

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entecavir Krka 0,5 mg comprimate filmate

Entecavir Krka 1 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține entecavir 0,5 mg (sub formă de monohidrat)

Fiecare comprimat conține entecavir 1 mg (sub formă de monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 0,5 mg conține lactoză 120,5 mg.

Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține lactoză 241 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat de culoare albă, de formă triunghiulară, marcat cu "A" pe o față și cu "88" pe cealaltă față.

Comprimat de culoare roz, de formă triunghiulară, marcat cu "A" pe o față și cu "89" pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Adulți

Entecavir Krka este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB) (vezi pct. 5.1) la adulți cu:

- boală hepatică compensată și dovezi de replicare virală activă, valori serice persistent crescute ale alaninaminotransferazei (ALT) și dovezi histologice de inflamație activă și/sau fibroză.
- boală hepatică decompensată (vezi pct. 4.4)

Atât în cazul bolii hepatice compensate cât și decompensate, această indicație se bazează pe datele din studiile clinice la pacienți netratați anterior cu nucleozide cu infecție cu VHB cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ. În ceea ce privește pacienții cu hepatită B refractară la lamivudină, vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

Entecavir Krka este, de asemenea, indicat pentru tratamentul infecției cronice cu VHB la pacienți copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani și boală hepatică compensată care au dovezi de replicare virală activă și valori serice persistent crescute ale ALT sau dovezi

histologice de inflamație moderată până la severă și/sau fibroză. În ceea ce privește decizia de inițiere a tratamentului la pacienți copii și adolescenți, vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratamentul infecției hepatice cronice de tip B.

### Doze

#### *Boală hepatică compensată*

*Pacienți netratați anterior cu nucleozide:* doza recomandată la adulți este 0,5 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente.

*Pentru pacienții care nu răspund la tratament cu lamivudină* (de exemplu: cu dovezi de viremie în timpul tratamentului cu lamivudină sau cu evidențierea rezistenței la lamivudină [mutații rLVD]) (vezi pct. 4.4 și 5.1): doza recomandată la adulți este de 1 mg în priză unică zilnică, care trebuie administrată în condiții de repaus alimentar (cu mai mult de 2 ore înainte și cu mai mult de 2 ore după o masă) (vezi pct. 5.2). În prezența mutațiilor rLVD, utilizarea entecavir în asociere cu un al doilea medicament antiviral (care nu are rezistență încrucișată la lamivudină sau entecavir) trebuie considerată preferabilă monoterapiei cu entecavir (vezi pct. 4.4).

#### *Boală hepatică decompensată*

Doza recomandată pentru pacienții adulți cu boală hepatică decompensată este de 1 mg o dată pe zi, care trebuie luată fără alimente (cu mai mult de 2 ore înainte și cu mai mult de 2 ore după masă) (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cu hepatită B care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, vezi pct. 4.4 și 5.1.

### *Durata tratamentului*

Durata optimă a tratamentului nu se cunoaște. Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare în următoarele cazuri:

- La pacienții adulți cu AgHBe pozitiv, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la 12 luni după obținerea seroconversiei HBe (dispariția AgHBe și a ADN VHB cu evidențierea anticorpilor anti-HBe în două probe serice consecutive recoltate la interval de cel puțin 3-6 luni), până la seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității (vezi pct. 4.4).
- La pacienții adulți cu AgHBe negativ, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până la apariția unei dovezi de pierdere a eficacității. În cazul tratamentelor cu durată mai mare de 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a dovedi că utilizarea în continuare a terapiei stabilite este adecvată pentru pacient.

La pacienții cu boală hepatică decompensată sau ciroză, nu se recomandă întreruperea tratamentului.

### *Copii și adolescenți*

Pentru administrarea unei doze corespunzătoare la copii și adolescenți, sunt disponibile entecavir sub formă de soluție orală și Entecavir Krka 0,5 mg comprimate filmate.

