

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati koguses, mis vastab 1 mg entekaviirile.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,5 mg laktoosmonohüdraati.

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge õhukese polümeerikattega ümmargune kaksikkumer kaldservaga tablett, mille ühele küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „EA”. Läbimõõt: ligikaudu 6,8 mm.

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge õhukese polümeerikattega ümmargune kaksikkumer kaldservaga tablett, mille ühele küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „EB”. Läbimõõt: ligikaudu 8,8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Annustamine

Kompenseeritud maksahaigus

Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid

Soovitav annus täiskasvanutel on 0,5 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Lamivudiinravile refraktoorsed patsiendid (nt lamivudiinravi ajal esinev vireemia või lamivudiinile iseloomulike resistentsust määravate mutatsioonide olemasolul [LVDr]) (vt lõigud 4.4 ja 5.1)

Soovitav annus täiskasvanutel on 1 mg üks kord ööpäevas, mis tuleb võtta tühja kõhuga (vähemalt 2 tundi enne sööki ja vähemalt 2 tundi pärast sööki) (vt lõik 5.2). LVDr mutatsioonide olemasolul tuleb kaaluda entekaviiri kasutamist kombinatsioonis koos teise viirusvastase ainega (millel puudub ristuv resistentsus lamivudiini või entekaviiriga) entekaviiri monoterapia eelistamise asemel (vt lõik 4.4).

Dekompenseeritud maksahaigus

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

Ravi kestus

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

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

Dekompenseeritud maksahaigusega või tsirroosiga patsientidel ei soovitata ravi katkestada.

Lapsed

Lastele sobivaks annustamiseks on Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja väiksemate kui 0,5 mg annuste jaoks on suukaudne lahus.

Otsus laste ravi kohta peab lähtuma iga patsiendi vajadustest ja arvestama laste ravi puudutavaid kaasaegseid ravijuhendeid, sh ravieelsete histoloogiliste andmete väärtust. Pideva raviga saavutatavast pikaajalisest viiruse supressioonist saadud kasu tuleb kaaluda võrreldes pikaajalise ravi riskidega, sh resistentse B-hepatiidi viiruse teke.

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

Lastel kehakaaluga vähemalt 32,6 kg tuleb manustada ööpäevas üks 0,5 mg tablett koos toiduga või ilma. Lastel kehakaaluga alla 32,6 kg tuleb kasutada suukaudset lahust.

Ravi kestus lastel

Optimaalne ravi kestus on määratlemata. Vastavalt praegustele praktikas kasutatavatele laste ravijuhenditele tuleb ravi lõpetamist kaaluda järgnevalt:

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

Neeru- või maksakahjustusega lastel ei ole farmakokineetikat uuritud.

Eakad

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

Sugu ja rass

Annuse määramisel ei ole vaja sugu ja rassi arvesse võtta.

Neerukahjustus

Kreatiniini kliirensi vähenedes väheneb ka entekaviiri kliirens (vt lõik 5.2). Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min, sealhulgas hemodialüüsi või pidevat ambulatoorset peritoneaaldialüüsi (*continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD*) saavatel patsientidel on soovitatav annuseid kohandada. Ööpäevase annuse vähendamisel on soovitatav kasutada suukaudset lahust. Alternatiivina, kui suukaudne lahus ei ole kättesaadav, võib annuse kohandamiseks suurendada ka annustevahelist intervalli, nagu on näidatud tabelis. Esitatud annustamissoovitus põhineb piiratud kliiniliste andmete ekstrapoleerimisel ning selle ohutust ega kliinilist efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida virooloogilist ravivastust.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Entekaviiri annus*	
	Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid	Lamivudiinravile refraktoorsed või dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid
≤50	0,5 mg üks kord ööpäevas	1 mg üks kord ööpäevas
30...49	0,25 mg üks kord ööpäevas* VÕI 0,5 mg iga 48 tunni järel	0,5 mg üks kord ööpäevas

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Entekaviiri annus*	
	Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid	Lamivudiinravile refraktoorsed või dekompeenseeritud maksahaigusega patsiendid
10...29	0,15 mg üks kord ööpäevas* VÕI 0,5 mg iga 72 tunni järel	0,3 mg üks kord ööpäevas* VÕI 0,5 mg iga 48 tunni järel
< 10 Hemodialüüs või pidev ambulatoorne peritoneaaldialüüs (CAPD)**	0,05 mg üks kord ööpäevas* VÕI 0,5 mg iga 5...7 päeva järel	0,1 mg üks kord ööpäevas* VÕI 0,5 mg iga 72 tunni järel

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

** hemodialüüsi päeval manustada entekaviiri pärast hemodialüüsi.

Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häire korral ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Entecavir Viatris on suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2). Esitatud annustamissoovitus põhineb piiratud kliiniliste andmete ekstrapoleerimisel ning selle ohutust ega kliinilist efektiivsust ei ole kliiniliselt hinnatud. Seetõttu tuleb tähelepanelikult jälgida virooloogilist ravivastust.

