)<br>*                                      | 15/75 (20 %)<br>*                | 18/65 (28 %)<br>*                                      |
| Protrombīns (≤ 1 X salīdz. ar ULN) <sup>b</sup>                                         | 9/95 (9 %)*                      | 6/82 (7 %)*                                            | 8/95 (8 %)*                      | 7/82 (9 %)*                                            |

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PQR raudze (LLOQ = 300 kopijas/ml)

<sup>b</sup> NC = F (izstājies = neveiksme — noncompleter = failure) nozīmē, ka terapijas pārtraukšana pirms analīzes nedēļas, tostarp tādu iemeslu dēļ kā nāve, efektivitātes trūkums, blakusparādība, neatbilstība/novērošanas neturpināšana, tiek klasificēta kā neveiksme (piem., HBV DNS ≥ 300 kopijām/ml)

<sup>c</sup> NC = M (izstājies = nav iespējams sazināties — noncompleters = missing)

<sup>d</sup> Definēts kā nemainīgs vai mazāks CTP punktu skaits salīdzinājumā ar sākotnējo.

<sup>e</sup> Sākotnējais vidējais MELD punktu skaits ETV bija 17,1 un adefovīra dipivoksilam — 15,3.

<sup>f</sup> Pacientiem, kuriem sākotnēji konstatētas patoloģiskas 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.

#### *Ar HIV/HBV vienlaikus inficēti pacienti, kas līdztekus saņem HAART*

Pētījumā 038 bija iekļauti 67 HBeAg pozitīvi un 1 HBeAg negatīvs pacients, kas bija inficēti arī ar HIV. Pacientiem bija stabila kontrolēta HIV infekcija (HIV RNS < 400 kopijām/ml) ar HBV virēmijas recidīvu, saņemot lamivudīnu saturošu ārstēšanu ar HAART. HAART režīmi neietvēra emtricitabīnu vai tenofovīra dizoproksila fumarātu. Sākotnēji ar entekavīru ārstēti pacienti bija iepriekš saņēmuši lamivudīnu ar terapijas laika mediānu 4, 8 gadus, un CD4 šūnu skaita mediāna bija 494 šūnas/mm<sup>3</sup> (tikai 5 pacientiem CD4 skaits bija < 200 šūnām/mm<sup>3</sup>). Pacienti turpināja terapiju ar lamivudīnu, un viņiem tika noteikts 24 nedēļas papildus lietot 1 mg entekavīra vienu reizi dienā (n = 51) vai placebo (n = 17), kam sekoja papildus 24 nedēļas, kad visi pacienti saņēma entekavīru. 24. nedēļā HBV virālās slodzes samazināšanās bija ievērojami lielāka, lietojot entekavīru (-3,65 salīdzinājumā ar palielināšanos par 0,11 log<sup>10</sup> kopijām/ml). Pacientiem, kas jau sākotnēji tika iekļauti entekavīra grupā, HBV DNS samazināšanās 48. nedēļā bija -4,20 log<sub>10</sub> kopijas/ml, ALAT normalizācija tika novērota 37 % pacientu, kam sākotnēji bija patoloģisks ALAT līmenis, un neviens pacients nesasniedza HBeAg serokonversiju.

#### *HIV/HBV vienlaikus inficēti pacienti, kas līdztekus nesaņem HAART*

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

#### *Aknu transplantāta recipienti*

Entekavīra lietošanas (pa 1 mg vienu reizi dienā) drošumu 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*

Entekavīra efektivitātes un drošuma pētījums 189 un tajā piedalās 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). Randomizācija notika atbilstoši vecuma grupām (no 2 līdz 6 gadu, no vairāk nekā 6 līdz 12 gadu 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 log<sub>10</sub> SV/ml un vidējais ALAT līmenis bija 103 V/l. Nozīmīgāko efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti 48. un 96. nedēļā ir attēloti tabulā.