Decizia de inițiere a tratamentului la pacienții copii și adolescenți trebuie să se bazeze pe o analiză atentă a necesităților individuale ale pacientului cu referire la recomandările actuale de tratament la această grupă de pacienți, inclusiv valoarea datelor histologice inițiale. Beneficiile supresiei virusologice pe termen lung cu tratament continuu trebuie evaluate comparativ cu riscul asociat tratamentului prelungit, inclusiv apariția virusului hepatitic B rezistent la tratament.

Concentrațiile serice ale ALT trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de inițierea tratamentului la pacienții copii și adolescenți cu boală hepatică compensată ca urmare a hepatitei cronice B cu AgHBe pozitiv; și, respectiv, timp de cel puțin 12 luni la pacienții cu AgHBe negativ.

La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 32,6 kg trebuie să se administreze un comprimat de 0,5 mg sau 10 ml (0,5 mg) de soluție orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Soluția orală trebuie utilizată la pacienții cu greutatea corporală sub 32,6 kg.

#### *Durata tratamentului la pacienții copii și adolescenți*

Durata optimă a tratamentului nu este cunoscută. Conform ghidurilor actuale de tratament la copii și adolescenți, întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează:

- La pacienții copii și adolescenți cu AgHBe pozitiv, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni după obținerea ADN VHB nedetectabil și a seroconversiei AgHBe (dispariția AgHBe și depistarea anticorpilor anti-HBe la testarea a două probe serice consecutive efectuată la interval de minimum 3-6 luni) sau până la seroconversia HBs sau pierderea eficacității. Concentrațiile serice ale ALT și ADN VHB trebuie determinate periodic după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

La pacienții copii și adolescenți cu AgHBe negativ, tratamentul trebuie administrat până la seroconversia HBs sau până când există dovezi de pierdere a eficacității.

Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală sau hepatică.

*Vârșnici:* nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Doza trebuie ajustată în conformitate cu funcția renală a pacientului (vezi doza recomandată în caz de insuficiență renală și pct. 5.2).

*Sexul și rasa:* nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex sau rasă.

*Insuficiență renală:* clearance-ul entecavirului scade o dată cu scăderea clearance-ului creatininei (vezi pct. 5.2). Ajustarea dozei este recomandată la pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/min, inclusiv la cei tratați prin hemodializă sau prin dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD). Se recomandă reducerea dozei zilnice utilizând entecavir soluție orală, după cum se prezintă în tabelul de mai jos. În cazul în care soluția orală nu este disponibilă, ca alternativă, doza poate fi ajustată prin creșterea intervalului dintre doze, de asemenea, prezentat mai jos în tabel. Siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate din punct de vedere clinic, propunerile de modificare a dozelor fiind bazate pe extrapolarea datelor limitate disponibile. Din acest motiv, răspunsul virusologic trebuie atent monitorizat.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza de entecavir*	
	Pacienții netratați anterior cu nucleozide	Doza la pacienții care nu răspund la lamivudină sau cu boală hepatică decompensată
≥ 50	0,5 mg o dată pe zi	1 mg o dată pe zi
30 - 49	0,25 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg la intervale de 48 ore	0,5 mg o dată pe zi
10 - 29	0,15 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg la intervale de 72 ore	0,3 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg la intervale de 48 ore
< 10 Pacienți tratați prin hemodializă sau CAPD**	0,05 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg la intervale de 5-7 zile	0,1 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg la intervale de 72 ore

\* pentru doze < 0,5 mg entecavir se recomandă soluția orală.

\*\* în zilele în care se face hemodializă, entecavirul se va administra după ședința de hemodializă.

*Insuficiență hepatică:* nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

### Mod de administrare

Entecavir Krka trebuie administrat pe cale orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Insuficiența renală:* la pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2). Siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate din punct de vedere clinic, propunerile de modificare a dozelor fiind bazate pe extrapolarea datelor limitate disponibile. Din acest motiv, răspunsul virusologic trebuie atent monitorizat.