Hepatiidi ägenemine

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

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

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

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

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid

Maksaga seotud tõsiste kõrvaltoimete sagedasemat esinemist (sõltumata põhjuslikust seosest) on täheldatud dekompeenseeritud maksahaigusega patsientidel, eriti Child-Turcotte-Pugh (CTP) klass C haigusega, võrreldes kompeenseeritud maksafunktsiooniga patsientidega. Dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel on suurem risk laktatsidoosi ja spetsiifiliste neerukõrvaltoimete tekkeks, nagu hepatorenaalne sündroom. Seetõttu tuleb sellel patsientide populatsioonil jälgida hoolikalt kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Laktatsidoos ja raske hepatomegaalia steatoosiga

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

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

Resistentsus ja ettevaatusabinõud lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel

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

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

Lapsed

Madalam viroloogilise ravivastuse sagedus (HBV DNA < 50 RÜ/ml) oli lastel, kellel HBV DNA algväärtus oli $\leq 8,0 \log_{10}$ RÜ/ml (vt lõik 5.1). Entekaviiri tuleb sellistel patsientidel kasutada vaid

juhul, kui loodetav kasu õigustab potentsiaalset riski lapsele (nt resistentsus). Kuna mõned lapsed võivad vajada kroonilise aktiivse B-hepatiidi pikaajalist või isegi eluaegset ravi, tuleb kaaluda entekaviiri kasutamise mõju valikuvõimalustele tulevikus.

Maksatransplantaadi retsiptiidid

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

Samaaegne C- või D-hepatiidi infektsioon

Entekaviiri efektiivsuse kohta C- või D-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsientidel andmed puuduvad.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV)/HBV koinfektsiooniga patsiendid, kes ei saa samaaegselt retroviirusvastast ravi

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

Samaaegselt antiretroviirusravi saavad HIV/HBV koinfektsiooniga patsiendid

Entekaviiri on uuritud 68-l HIV/HBV koinfektsiooniga täiskasvanul, kes said lamivudiini sisaldavat HAART ravi (vt lõik 5.1). Puuduvad andmed entekaviiri efektiivsuse kohta HBeAg-negatiivsetel HIV patsientidel. Andmed madala CD4 rakkude arvuga (< 200 rakku/mm³) HIV koinfektsiooniga patsientide kohta on piiratud.

Üldine

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

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Kuna võimalik risk arenevale lootele ei ole teada, peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Entekaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Entecavir Viatrix't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Entekaviiri mõju B-hepatiidi viiruse (HBV) ülekandele emalt vastsündinule ei ole teada. HBV neonataalse ülekandumise vältimiseks tuleb seetõttu kasutada asjakohaseid meetmeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas entekaviir eritub inimese rinnapiima. Loomadel teostatud toksikoloogilised uuringud on näidanud, et entekaviir eritub emapiima (üksikasjad vt lõik 5.3). Välistada ei saa võimalikku ohtu imikule. Entecavir Viatrix'e kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud entekaviiri manustamisel kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Pearinglus, väsimus ja unisus on sagedad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes oli kompenseeritud maksahaigusega patsientidel kõige sagedasemateks mis tahes raskusastmega kõrvaltoimeteks, mille seos entekaviiri kasutamisega oli vähemalt võimalik, peavalu (9%), väsimus (6%), pearinglus (4%) ja iiveldus (3%). Kirjeldatud on ka hepatiidi ägenemist ravi ajal entekaviiriga või pärast selle lõpetamist (vt lõik 4.4 ja *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemise hindamine põhineb turuletulekujärgsest järelvalvest saadud kogemusel ja neljal kliinilisel uuringul, milles osales 1720 kroonilise B-hepatiidi nakkuse ja kompenseeritud maksahaigusega patsienti, kes said topeptimekatse tingimustes raviks kuni 107 nädala vältel kas entekaviiri (n = 862) või lamivudiini (n = 858) (vt lõik 5.1). Entekaviiri 0,5 mg ööpäevas (679 nukleosiidnaivset HBeAg positiivset või negatiivset patsienti, ravikestuse mediaan keskmine 53 nädalat), entekaviiri 1 mg ööpäevas (183 lamivudiinravile refraktoorseid patsienti, ravikestuse

mediaan 69 nädalat) ja lamivudiini ohutusprofiilid, sealhulgas laboratoorsete näitajate kõrvalekalde osas, olid nendes uuringutes võrreldavad.