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

<sup>a</sup> NC = 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 randomizētie salīdzinošie dati ir pieejami tikai par laiku līdz 48. nedēļai.

Pediātriskās rezistences izvērtēšanas pamatā ir dati par nukleozīdus agrāk nesaņēmušiem pediātriskiem pacientiem ar HBeAg-pozitīvu hronisku HBV infekciju divos klīniskajos pētījumos (028 un 189). Divos pētījumos ieguva datus par rezistenci no 183 pacientiem, ko ārstēja un uzraudzīja 1. gadā, un no 180 pacientiem, ko ārstēja un uzraudzīja 2. gadā. Genotipisko novērtējumu veica visiem pacientiem, kam bija pieejami paraugi un kam līdz 96. nedēļai novēroja viroloģiskās rezistences pazīmes vai kam 48. vai 96. nedēļā HBV DNS bija ≥ 50 SV/ml. 2. gada laikā genotipiskā rezistence pret ETV tika atklāta 2 pacientiem (rezistences kumulatīvā iespējamība 2. gadā 1,1 %).

#### 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 rezistences rašanās pret entekavīru līdz 5. gadam, pētījumi ar pacientiem, kas iepriekš nav ārstēti ar nukleozīdiem |         |         |                      |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                                                                  | 1. gads | 2. gads | 3. gads <sup>a</sup> | 4. gads <sup>a</sup> | 5. gads <sup>a</sup> |
| Ārstēti pacienti, kam kontrolē rezistences rašanos <sup>b</sup>                                                                  | 663     | 278     | 149                  | 121                  | 108                  |
| <b>Pacienti noteiktā gadā, kam:</b>                                                                                              |         |         |                      |                      |                      |
| – rodas genotipiska ETVr <sup>c</sup>                                                                                            | 1       | 1       | 1                    | 0                    | 0                    |
| – genotipiska ETVr <sup>c</sup> ar pirmajām viroloģiskās rezistences pazīmēm <sup>d</sup>                                        | 1       | 0       | 1                    | 0                    | 0                    |
| <b>Kumulatīvā iespējamība, ka:</b>                                                                                               |         |         |                      |                      |                      |

| Genotipiskās rezistences rašanās pret entekavīru līdz 5. gadam, pētījumi ar pacientiem, kas iepriekš nav ārstēti ar nukleozīdiem |         |         |                      |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                                                                  | 1. gads | 2. gads | 3. gads <sup>a</sup> | 4. gads <sup>a</sup> | 5. gads <sup>a</sup> |
| – rodas genotipiska ETVr <sup>c</sup>                                                                                            | 0,2 %   | 0,5 %   | 1,2 %                | 1,2 %                | 1,2 %                |
| – genotipiska ETVr <sup>c</sup> ar pirmajām viroloģiskās rezistences pazīmēm <sup>d</sup>                                        | 0,2 %   | 0,2 %   | 0,8 %                | 0,8 %                | 0,8 %                |

- <sup>a</sup> Rezultāti atspoguļo 1 mg lielas entekavīra devas lietošanu 147 no 149 pacientiem 3. gadā un visiem pacientiem 4. un 5. gadā, un vidēji 20 nedēļas garu entekavīra un lamivudīna kombinēto terapiju (kurai sekoja ilgstoša entekavīra terapija) 130 no 149 pacientiem 3. gadā un 1 nedēļu 1 no 121 pacienta 4. gadā pārejas pētījuma laikā.
- <sup>b</sup> Iekļauti pacienti, kam terapijas laikā veikts vismaz viens HBV DNS mērījums, izmantojot PQR, kas notika 24. nedēļā vai vēlāk līdz 58. nedēļai (1. gads), pēc 58. nedēļas laikā līdz 102. nedēļai (2. gads), pēc 102. nedēļas laikā līdz 156. nedēļai (3. gads), pēc 156. nedēļas laikā līdz 204. nedēļai (4. gads) vai pēc 204. nedēļas laikā līdz 252. nedēļai (5. gads).
- <sup>c</sup> Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.
- <sup>d</sup> Pieaugums par  $\geq 1 \log_{10}$  attiecībā pret zemāko rādītāju, kas noteikts HBV DNS analīzē, izmantojot PQR; apstiprināts ar veiksmīgiem mērījumiem vai arī 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 rezistences substitūcijas un, ka tās nelielā skaitā var būt sastopamas pirms ārstēšanas ar entekavīru. 240 nedēļu laikā 3 no 10 pacientiem novēroja viroloģiskās rezistences pazīmes (pieaugums par  $\geq 1 \log_{10}$  attiecībā pret zemāko skaitu). Tabulā apkopoti dati par rezistences pret entekavīru veidošanos 240 nedēļu laikā pētījumos, kas veikti pret lamivudīnu refraktāriem pacientiem.