*Exacerbarea hepatitei:* în cazul hepatitei cronice B, exacerbarea spontană este relativ frecventă și este caracterizată prin creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale ALT. După inițierea terapiei antivirale, la unii pacienți, valorile serice ale ALT pot crește, în timp ce valorile serice ale ADN VHB scad (vezi pct. 4.8). Printre pacienții tratați cu entecavir, exacerbările din timpul tratamentului au o valoare mediană a timpului până la apariție de 4-5 săptămâni. La pacienții cu afecțiune hepatică compensată, aceste creșteri ale valorilor serice ale ALT nu sunt, în general, însoțite de o creștere a bilirubinemiei sau de decompensare hepatică. Deoarece după exacerbarea hepatitei, pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică, în timpul tratamentului trebuie monitorizați îndeaproape.

De asemenea, s-a raportat exacerbarea acută a hepatitei la pacienții care au întrerupt tratamentul hepatitei B (vezi pct. 4.2). Exacerbările post-tratament se asociază, de regulă, cu creșterea valorii ADN VHB, majoritatea fiind auto-limitate. Cu toate acestea, s-au raportat exacerbări severe, incluzând cazuri letale.

La pacienții netratați anterior cu nucleozide, tratați cu entecavir, exacerbările post-tratament au prezentat o valoare mediană a timpului până la apariție de 23-24 săptămâni și majoritatea au fost raportate la pacienții cu AgHBe negativ (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale repetate, cu o perioadă de urmărire atât clinică, cât și de laborator, de cel puțin 6 luni după întreruperea terapiei hepatitei B. Dacă este cazul, poate fi justificată reînceperea terapiei hepatitei B.

*Pacienții cu boală hepatică decompensată:* la pacienții cu boală hepatică decompensată, în special la cei cu boală Child-Turcotte-Pugh (CTP) clasa C, s-a observat o frecvență mai mare a evenimentelor adverse hepatice grave (indiferent de cauzalitate), comparativ cu frecvența la pacienții cu funcție hepatică compensată. De asemenea, pacienți cu boală hepatică decompensată pot prezenta un risc mai mare de acidoză lactică și evenimente adverse renale specifice precum sindrom hepatorenal. De aceea, parametrii clinici și de laborator trebuie monitorizați atent la această grupă de pacienți (vezi, de asemenea, pct. 4.8 și 5.1).

*Acidoza lactică și hepatomegalia severă cu steatoză:* în cazul utilizării analogilor nucleozidici, s-a raportat producerea acidozei lactice (în lipsa hipoxemiei), uneori letală, asociată, de regulă, cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică. Deoarece entecavir este un analog nucleozidic, acest risc nu poate fi exclus. Tratamentul cu analogi nucleozidici trebuie întrerupt când se produc creșteri rapide ale valorilor serice ale aminotransferazei, hepatomegalie progresivă sau acidoză metabolică/lactică de etiologie necunoscută.

Simptomele digestive benigne, cum sunt greață, vărsături și dureri abdominale, pot fi caracteristice pentru dezvoltarea acidozei lactice. Cazurile severe, uneori cu evoluție letală, au fost asociate cu pancreatită, insuficiență hepatică/steatoză hepatică, insuficiență renală și valori mari ale lactacidemiei. Este necesară prudență în cazul prescrierii analogilor nucleozidici oricărui pacient (în special femei obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau alți factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni hepatice. Acești pacienți trebuie urmăriți îndeaproape.

Pentru a face diferența între creșterea valorilor serice ale aminotransferazelor datorate răspunsului la tratament și creșterile potențiale legate de acidoza lactică, medicii trebuie să se asigure că modificările valorilor ALT sunt asociate cu îmbunătățirea altor markeri de laborator ai hepatitei B cronice.