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

<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Harv: anafülaktoidne reaktsioon
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Sage: unetus
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage: peavalu, pearinglus, somnolentsus
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage: oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Sage: transaminaaside aktiivsuse tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt: nahalööve, alopeetsia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage: väsimus

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvalekalded laboratoorsetes näitajates

Kliinilistes uuringutes nukleosiidnaivsete patsientidega esines 5%-l patsientidest ALAT aktiivsuse tõus > 3 korda üle algtaseme koos üldbilirubiini taseme tõusuga > 2 korda üle normi ülemise piiri ja > 2 korda üle algtaseme. Albumiini sisaldust $< 2,5$ g/dl täheldati $< 1\%$ -l patsientidest, amülaasi aktiivsuse tõusu > 3 korda üle algtaseme 2%-l patsientidest, lipaasi aktiivsuse tõusu > 3 korda üle algtaseme 11%-l patsientidest ja trombotsüütide arv $< 50\ 000/\text{mm}^3$ esines $< 1\%$ -l patsientidest.

Kliinilistes uuringutes lamivudiinravile refraktoorse patsientidega esines 4%-l patsientidest ALAT aktiivsuse tõus > 3 korda üle algtaseme ning $< 1\%$ -l patsientidest esines ALAT aktiivsuse tõus > 2 korda üle algtaseme koos üldbilirubiini sisalduse tõusuga > 2 korda üle normi ülemise piiri ja > 2 korda üle algtaseme. 2%-l patsientidest esines amülaasi tõus > 3 korda üle algtaseme, 18%-l esines lipaasi taseme tõus > 3 korda üle algtaseme ja $< 1\%$ -l patsientidest oli trombotsüütide arv $< 50\ 000/\text{mm}^3$.

Ägenemised ravi ajal

Uuringutes eelnevalt nukleosiide mittesaanud patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõus > 10 korda üle normi ülemise piiri ja > 2 korda üle algtaseme 2%-l entekaviiriga ja 4%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest. Uuringutes lamivudiinravile refraktoorse patsientidel esines ALAT aktiivsuse tõus > 10 korda üle normi ülemise piiri ja > 2 korda üle algtaseme 2%-l entekaviiriga ja 11%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest. Entekaviiriga ravitud patsientidel esines raviaegne ALAT aktiivsuse tõus mediaanselt 4...5 nädala möödumisel ravi algusest, mis enamasti lahenes ravi jätkamisel ning millest enamuse oli seotud viiruse hulga eelneva või samaaegse vähenemisega $\leq 2 \log_{10}/\text{ml}$. Ravi ajal on soovitatav regulaarselt maksafunktsiooni jälgida.

Ägenemised pärast ravi lõpetamist

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

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

Lapsed

Entekaviiri ohutus 2- kuni alla 18-aastastel lastel põhineb kahel uuringul kroonilise HBV-infektsiooniga patsientidel; ühel II faasi farmakokineetika uuringul (uuring 028) ja ühel III faasi uuringul (uuring 189). Nendest uuringutest on saadud andmeid 195 entekaviiriga ravitud HbeAg-positiivse nukleosiide varem mittesaanud patsiendi kohta, kellel ravi kestuse mediaan oli 99 nädalat. Entekaviiriga ravitud lastel ilmnunud kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati entekaviiri kliinilistes uuringutes täiskasvanutel (vt „Ohutusprofiili kokkuvõte“ ja lõik 5.1), välja arvatud laste puhul:

- väga sagedad kõrvaltoimed: neutropeenia.

Patsientide erirühmad

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

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

HIV koinfektsiooniga patsiendid

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

Sugu/vanus

Entekaviiri ohutusprofiil ei sõltunud patsiendi soost (ligikaudu 25% uuringus osalenutest olid naised) ega vanusest (ligikaudu 5% patsientidest olid > 65-aastased).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiidsed ja nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

ATC-kood: J05AF10

Toimemehhanism

Entekaviir on HBV polümeraasi vastase toimega guanosiini nukleosiidanaloog, mis fosforüleeritakse efektiivselt aktiivseks trifosfaadiks, mille rakusisene poolväärtusaeg on 15 tundi. Entekaviirtrifosfaat, konkureerides loodusliku substraadi, deoksüguanosiinrifosfaadiga, inhibeerib viirusliku polümeraasi 3 funktsiooni: (1) HBV polümeraasi aktiveerimine (*priming*), (2) pregenoomselt informatsiooni-RNA-lt (mRNA) DNA negatiivahela pöördtranskribeerimine ja (3) HBV DNA positiivahela süntees. Entekaviirtrifosfaadi K_i HBV DNA polümeraasi suhtes on 0,0012 $\mu\text{mol/l}$. Entekaviirtrifosfaat on nõrk rakuliste DNA polümeraaside α , β ja δ inhibiitor K_i väärtusega 18...40 μmol . Lisaks on leitud, et kõrges kontsentratsioonis entekaviir ei avaldanud kõrvaltoimeid HepG2 rakkude polümeraas γ -le ega mitokondriaalse DNA sünteesile ($K_i > 160 \mu\text{mol/l}$).