| Genotipiskās rezistences rašanās pret entekavīru līdz 5. gadam, pētījumi ar pret lamivudīnu refraktāriem pacientiem |                    |                     |                      |                      |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                                                     | 1. gads            | 2. gads             | 3. gads <sup>a</sup> | 4. gads <sup>a</sup> | 5. gads <sup>a</sup> |
| Ārstēti pacienti, kam kontrolē rezistences rašanos <sup>b</sup>                                                     | 187                | 146                 | 80                   | 52                   | 33                   |
| <b>Pacienti noteiktā gadā, kam:</b>                                                                                 |                    |                     |                      |                      |                      |
| – rodas genotipiska ETVr <sup>c</sup>                                                                               | 11                 | 12                  | 16                   | 6                    | 2                    |
| – genotipiska ETVr ar pirmajām viroloģiskās rezistences pazīmēm <sup>d</sup>                                        | 2 <sup>e</sup>     | 14 <sup>e</sup>     | 13 <sup>e</sup>      | 9 <sup>e</sup>       | 1 <sup>e</sup>       |
| <b>Kumulatīvā iespējamība, ka:</b>                                                                                  |                    |                     |                      |                      |                      |
| – rodas genotipiska ETVr <sup>c</sup>                                                                               | 6,2 %              | 15 %                | 36,3 %               | 46,6 %               | 51,45 %              |
| – genotipiska ETVr <sup>c</sup> ar pirmajām viroloģiskās rezistences pazīmēm <sup>d</sup>                           | 1,1 % <sup>e</sup> | 10,7 % <sup>e</sup> | 27 % <sup>e</sup>    | 41,3 % <sup>e</sup>  | 43,6 % <sup>e</sup>  |

- <sup>a</sup> Rezultāti atspoguļo entekavīra un lamivudīna kombinētās terapijas lietošanu vidēji 13 nedēļas (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 pārejas pētījumā.
- <sup>b</sup> Iekļauti pacienti, kam terapijas laikā veikts vismaz viens HBV DNS mērījums, izmantojot PQR, kas notika 24. nedēļā vai vēlāk līdz 58. nedēļai (1. gads), pēc 58. nedēļas laikā līdz 102. nedēļai (2. gads), pēc 102. nedēļas laikā līdz 156. nedēļai (3. gads), pēc 156. nedēļas laikā līdz 204. nedēļai (4. gads) vai pēc 204. nedēļas laikā līdz 252. nedēļai (5. gads).
- <sup>c</sup> Pacientiem konstatētas arī LVDr substitūcijas.
- <sup>d</sup> Pieaugums par  $\geq 1 \log_{10}$  attiecībā pret zemāko rādītāju, kas noteikts HBV DNS analīzē, izmantojot PQR; apstiprināts ar veiksmīgiem mērījumiem vai arī noteikta laika posma beigās.
- <sup>e</sup> ETVr radās jebkurā gadā; viroloģiskās rezistences pazīmes norādītā gadā.