*Rezistența și precauții specifice la pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină:* mutațiile HBV polimerazei care determină substituții ale rezistenței la lamivudină pot conduce la apariția unor substituții secundare, incluzându-le pe acelea asociate cu rezistența asociată entecavirului (rETV). La un mic procent de pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu lamivudină, substituțiile la reziduurile rtT184, rtS202 sau rtM250, care determină rezistența asociată entecavirului (rETV), erau prezente la momentul inițial. Pacienții cu infecție cu VHB rezistent la lamivudină sunt expuși la un risc mai mare de a dezvolta rezistență secundară la entecavir comparativ cu pacienții care nu prezintă rezistență la lamivudină. Probabilitatea cumulată de apariție a rezistenței genotipice la entecavir după 1, 2, 3, 4 și 5 ani de tratament în studiile cu pacienți care nu au răspuns la lamivudină a fost de 6%, 15%, 36%, 47% și, respectiv, 51%. Răspunsul virusologic trebuie monitorizat frecvent la populația care nu a răspuns la lamivudină și trebuie efectuate teste adecvate de rezistență. La pacienții cu răspuns virusologic suboptim după 24 de săptămâni de tratament cu entecavir, trebuie luată în considerare o modificare a tratamentului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Atunci când se inițiază tratamentul la pacienții cu istoric documentat de infecție cu VHB rezistent la lamivudină, utilizarea entecavir în asociere cu un al doilea medicament antiviral (care nu are rezistență încrucișată la lamivudină sau entecavir) trebuie considerată preferabilă monoterapiei cu entecavir.

Infecția preexistentă cu VHB rezistent la tratamentul cu lamivudină este asociată cu un risc crescut de rezistență ulterioară la entecavir indiferent de stadiul bolii hepatice; la pacienții cu boală hepatică decompensată, exacerbarea virusologică poate fi asociată cu complicații clinice grave ale afecțiunii hepatice subiacente. De aceea, la pacienții cu boală hepatică decompensată și infecție cu VHB rezistent la lamivudină, utilizarea entecavir în asociere cu un al doilea medicament antiviral (care nu are rezistență încrucișată la lamivudină sau entecavir) trebuie considerată preferabilă monoterapiei cu entecavir.

*Copii și adolescenți:* S-a observat o rată mai mică de răspuns virusologic (ADN VHB < 50 UI/ml) la pacienții copii și adolescenți cu valori inițiale ale ADN VHB  $\geq 8,0 \log_{10}$  UI/ml (vezi pct. 5.1). Entecavir trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru copil (de exemplu, apariția rezistenței). Deoarece unii pacienți copii și adolescenți pot necesita tratament al hepatitei cronice active cu virus B pe termen lung sau chiar pe toată durata vieții, trebuie luat în considerare impactul entecavir asupra opțiunilor viitoare de tratament.

*Pacienții cu transplant hepatic:* la pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (vezi pct. 5.2).

*Infecție concomitentă cu hepatită C sau D:* nu există date privind eficacitatea entecavirului la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitei C sau D.

*Pacienți infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV)/VHB cărora nu li se administrează concomitent terapie antiretrovirală:* entecavir nu a fost evaluat în cazul pacienților infectați concomitent cu HIV/VHB și cărora nu li s-a administrat un tratament eficace anti-HIV. Apariția rezistenței HIV a fost observată când entecavir a fost utilizat pentru tratarea infecției cronice cu virusul hepatitei B în cazul pacienților infectați cu HIV și cărora nu li s-a administrat o terapie antiretrovirală intens activă (HAART) (vezi pct. 5.1). Prin urmare, tratamentul cu entecavir nu trebuie utilizat în cazul

pacienților infectați concomitent cu HIV/VHB și cărora nu li s-a administrat HAART. Entecavir nu a fost studiat pentru tratamentul infecției HIV și nu este recomandat pentru aceasta.

*Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administrează concomitent terapie antiretrovirală:* entecavir a fost studiat la 68 adulți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administrează terapie HAART, care conține lamivudină (vezi pct. 5.1). Nu sunt date disponibile privind eficacitatea entecavirului la pacienții cu AgHBe negativ, infectați concomitent cu HIV. Există date limitate referitoare la pacienții infectați concomitent cu HIV care au un număr mic de celule CD4 (<200 celule/mm<sup>3</sup>).

*Generale:* pacienții trebuie avertizați că terapia cu entecavir nu a dovedit că reduce riscul transmiterii VHB, de aceea trebuie să continue să ia măsuri de precauție adecvate.

*Lactoză:* acest medicament conține 120,5 mg lactoză per doză zilnică de 0,5 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

*Lactoză:* acest medicament conține 241,0 mg lactoză per doză zilnică de 1 mg. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece entecavirul este eliminat predominant pe cale renală (vezi pct. 5.2), administrarea concomitentă cu medicamente care reduc funcția renală sau intră în competiție pentru secreția tubulară activă poate crește concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente. Spre deosebire de lamivudină, dipivoxil adefovir și fumarat de disoproxil tenofovir, nu au fost evaluate efectele administrării concomitente a entecavirului cu medicamente care sunt excretate pe cale renală sau afectează funcția renală. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru observarea reacțiilor adverse atunci când entecavirul este administrat concomitent cu asemenea medicamente.

Nu s-au observat interacțiuni de ordin farmacocinetic între entecavir și lamivudină, adefovir sau tenofovir.

Entecavirul nu este substrat, inductor sau inhibitor al izoenzimelor citocromului P450 (CYP450) (vezi pct. 5.2). Ca urmare, în cazul entecavirului este puțin probabil să apară interacțiuni medicamentoase mediate prin intermediul CYP450.

#### *Copii și adolescenți*

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

*Femeile aflate la vârsta fertilă:* având în vedere faptul că riscul potențial asupra dezvoltării fetale nu este cunoscut, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri de contracepție eficiente.

*Sarcina:* nu există date adecvate privind utilizarea entecavir la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Entecavir Krka nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Nu există date privind efectul entecavirului asupra transmisiei VHB de la mamă la nou-născut. Ca urmare, trebuie utilizate măsuri adecvate pentru a preveni infectarea neo- natală cu VHB.

*Alăptarea:* nu se cunoaște dacă entecavir se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția entecavirului în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc la sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Entecavir Krka.

*Fertilitatea:* studiile de toxicologie efectuate la animale cărora li s-a administrat entecavir nu au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețelile, fatigabilitatea și somnolența sunt reacții adverse frecvente care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *a. Rezumatul profilului de siguranță*

În cadrul studiilor clinice la pacienții cu boală hepatică compensată, cele mai frecvente reacții adverse indiferent de severitate, cel puțin posibil legate de administrarea entecavirului, au fost cefaleea (9%), fatigabilitatea (6%), amețelile (4%) și greața (3%). Exacerbarea hepatitei în timpul și după întreruperea terapiei cu entecavir a fost, de asemenea, raportată (vezi pct. 4.4 și *c. Descrierea anumitor reacții adverse*).

##### *b. Lista tabelară a reacțiilor adverse*

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe experiența după punerea pe piață a medicamentului și pe datele provenite din patru studii clinice în care la 1720 pacienți cu infecție cronică cu virus hepatitic B și boală hepatică compensată s-a administrat tratament dublu-orb cu entecavir (n = 862) sau lamivudină (n = 858) timp de până la 107 săptămâni (vezi pct. 5.1). În aceste studii, profilurile de siguranță, incluzând valorile anormale ale testelor de laborator, au fost comparabile pentru entecavir 0,5 mg administrat zilnic (679 pacienți cu AgHBe pozitiv sau negativ, netratați anterior cu nucleozide tratați pe o perioadă mediană de 53 de săptămâni), entecavir 1 mg administrat zilnic (183 pacienți refractari la tratamentul cu lamivudină, tratați pentru o perioadă mediană de 69 de săptămâni), și lamivudină.