Viirusvastane toime

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

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

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

Resistentsus rakukultuuris

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

Kliiniline kogemus

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

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

Kogemus nukleosiide eelnevalt mittesaanud kompenseeritud maksahaigusega patsientidel

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

	Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid			
	HBeAg-positiivsed patsiendid (uuring 022)		HBeAg-negatiivsed patsiendid (uuring 027)	
	ETV 0,5 mg üks kord ööpäevas	LVD 100 mg üks kord ööpäevas	ETV 0,5 mg üks kord ööpäevas	LVD 100 mg üks kord ööpäevas
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Histoloogiline paranemine ^b	72%*	62%	70%*	61%
Ishak'i fibroosiskoori paranemine	39%	35%	36%	38%
Ishak'i fibroosiskoori halvenemine	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313

Viiruskoormuse vähenemine (log ₁₀ koopiat/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Seerumi HBV DNA tase tuvastamatu (< 300 koopiat/ml, määratuna PCR-ga) ^c	67%*	36%	90%*	72%
ALAT normaliseerumine (≥1 kord üle normi ülemise piiri)	68%*	60%	78%*	71%
HBeAg serokonversioon	21%	18%		

*p-väärtus vs. lamivudiin < 0,05

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

^b esmane tulemusnäitaja

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

Kogemus kompenseeritud maksahaigusega lamivudiinravile refraktoorsest patsientidel

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

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

*p-väärtus vs. lamivudiin < 0,05

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

^b esmane tulemusnäitaja

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

Tulemused pärast 48 ravinädalat

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

Nukleosiidravi mittesaanud patsiendid

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

Patsientidest, kes jätkasid ravi üle 52 nädala (mediaan 96 nädalat), oli 81%-l 234-st entekaviiriga ravitud ja 39%-l 164-st lamivudiiniga ravitud patsientidest annustamise lõpul PCR-ga määratuna HBV DNA < 300 koopia/ml, ALAT normaliseerus (≥ 1 kord üle normi ülemise piiri) 79%-l entekaviiriga ravitud ja 68%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest.

HBeAg-negatiivsed (uuring 027): kuni 96-nädalane ravi entekaviiriga (n = 325) andis tulemuseks järgmised kumulatiivsed ravivastusmäärad: 94%-l vähenes HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga ja 89%-l normaliseerusid ALAT väärtused, võrreldes lamivudiiniga ravitud patsientidega (n = 313), kellest 77%-l vähenes HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga ja 84%-l normaliseerusid ALAT väärtused.

26 entekaviiriga ravitud patsiendist ja 28 lamivudiiniga ravitud patsiendist, kes jätkasid ravi üle 52 nädala (mediaan 96 nädalat), oli 96%-l entekaviiriga ravitustest ja 64%-l lamivudiiniga ravitustest annustamise lõpul HBV DNA < 300 koopia/ml, määratuna PCR-ga. Annustamise lõpus normaliseerus ALAT (≤ 1 kord üle normi ülemise piiri) 27%-l entekaviiriga ja 21%-l lamivudiiniga ravitud patsientidest.

Patsientidest, kes vastasid protokollis defineeritud kriteeriumitele, püsis vastus 24-nädalase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul 75%-l (83/111) entekaviirile allunustest, 73%-l (68/93) lamivudiinile allunustest uuringus 022 ning 46%-l (131/286) entekaviirile allunustest ja 31%-l (79/253) lamivudiinile allunud patsientidest uuringus 027. Ravijärgse perioodi 48 nädalaks puudus ravivastus märkimisväärsel hulgal HBeAg-negatiivsetest patsientidest.

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

Lamivudiinravile refraktoorsed

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

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

Vanus/sugu

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

Pikaajaline jälgimisuuring

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

Patsientide erirühmad

Dekompenseeritud maksahaigusega patsiendid

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

	24. nädal		48. nädal	
	ETV 1 mg üks kord ööpäevas	Adefoviir- dipivoksiil 10 mg üks kord ööpäevas	ETV 1 mg üks kord ööpäevas	Adefoviir- dipivoksiil 10 mg üks kord ööpäevas
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Osakaal tuvastamatu (< 300 koopiat/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Keskmine muutus võrreldes algväärtusega (log ₁₀ koopiad/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Stabiilne või paranenud CTP skoor ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
MELD skoor Keskmine muutus võrreldes algväärtusega ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg vähenemine ^b	1%	0	5%	0
Normaliseerumine: ^f				
ALAT (≥1 kord üle normi ülemise piiri) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)

Albumiin (≤ 1 kord alla normi alumise piiri) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubiin (≥ 1 kord üle normi ülemise piiri) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Protrombiini aeg (≥ 1 kord üle normi ülemise piiri) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

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

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

^c NC=M (mittetäielik=puuduv)

^d Määratletud kui CTP skoori vähenemine või algväärtuse muutuseta.