No pret lamivudīnu refraktāriem pacientiem ar sākotnējo HBV DNS, kas  $< 10^7 \log_{10}$  kopijām/ml, 64 % (9/14) 48. nedēļā sasniedza HBV DNS rādītāju, kas bija  $< 300$  kopijām/ml. Šiem 14 pacientiem bija vājāk izteikta genotipiskā rezistence pret entekavīru (kumulatīvā iespējamība 18,8% 5 gadu novērošanas periodā) nekā kopējā pētījuma populācijā (skatīt tabulu). Arī pret lamivudīnu refraktāriem

pacientiem, kuri bija sasnieguši HBV DNS, kas  $< 10^4 \log_{10}$  kopijām/ml, nosakot ar PQR 24. nedēļā, bija mazāk izteikta rezistence nekā tiem, kuri nesasniedza šo rādītāju (5 gadu kumulatīvā iespējamība attiecīgi 17,6 % [n = 50] salīdzinājumā ar 60,5 % [n = 135]).

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Entekavīrs tiek ātri absorbēts, maksimālā koncentrācija plazmā novērojama 0,51–1,5 stundās. Absolūtā biopieejamība nav noteikta. Spriežot pēc nepārmainītu zāļu ekskrēcijas urīnā, biopieejamība tiek vērtēta vismaz 70%. Novērojams no devas atkarīgs  $C_{\max}$  un AUC vērtību pieaugums pēc vairāku devu uzņemšanas diapazonā no 0,1–1 mg. Stabilizācija tiek sasniegta 6–10 dienās, lietojot vienu devu dienā, ar  $\approx 2$  kārtēju akumulāciju.  $C_{\max}$  un  $C_{\min}$  līdzsvara stāvoklī 0,5 mg devai ir attiecīgi 4,2 un 0,3 ng/ml, un 1 mg devai tie ir attiecīgi 8,2 un 0,5 ng/mg. Tabletes un šķīdums iekšķīgai lietošanai bija bioekvivalenti veseliem pacientiem, tāpēc abas zāļu formas var lietot, mainot tās vienu ar otru.

0,5 mg entekavīra uzņemšana kopā ar standarta maltīti ar augstu tauku saturu (945 kkal, 54,6 g tauku) vai vieglu maltīti (379 kkal, 8,2 g tauku) liecināja par minimālu absorbcijas aizkavēšanos (1–1,5 stundas pēc ēšanas salīdzinājumā ar 0,75 stundām tukšā dūšā),  $C_{\max}$  samazināšanos par 44–46 % un AUC samazināšanos par 18–20 %. Mazāks  $C_{\max}$  un AUC, lietojot kopā ar ēdienu, netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu pacientiem, kas agrāk nav saņēmuši nukleozīdus, bet varētu ietekmēt efektivitāti slimniekiem, kas ir refraktāri pret lamivudīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Entekavīra paredzamais izkļedes 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  $^{14}\text{C}$ -entekavīra uzņemšanas nenovēroja ne oksidatīvos, ne acetilētos metabolītus, bet 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 nepārmainīta aktīvā viela. 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 bieksponenciāli ar terminālo eliminācijas pusperiodu  $\approx 128$ –149 stundas. Ja zāles dozē vienreiz dienā, novērotais aktīvās vielas akumulācijas indekss ir  $\approx 2$  reizes, kas norāda uz efektīvo kumulācijas pusperiodu 24 stundas.

### Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas parametri pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu aknu funkciju.