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil legate de tratamentul cu entecavir sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe. În funcție de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

*Tulburări ale sistemului imunitar:* rare: reacții anafilactoide

*Tulburări psihice:* frecvente: insomnie

*Tulburări ale sistemului nervos:* frecvente: cefalee, amețeli, somnolență

*Tulburări gastro-intestinale:* frecvente: vărsături, diaree, greață, dispepsie

*Tulburări hepatobiliare:* frecvente: valori serice crescute ale transaminazelor

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:* mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, alopecie

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:* frecvente: fatigabilitate

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică, frecvent în asociere cu decompensare hepatică, alte afecțiuni medicale grave sau expuneri la medicamente (vezi pct. 4.4).

Tratament peste 48 săptămâni: tratamentul continuu cu entecavir pe o durată mediană de 96 săptămâni nu a evidențiat nicio nouă reacție adversă.

#### *c. Descrierea anumitor reacții adverse*

Valori anormale ale testelor de laborator: în studiile clinice la pacienți netratați anterior cu nucleozide, 5% au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 3 ori valorile inițiale, și < 1% au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 2 ori valorile inițiale împreună cu bilirubinemia totală > 2 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) și > 2 ori valorile inițiale. Valori ale albuminiei < 2,5 g/dl au apărut la < 1% dintre pacienți, valori ale amilazemiei > 3 ori valorile inițiale la 2%, valori ale lipazei > 3 ori valorile inițiale la 11% și număr de trombocite < 50000/mm<sup>3</sup> la < 1%.

În studiile clinice efectuate la pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu lamivudină, 4% dintre pacienți au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 3 ori valorile inițiale și < 1% dintre pacienți au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 2 ori valorile inițiale, însoțite de creșteri ale bilirubinemiei totale > 2 ori LSVN și > 2 ori valorile inițiale. Concentrații plasmatice ale amilazei > 3 ori valorile inițiale au apărut la 2% dintre pacienți, concentrații plasmatice ale lipazei > 3 ori valorile inițiale la 18% dintre pacienți și număr de trombocite < 50000/mm<sup>3</sup> la < 1% dintre pacienți.

#### Exacerbările în timpul tratamentului

În studii cu pacienți netratați anterior cu nucleozide, creșteri în timpul tratamentului ale valorilor serice ale ALT > 10 ori LSVN și > 2 ori valorile inițiale s-au produs la 2% dintre pacienții tratați cu entecavir, comparativ cu 4% dintre pacienții tratați cu lamivudină. În studiile efectuate la pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu lamivudină, s-au raportat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 10 ori LSVN și > 2 ori valorile inițiale la 2% dintre pacienții tratați cu entecavir, comparativ cu 11% dintre pacienții tratați cu lamivudină. În grupul pacienților tratați cu entecavir, în timpul tratamentului, creșterile valorilor serice ale ALT au avut o valoare mediană a timpului până la producere de 4-5 săptămâni, în general, s-au remis pe parcursul tratamentului și, în majoritatea cazurilor, s-au asociat cu o reducere a încărcăturii virale  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  care a precedat sau a fost simultană cu creșterea valorilor serice ale ALT. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

#### Exacerbări după întreruperea tratamentului

S-au raportat exacerbări acute ale hepatitei la pacienții care au întrerupt terapia antivirală pentru hepatita B, incluzând terapia cu entecavir (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor, la pacienți netratați anterior cu nucleozide, în perioada de urmărire post-tratament, 6% dintre pacienții tratați cu entecavir și 10% dintre pacienții tratați cu lamivudină au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT (> 10 ori LSVN și > 2 ori valoarea de referință [minima valorilor inițiale sau ultima determinare în afara tratamentului]). Printre pacienții netratați anterior cu nucleozide, dar tratați cu entecavir, creșterile valorilor serice ale ALT au avut o valoare mediană a timpului până la producere de 23-24 săptămâni, iar 86% (24/28) dintre creșterile valorilor serice ale ALT s-au produs la pacienții cu AgHBe negativ. În studii la pacienți care nu răspund la lamivudină, cu un număr limitat de pacienți urmăriți post-tratament, 11% dintre pacienții tratați cu entecavir și niciun pacient tratat cu lamivudină au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT în cadrul perioadei de urmărire post-tratament.