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

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

* $p < 0,05$

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

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

Samaaegselt HAART-ravi saavad HIV/HBV koinfektsiooniga patsiendid

Uuring 038 hõlmas 67 HBeAg-positiivset ja 1 HBeAg-negatiivset patsienti, kellel oli kaasnev HIV-nakkus. Patsientidel oli stabiilne ravitud HIV infektsioon (HIV RNA < 400 koopiat/ml) korduva HBV-vireemiaga lamivudiini sisaldava HAART-skeemi foonil. HAART-skeemid ei sisaldanud emtritsitabiini ega tenofoviirdisoproksiilfumaraati. Ravi alguses oli entekaviirravi saanud patsientide eelneva lamivudiinravi kestuse mediaan 4,8 aastat ja CD4 arvu mediaan 494 rakku/mm³ (ainult 5 uuritava oli CD4 arv < 200 rakku/mm³). Patsiendid jätkasid lamivudiinravi ja neile määrati lisaks kas 1 mg entekaviiri (n = 51) või platseebot (n = 17) üks kord ööpäevas 24 nädalaks, millele järgnes 24-nädalane periood, kus kõik said entekaviiri. 24. nädalal oli HBV viiruse hulga vähenemine oluliselt suurem entekaviiri saanud patsientidel (-3,65 vs 0,11 log₁₀ koopiat/ml tõus). Algselt entekaviir-ravile määratud patsientide hulgas oli HBV DNA vähenemine 48 nädalaga -4,20 log₁₀ koopiat/ml, ALAT normaliseerumine esines 37%-l algselt hälbiva ALAT-ga patsientidest ja ühelgi HbeAg serokonversiooni ei saavutatud.

Samaaegselt HAART-ravi mittesaavad HIV/HBV koinfektsiooniga patsiendid

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

Maksatransplantaadi retsiptendid

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

IU/ml) säilumisele. Kõrvaltoimete sagedus ja olemus selles uuringus olid kooskõlas sellega, mida täheldatakse siirdatud maksaga patsientidel ning vastavuses entekaviiri ohutusprofiiliga.

Lapsed

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

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

^a NC=F (noncompleter = ebaõnnestumine)

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

Resistentsuse hindamine lastel põhineb kahest uuringust (028 ja 189) HBeAg-positiivse kroonilise HBV infektsiooniga varem nukleosiidravi mittesaanud lastelt pärinevatel andmetel. Kahest uuringust on saadud resistentsusandmed 183 patsiendi kohta, keda raviti ja jälgiti ühe aasta jooksul ning 180 patsiendi kohta, keda raviti ja jälgiti kahe aasta jooksul. Genotüübi hindamised tehti kõikidele patsientidele, kellelt olid saadud proovid ja kellel esines viroloogiline läbimurre 96 nädala jooksul või HBV DNA ≤50 IU/ml 48. nädalal või 96. nädalal. Teise aasta jooksul tuvastati genotüübiline resistentsus ETV suhtes kahel patsiendil (1,1% kumulatiivne resistentsuse tõenäosus 2 aasta jooksul).

Kliiniline resistentsus täiskasvanutel

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

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

Arenev genotüübilise entekaviir-resistentsuse kujunemine 5 aasta jooksul, nukleosiide mittesaanud patsientide uuringus					
	1. aasta	2. aasta	3. aasta ^a	4. aasta ^a	5. aasta ^a
Ravitud patsiendid, kelle resistentsust jälgiti ^b	663	278	149	121	108
Patsiendid aastate kaupa:					
–kujunev genotüübiline ETVr ^c	1	1	1	0	0
–genotüübiline ETVr ^c ja viroloogiline läbimurre ^d	1	0	1	0	0
Kumulatiivne tõenäosus:					
–kujunev genotüübiline ETVr ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
–genotüübiline ETVr ^c ja viroloogiline läbimurre ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

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

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

^c Patsientidel olid ka LVDr asendused.