## Nieru darbības traucējumi

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

|                                | Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min) |                         |                 |                      |                                     |                              |
|--------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------------|------------------------------|
|                                | Normāls<br>> 80                          | Viegls<br>> 50;<br>≤ 80 | Vidējs<br>30–50 | Smags<br>20–<br>< 30 | Smags<br>Kontrolē ar<br>hemodialīzi | Smags<br>Kontrolē ar<br>CAPD |
|                                | (n = 6)                                  | (n = 6)                 | (n = 6)         | (n = 6)              | (n = 6)                             | (n = 4)                      |
| $C_{\max}$ (ng/ml)<br>(CV %)   | 8,1<br>(30,7)                            | 10,4<br>(37,2)          | 10,5<br>(22,7)  | 15,3<br>(33,8)       | 15,4<br>(56,4)                      | 16,6<br>(29,7)               |
| AUC (0–T)<br>(ng·h/ml)<br>(CV) | 27,9<br>(25,6)                           | 51,5<br>(22,8)          | 69,5<br>(22,7)  | 145,7<br>(31,5)      | 233,9<br>(28,4)                     | 221,8<br>(11,6)              |
| CLR (ml/min) (SD)              | 383,2<br>(101,8)                         | 197,9<br>(78,1)         | 135,6<br>(31,6) | 40,3<br>(10,1)       | NP                                  | NP                           |
| CLT/F (ml/min)<br>(SD)         | 588,1<br>(153,7)                         | 309,2<br>(62,6)         | 226,3<br>(60,1) | 100,6<br>(29,1)      | 50,6<br>(16,5)                      | 35,7<br>(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  $\approx 2$  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.

## Vecāka gadagājuma cilvēki

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 pacientu.

## Pediatriskā populācija

Entekavīra farmakokinētiku līdzsvara stāvoklī vērtēja (pētījums 028) 24 ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem HBsAg pozitīviem pediatriskiem pacientiem ar kompensētu aknu slimību vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Entekavīra iedarbība uz ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma 0,015 mg/kg entekavīra vienu reizi dienā, nepārsniedzot maksimālo devu 0,5 mg, bija līdzīga tā iedarbībai uz pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 0,5 mg entekavīra vienu reizi dienā.  $C_{max}$ , AUC (0-24) un  $C_{min}$  šiem pacientiem attiecīgi bija 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  $\geq 100$  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  $\geq 26$  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, lietojot lielas devas, novēroja toksiskumu mātītei, toksiskumu embrijam un auglim (rezorbcijas), mazāku augļa svaru, astes un skriemeļu malformācijas, samazinātu osifikāciju (skriemeļi, krūškauls, falangas), kā arī ekstralumbālus skriemeļus un ribas. Trušiem, lietojot lielas devas, novēroja toksiskumu embrijam un auglim (rezorbcijas), samazinātu osifikāciju (hioīds), un biežāk bija 13. riba. Peri- un postnatālā pētījumā ar žurkām nevēlamus efektus pēcnācējiem nenovēroja. Atsevišķā pētījumā, kura ietvaros entekavīru 10 mg/kg ievadīja grūsnām laktējošām žurkām, novēroja augļa ekspozīciju ar entekavīru un tā sekrēciju pienā. Žurku mazuliņiem, 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  $\geq 92$  reizes pārsniedza AUC vērtību cilvēkam pēc tā lietošanas 0,5 mg devā vai pediatriskā ekvivalentā devā. Ņemot vērā ekspozīcijas robežu, šo atradi uzskata par klīniski maznozīmīgu.

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

2 gadu kancerogēnēzes pētījumi: peļu tēviņiem novēroja biežāk plaušu audzējus pie ekspozīcijām, kas  $\geq 4$  un  $\geq 2$  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, visticamāk, bija specifisks šai sugai. Citi audzēji, tostarp smadzeņu gliomas žurku tēviņiem un mātītēm, aknu karcinomas peļu 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:

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

titāna dioksīds (E171);

Hipromeloze

Makrogols 400

Polisorbāts 80

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/alumīnija/PVH–alumīnija folijas blistera iepakojumi, kas satur 30 apvalkotās tabletes.

OPA/alumīnija/PVH–alumīnija perforētas folijas dozējamu vienību blistera iepakojumi, kas satur 30 x 1 vai 90 x 1 apvalkotu tableti.

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar 30 vai 90 apvalkotām tabletēm un bērnam neatveramu polipropilēna vāciņu.