În studiile clinice tratamentul cu entecavir a fost întrerupt dacă pacienții au realizat un răspuns prespecificat. În cazul în care tratamentul este întrerupt fără legătură cu răspunsul la tratament, frecvența exacerbărilor post-tratament ale valorilor ALT ar putea fi mai mare.

#### *d. Copii și adolescenți*

Siguranța tratamentului cu entecavir la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 2 și < 18 ani se bazează pe două studii clinice la pacienți cu infecție cronică cu VHB; un studiu de fază 2 de evaluare a profilului



farmacocinetic (studiul 028) și un studiu de fază 3 (studiul 189). Aceste studii oferă date privind 195 subiecți cu AgHBe pozitiv, netratați anterior cu nucleozide și tratați cu entecavir pentru o durată mediană de 99 săptămâni. Reacțiile adverse observate la subiecții copii și adolescenți tratați cu entecavir au fost concordante cu cele observate în studiile clinice efectuate cu entecavir la adulți. (vezi a. Rezumatul profilului de siguranță și pct. 5.1), cu următoarea excepție, la pacienții copii și adolescenți: reacții adverse foarte frecvente: neutropenie.

#### *e. Alte grupe speciale de pacienți*

Experiența la pacienți cu boală hepatică decompensată: profilul de siguranță al entecavir la pacienți cu boală hepatică decompensată a fost evaluat într-un studiu randomizat, deschis, comparativ, în care pacienții au fost tratați cu entecavir 1 mg/zi (n = 102) sau dipivoxil adefovir 10 mg/zi (n = 89) (studiul 048). Comparativ cu reacțiile adverse menționate la pct. b. *Rezumatul reacțiilor adverse*, o altă reacție adversă [scăderea bicarbonatului sanguin (2%)] a fost observată la pacienții tratați cu entecavir în săptămâna 48. Incidența cumulată a deceselor în timpul studiului a fost de 23% (23/102), iar cauza deceselor a fost în general de natură hepatică, așa cum era de așteptat la această populație. Incidența cumulată a carcinomului hepatocelular (CHC) în timpul studiului a fost de 12% (12/102). Evenimentele adverse grave au fost, în general, hepatice, cu o incidență cumulată în timpul studiului de 69%. Pacienții cu scor CTP mare la momentul inițial au avut risc mai mare de a prezenta evenimente adverse grave (vezi pct. 4.4).

Modificări ale rezultatelor analizelor de laborator: în săptămâna 48, niciunul dintre pacienții cu boală hepatică decompensată tratați cu entecavir nu a prezentat creșteri ale ALT > 10 ori LSVN și > 2 ori valoarea inițială și 1% dintre pacienți au prezentat creșteri ale ALT > 2 ori valoarea inițială împreună cu bilirubina totală > 2 ori LSVN și > 2 ori valoarea inițială. Concentrațiile albuminei < 2,5 g/dl au apărut la 30% dintre pacienți, concentrațiile lipazei > 3 ori valoarea inițială la 10% și trombocite < 50000/mm<sup>3</sup> la 20%.

Experiența la pacienții infectați concomitent cu HIV: profilul de siguranță al entecavir la un număr limitat de pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB tratați cu regimuri terapeutice HAART (terapie antiretrovirală foarte activă) conținând lamivudină a fost similar cu profilul de siguranță la pacienții infectați numai cu VHB (vezi pct. 4.4).

Sexul/vârsta: nu a existat nicio diferență aparentă a profilului de siguranță al entecavirului în legătură cu sexul (aproximativ 25% femei în studiile clinice) și vârsta (aproximativ 5% dintre pacienți > 65 ani).