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

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

Entekaviiri genotüüpne resistentsus 5 aasta jooksul, lamivudiin-refraktoorsed uuringud					
	1. aasta	2. aasta	3. aasta ^a	4. aasta ^a	5. aasta ^a
Ravitud patsiendid, kelle resistentsust jälgiti ^b	187	146	80	52	33
Patsiendid aastate kaupa:					
–kujunev genotüübiline ETVr ^c	11	12	16	6	2
–genotüübiline ETVr ja viroloogiline läbimurre ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Kumulatiivne tõenäosus:					
–kujunev genotüübiline ETVr ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
–genotüübiline ETVr ^c ja viroloogiline läbimurre ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

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

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

^c Patsientidel olid ka LVDr asendused.

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Entekaviir imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas püsib 0,5...1,5 tundi. Absoluutne biosaadavus ei ole kindlaks määratud. Muutumatu ravimpreparaadi uriiniga eritumise alusel on hinnatud, et biosaadavus on vähemalt 70%. Järgnevate korduvate annuste korral vahemikus 0,1...1 mg suurenevad C_{max} ja AUC väärtused annuse suurendamisel proportsionaalselt.

Tasakaalukontsentratsioon saavutati 6...10 päeva pärast annustamist üks kord ööpäevas, mille toimele akumulatsioon oli ligikaudu 2-kordne. C_{max} ja C_{min} on stabiilses seisundis vastavalt 4,2 ja 0,3 ng/ml, kui annus on 0,5 mg ning vastavalt 8,2 ja 0,5 ng/ml, kui annus on 1 mg. Tervetel katsealustel olid tablett ja suukaudne lahus bioekvivalentsed, mistõttu mõlemad ravimvormid on vastastikku asendatavad.

0,5 mg entekaviiri manustamine standardse kõrge rasvasisaldusega toidukorra ajal (945 kcal, 54,6 g rasva) või kerge eine ajal (379 kcal, 8,2 g rasva) põhjustas minimaalse viivituse imendumises (1...1,5 tundi pärast sööki vs 0,75 tühja kõhuga), 44...46% C_{max} vähenemise ja 18...20% AUC vähenemise. Väiksem C_{max} ja AUC toiduga manustamisel on nukleosiide varem mittesaanud patsientidel kliinilise tähtsusega, kuid võib mõjutada efektiivsust lamivudiinravile refraktoorsestest patsientidel (vt lõik 4.2).

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Entekaviir elimineerub peamiselt neerude kaudu, kusjuures tasakaaluseisundis imendub ligikaudu 75% annusest muutumatu kujul tagasi. Renaalne kliirens on annusest sõltumatu ja varieerub vahemikus 360...471 ml/min, mis osutab, et entekaviir eritub nii glomerulaarfiltratsiooni kui tubulaarsekretsiooni teel. Pärast maksimaalse taseme saavutamist langeb entekaviiri plasmakontsentratsioon bieksponeentsiaalselt lõpliku eliminatsiooni poolväärtusajaga ligikaudu 128...149 tundi. Üks kord

ööpäevas annustamisel on täheldatud ligikaudu 2-kordset toimeaine akumulatsiooniindeksit, mis osutab, et efektiivse akumulatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi.

Maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide farmakokineetilised parameetrid olid sarnased normaalse maksafunktsiooniga patsientide näitajatega.

Neerukahjustus

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

	Kreatiini kliirensi algtaase (ml/min)					
	Normis > 80 (n = 6)	Kerge > 50; ≥80 (n = 6)	Mõõdukas 30...50 (n = 6)	Raske 20... < 30 (n = 6)	Raske Ravimisel kasutatud hemodialüüsi (n = 6)	Raske Ravimisel kasutatud CAPD (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Maksasiirdamise järgselt

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

Sugu

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

Eakad

Vanuse mõju entekaviiri farmakokineetikale hinnati, võrreldes eakaid uuritavaid vanuses 65...83 eluaastat (keskmine vanus naistel 69 aastat, meestel 74 aastat) noorematega vanuses 20...40 eluaastat (keskmine vanus naistel 29 aastat, meestel 25 aastat). Peamiselt neerufunktsiooni ja kehamassi erinevuste tõttu oli AUC eakatel noorematega võrreldes 29% suurem. Pärast AUC korrigeerimist kreatiini kliirensi ja kehamassi erinevustega oli eakate AUC 12,5% suurem kui noorematel

uuritavatel. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas patsiente vanuses 16...75 aastat, ei näidanud, et vanus oleks entekaviiri farmakokineetikat oluliselt mõjutav tegur.