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**

Viartis Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1227/001

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 21. jūnijs

#### **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**

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

McDermott Laboratories Limited, kas rīkojas kā Gerard Laboratories,  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,  
Grange Road, Dublin 13  
Īrija

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

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

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 atsaucē 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 DROŠU UN EFEKTĪVU 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.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaikus.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

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

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes  
30 x 1 apvalkotā tablete  
90 x 1 apvalkotā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entecavir Viartis 0,5 mg apvalkotās tabletes

**17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERIS</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Viatris Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Viatris Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE PUDELEI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

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

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

EXP:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entecavir Viartis 0,5 mg apvalkotās tabletes

**17. UNIKĀLAIS 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**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

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

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE BLISTERIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

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

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 1 mg entekavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes  
30 x 1 apvalkotā tablete  
90 x 1 apvalkotā tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entecavir Viartis 1 mg apvalkotās tabletes

**17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERIS</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

Viatris Limited

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Viatris Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE PUDELEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

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

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 1 mg entekavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entecavir Viartis 1 mg apvalkotās tabletes

**17. UNIKĀLAIS 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**

### **PUDELES ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes  
entecavīrum

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

Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 1 mg entekavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes

### Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes

entekavīrs (*entecavirum*)

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt 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 Viatris un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Entecavir Viatris lietošanas
3. Kā lietot Entecavir Viatris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Entecavir Viatris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Entecavir Viatris un kādam nolūkam tās lieto

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

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

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

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Entecavir Viatris lietošanas

**Nelietojiet Entecavir Viatris šādos gadījumos:**

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

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Entecavir Viatris lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- **ja Jums kādreiz ir bijušas problēmas ar nierēm**, informējiet par to ārstu. Tas ir svarīgi, jo Entecavir Viatris tiek izvadīts no organisma caur nierēm, un Jums var būt nepieciešams pielāgot devu vai zāļu lietošanas grafiku.
- **nepārtrauciet lietot Entecavir Viatris bez ārsta konsultācijas**, jo Jūsu hepatīts var saasināties, pārtraucot ārstēšanu. Kad ārstēšana ar Entecavir Viatris tiks pārtraukta, Jūsu ārstst turpinās Jūs novērot un vairākus mēnešus veiks asins analīzes.
- **aprunājieties ar savu ārstu par to, vai Jūsu aknu darbība ir normāla**, un, ja tā nav, kāda uz Jums varētu būt ārstēšanas ar Entecavir Viatris iedarbība.

- **ja Jūs esat inficēts arī ar HIV** (cilvēka imūndeficīta vīrusu), noteikti izstāstiet to savam ārstam. Nelietojiet Entecavir Viatris B hepatīta vīrusu infekcijas ārstēšanai, ja vien Jūs vienlaicīgi nelietojat zāles HIV ārstēšanai, jo tas var samazināt HIV ārstēšanas efektivitāti nākotnē. Entecavir Viatris nekontrolēs Jūsu HIV infekciju.
- **Entecavir Viatris lietošana nepasargās no iespējas inficēt citus cilvēkus ar B hepatīta 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 Viatris 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 Viatris.
- **ja Jums iepriekš ārstēta hroniska B hepatīta vīrusa infekcija**, lūdzu informējiet par to savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

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

### **Citas zāles un Entecavir Viatris**

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

### **Entecavir Viatris kopā ar uzturu un dzērienu**

Lielākā daļā gadījumu Jūs varat lietot Entecavir Viatris kopā ar ēdienu vai bez tā. Tomēr, ja Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu ar zālēm, kas satur aktīvo vielu lamivudīnu, Jums jāapsver tālāk norādītais. Ja sākat lietot Entecavir Viatris, jo ārstēšana ar lamivudīnu nebija veiksmīga, Entecavir Viatris jālieto vienu reizi dienā tukšā dūšā. Ja Jūsu aknu slimība ir ļoti progresējusi, arī tad ārsts Jums nozīmēs lietot Entecavir Viatris tukšā dūšā. 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 Viatris kopā ar uzturu vai bez tā.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