Rass

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Kaks aastat kestnud kartsinogeensuse uuringud: isastel hiirtel täheldati kopsukasvajate sageduse tõusu annuste juures, mis olid ≤ 4 ja ≤ 2 korda suuremad inimese vastavalt 0,5 ja 1 mg annustest. Kasvaja arengule eelnes pneumotsüütide proliferatsioon kopsus, mida ei täheldatud rottidel, koertel ega ahvidel, mis viitab, et kopsukasvaja teke on ilmselt hiirtele liigispetsiifiline. Teised kasvajad, sealhulgas isastel ja emastel rottidel aju glioomid, isastel hiirtel maksa kartsinoomid, emastel hiirtel

healoomulised vaskulaarsed kasvaja ja maksa adenoomid ning emastel rottidel kartsinoomid, ilmnesid ainult eluaegse kõrge ekspositsiooni korral. Samas ei määratletud täpselt selliseid ravimi annuseid, mille puhul toimeid ei esine. Nende leidude tähendus inimesele on teadmata. Kliiniliste uuringute kokkuvõtet vt lõik 5.1.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiained

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Titaandioksiid (E171)

Hüpromelloos

Makrogool 400

Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC-alumiiniumfooliumist blisterpakendid, mis sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/alumiiniumist/PVC-alumiiniumist perforeeritud üheannuselised blisterpakendid, mis sisaldavad 30 × 1 või 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid lapsekindla polüpropüleenist korgiga, mis sisaldavad 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21 juuni 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entecavir Viartis 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. KORDUMATU IDENTIFIKAATOR –2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ÜHEANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entecavir Viartis 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. KORDUMATU IDENTIFIKAATOR –2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati, mis vastab 1 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
30 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entecavir Viartis 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. KORDUMATU IDENTIFIKAATOR –2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ÜHEANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati koguses, mis vastab 1 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Entecavir Viartis 1 õhukese polümeerikattega tabletid

17. KORDUMATU IDENTIFIKAATOR –2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR –INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Entecavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati koguses, mis vastab 1 mg entekaviirile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE 'KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid Entekaviir (*Entecavirum*)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Entecavir Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Entecavir Viatris'e võtmist
3. Kuidas Entecavir Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Entecavir Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Entecavir Viatris ja milleks seda kasutatakse

Ravimi Entecavir Viatris tabletid kuuluvad viirusvastaste ravimite hulka, mida kasutatakse täiskasvanutel kroonilise (pikaajalise) B-hepatiidi viiruse (HBV) nakkuse raviks. Ravimit Entecavir Viatris võivad kasutada patsiendid, kelle maks on kahjustatud, kuid funktsioneerib korralikult (kompenseeritud maksahaigus) kui ka need, kelle maks on kahjustatud ning ei funktsioneeriks korralikult (dekompenseeritud maksahaigus).

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

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

2. Mida on vaja teada enne Entecavir Viatris'e võtmist

Ärge võtke Entecavir Viatris't:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Entecavir Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

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

- **arutage oma arstiga, kas teie maks funktsioneerib korralikult** ja kui mitte, siis milline on selle võimalik mõju ravile Entecavir Viatris'ega.
- **kui teil on ka HIV-infektsioon** (inimese immuunpuudulikkuse viirus), siis rääkige sellest kindlasti oma arstile. Te võite võtta Entecavir Viatris't B-hepatiidi raviks vaid siis, kui kasutate samaaegselt HIV-vastaseid ravimeid, sest muidu võib edaspidise HIV-vastase ravi efektiivsus väheneda. Entecavir Viatris ei ravi HIV-infektsiooni.
- **ka ravi korral Entecavir Viatris'ega võite te teisi inimesi nakatada B-hepatiidi viirusega** kas seksuaalkontakti kaudu või kehavedelikega (sealhulgas verega). Seetõttu on oluline kasutada sobivaid ettevaatusabinõusid, vältimaks teiste inimeste nakatamist B-hepatiidi viirusega. HBV-infektsioonist ohustatute kaitsmiseks on olemas vaktsiin.
- **Entecavir Viatris kuulub selliste ravimite hulka, mis võivad põhjustada laktatsidoosi** (piimhappe suurenenud sisaldust veres) ja maksa suurenemist. Iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu võivad viidata laktatsidoosi kujunemisele. See haruldane, kuid tõsine kõrvaltoime on vahel olnud ka surma põhjuseks. Laktatsidoosi esineb sagedamini naistel, iseäranis siis, kui nad on ülekaalulised. Entecavir Viatris'e kasutamise ajal jälgib arst regulaarselt teie tervist.
- teatage oma arstile, **kui olete varasemalt saanud kroonilise B-hepatiidi ravi**.

Lapsed ja noorukid

Entecavir Viatris't ei tohi kasutada lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg.

Muud ravimid ja Entecavir Viatris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Entecavir Viatris koos toidu ja joogiga

Enamasti võite Entecavir Viatris't võtta koos toiduga või ilma. Juhul kui te olete eelnevalt võtnud ravimit, mis sisaldab toimeainet lamivudiin, peate toimima järgnevalt. Kui teile määrati Entecavir Viatris, sest lamivudiin ei olnud efektiivne, peate võtma Entecavir Viatris't tühja kõhuga üks kord ööpäevas. Kaugelearenenud maksahaiguse korral soovib teie arst võtta Entecavir Viatris't tühja kõhuga. Tühi kõht tähendab seda, et te ei ole söönud vähemalt 2 tundi enne ravimi võtmist ja ei söö vähemalt kahe tunni jooksul pärast ravimi võtmist.