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

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Entecavir Viatris terapijas laikā. Informējiet ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai entekavīrs, kas ir Entecavir Viatris 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 Viatris satur laktozi**

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

### 3. Kā lietot Entecavir Viatris

**Ne visiem pacientiem jālieto vienāda Entecavir Viatris deva.**

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

**Pieaugušajiem** ieteicamā deva ir 0,5 mg vai 1 mg vienu reizi dienā iekšķīgi (norijot).

**Jūsu deva būs atkarīga no tā**

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

**Bērniem un pusaudžiem** (vecumā no 2 līdz 18 gadiem): Jūsu bērna ārsts izlems, kāda ir pareizā deva atkarībā no Jūsu bērna ķermeņa masas. Bērni, kas sver vismaz 32,6 kg, drīkst lietot 0,5 mg tableti vai var būt pieejams entekavīra iekšķīgi lietojams šķīdums. Pacientiem, kas sver no 10 kg līdz 32,5 kg, ieteicams izmantot iekšķīgi lietojamu entekavīra šķīdumu. Visas devas lietojamas vienu reizi dienā iekšķīgi (norijot). Ieteikumu par entekavīra lietošanu bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg nav.

**Bērniem un pusaudžiem** (vecumā no 2 līdz 18 gadiem): ir pieejamas Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes vai var būt pieejams iekšķīgi lietojams šķīdums. Jūsu bērna ārsts izlems, kāda ir pareizā deva atkarībā no Jūsu bērna ķermeņa masas.

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 Viatris tik ilgi, cik ārsts to ir noteicis. Ārsts pateiks, vai Jums ir jāpārtrauc ārstēšana un kad tas jādara.

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

**Ja esat lietojis Entecavir Viatris vairāk nekā noteikts**

Tūlīt sazinieties ar ārstu.

**Ja esat aizmirsis lietot Entecavir Viatris**

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

**Nepārtrauciet lietot Entecavir Viatris bez ārsta konsultācijas**

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet 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 entekavīru, ir ziņojuši par sekojošām blakusparādībām:

### **Pieaugušie**

- bieži (vismaz 1 no 100 pacientiem): galvassāpes, bezmiegs (nespēja gulēt), nogurums (galējs nogurums), reibonis, miegainība, vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija (gremošanas traucējumi) un paaugstināts aknu enzīmu 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).

### **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 Viatris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Entecavir Viatris satur**

#### *Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes*

Aktīvā viela ir entekavīrs. Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 0,5 mg entekavīra.

#### *Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes*

Aktīvā viela ir entekavīrs. Katra apvalkotā tablete satur tādu daudzumu entekavīra monohidrāta, kas atbilst 1 mg entekavīra.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu, "Entecavir Viatris satur laktozi"), magnija stearāts.

Tabletes apvalks: titāna dioksīds (E171), hipromeloze, makrogols 400, polisorbāts 80.

### **Entecavir Viatris ārējais izskats un iepakojums**

#### *Entecavir Viatris 0,5 mg apvalkotās tabletes*

Apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar slīpām malām un ar iegravētu "M" vienā pusē un "EA" otrā pusē.



*Entecavir Viatris 1 mg apvalkotās tabletes*

Apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas, apvalkotas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar slīpām malām un ar iegravētu "M" vienā pusē un "EB" otrā pusē.

Entecavir Viatris apvalkotās tabletes ir pieejamas blistera iepakojumos, kas satur 30 tabletes, perforētos blistera iepakojumos, kas satur 30 x 1 vai 90 x 1 tableti, un pudelēs, kas satur 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**Ražotājs**

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

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Viatris Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatri OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatri Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 02

**España**

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

**France**

Viatri Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatri Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Nederland**

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

**Norge**

Viatri AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatri Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

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