Lapsed ja noorukid (vanuses 2...18 aastat) võivad võtta Entecavir Viatris't koos toiduga või ilma.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Teavitage oma arsti, kui te olete rase või plaanite rasestuda. Entekaviiri ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Entecavir Viatris't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole eraldi määratud arsti poolt. Fertiilses eas naised peavad Entecavir Viatris'ega ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit rasestumise vältimiseks.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Entecavir Viatris sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Entecavir Viatris't võtta

Kõik patsiendid ei pea võtma ühesugust Entecavir Viatris'e annust.

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

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

Teie ravimi annus sõltub:

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

Lastele ja noorukitele (2- kuni alla 18-aastased) määrab teie lapse arst sobiva annuse vastavalt teie lapse kehakaalule. Lapsed, kes kaaluvad vähemalt 32,6 kg, võivad võtta 0,5 mg tableti või saadaval võib olla entekaviiri suukaudne lahus. Lastele, kes kaaluvad 10...32,6 kg, on soovitatav entekaviiri suukaudne lahus. Kõik annused tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt. Entekaviiri annustamiseks lastele vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg ei ole soovitusi.

Lastele ja noorukitele (2- kuni alla 18-aastased) on saadaval Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid ja saadaval võib olla suukaudne lahus. Teie lapse arst määrab sobiva annuse vastavalt teie lapse kehakaalule.

Teie arst nõustab teid sobiva ravimiannuse määramisel.

Võtke ravimit alati sellises annuses, nagu arst on teile määranud, et tagada ravimi täielik efektiivsus ja vähendada resistentsuse teket ravi suhtes. Võtke Entecavir Viatris't nii kaua, kui arst on määranud.

Teie arst ütleb teile, kas ja millal ravi lõpetada.

Mõned patsiendid peavad võtma Entecavir Viatris't tühja kõhuga (vt **Entecavir Viatris koos toidu ja joogiga lõigus 2**). Kui arst soovib teil võtta Entecavir Viatris't tühja kõhuga, tuleb see võtta vähemalt kaks tundi pärast sööki ja vähemalt kaks tundi enne järgmist sööki.

Kui võtate Entecavir Viatris't rohkem kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Kui unustate Entecavir Viatris't võtta

On oluline, et te ei unustaks ühtki annust võtmata. Kui teil jääb Entecavir Viatris'e annus võtmata, tehke seda niipea kui võimalik ja seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui järgmise annuse võtmise aeg on peaaegu käes, siis ärge unustatud tabletti võtke. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage Entecavir Viatris'e kasutamist ilma arstiga nõu pidamata

Mõnel inimesel tekivad pärast entekaviiri kasutamise lõpetamist väga tõsised maksapõletiku sümptomid. Teavitage arsti kohe kõigist muutustest sümptomites, mis ilmnevad pärast ravi lõpetamist.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Entekaviiri kasutanud patsientidel on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest:

Täiskasvanud

- Sage (vähemalt ühel patsiendil 100-st): peavalu, unetus, väsimus, pearinglus, unisus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, düspepsia (seedehäired) ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.
- Aeg-ajalt (vähemalt ühel patsiendil 1000-st): nahalööve, juuste hõrenemine.
- Harv (vähemalt ühel patsiendil 10 000-st): allergiline reaktsioon.

Lapsed ja noorukid

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Entecavir Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril pärast „EXP“ või pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entecavir Viatris sisaldab

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Toimeaine on entekaviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati koguses, mis vastab 0,5 mg entekaviirile.

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Toimeaine on entekaviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab entekaviirmonohüdraati koguses, mis vastab 1 mg entekaviirile.

Abiained on:

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2, „Entecavir Viatris sisaldab laktoosi“), magneesiumstearaat

Tableti kate: titaandioksiid (E171), hüpromelloos, makrogool 400, polüsorbaat 80.

Kuidas Entecavir Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Entecavir Viatris 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge õhukese polümeerikattega ümmargune kaksikkumer kaldservaga tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „EA”.

Entecavir Viatris 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge õhukese polümeerikattega ümmargune kaksikkumer kaldservaga tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „M” ja teisel küljel „EB”.

Entecavir Viatris õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 tabletti, perforeeritud blisterpakendites, mis sisaldavad 30 × 1 või 90 × 1 tabletti ning pudelites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom - 2900
Ungari

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 02

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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