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Există experiență limitată privind supradozajul cu entecavir raportat la pacienți. Subiecții sănătoși cărora li s-au administrat doze de până la 20 mg pe zi timp de până la 14 zile și doze unice de până la 40 mg nu au prezentat reacții adverse neașteptate. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru evidențierea manifestărilor toxice și i se va administra tratament de susținere standard, în funcție de necesități.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF10.

**Mecanism de acțiune:** entecavir, un analog nucleozidic guanozinic cu acțiune împotriva VHB polimerazei, este fosforilat eficient la forma de trifosfat activ (TF), care are un timp de înjumătățire intracelular de 15 ore. Prin competiție cu substratul natural dezoxiguanozin TF, entecavir-TF inhibă din punct de vedere funcțional cele 3 acțiuni ale polimerazei virale: (1) activarea polimerazei VHB, (2) reverstranscripția lanțului negativ ADN de pe ARN-ul mesager pregenomic și (3) sinteza lanțului pozitiv ADN VHB.  $K_i$  entecavir-TF pentru polimeraza ADN VHB este de 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TF este un inhibitor slab al polimerazelor ADN celulare  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\delta$ , cu valori ale  $K_i$  între 18 și 40  $\mu\text{M}$ . În plus, expunerile mari la entecavir nu au prezentat reacții adverse relevante asupra polimerazei  $\gamma$  sau sintezei ADN-ului mitocondrial în celulele HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Acțiunea antivirală:** entecavir inhibă sinteza ADN VHB (reducere cu 50%, CE50) la o concentrație de 0,004  $\mu\text{M}$  în celulele umane HepG2, pe care s-a transferat VHB-tipul sălbatic. Valoarea mediană a CE50 a entecavirului asupra VHB rLVD (rtL180M și rtM204V) a fost de 0,026  $\mu\text{M}$  (interval 0,010-0,059  $\mu\text{M}$ ). Virusurile recombinante care codifică substituții de rezistență la adefovir la nivelul rtN236T sau rtA181V au rămas pe deplin sensibile la entecavir.

O analiză a activității inhibitorii a entecavir față de o varietate de tulpini HIV-1 izolate clinic și de laborator, utilizând o varietate de celule și de condiții de testare a găsit valori ale  $CE_{50}$  cu limite de la 0,026 până la  $> 10 \mu\text{M}$ ; cea mai mică valoare pentru  $CE_{50}$  a fost observată în cadrul testelor în care s-au utilizat niveluri descrescătoare virale. În culturile celulare, entecavirul selectat pentru substituția M184I la concentrații micromolare, a confirmat presiunea inhibitorie a concentrațiilor mari de entecavir. Variantele de HIV conținând substituția M184V au prezentat pierderea sensibilității la entecavir (vezi pct. 4.4).

În cadrul testărilor pe culturi celulare privind asocierile utilizate în tratamentul VHB, abacavirul, didanozina, lamivudina, stavudina, tenofovirul sau zidovudina, într-un interval larg de concentrații, nu au prezentat acțiune antagonistă asupra acțiunii anti-VHB a entecavirului. În studiile antivirale HIV, entecavir în concentrații micromolare nu a avut acțiune antagonistă asupra acțiunii anti-HIV pe culturi celulare a acestor șase INRT sau emtricitabină.

**Rezistența în culturi celulare:** în legătură cu tipul sălbatic VHB, virusurile rLVD conținând substituții rtM204V și rtL180M ale reverstranscriptazei prezintă o sensibilitate redusă de 8 ori la entecavir. Încorporarea unor modificări adiționale, care determină rETV, ale aminoacizilor la rtT184, rtS202 sau rtM250, scade sensibilitatea la entecavir în culturi celulare. Substituțiile observate în tulpinile izolate (rtT184A, C, F, G, I, L, M sau S; rtS202 C, G sau I; și/sau rtM250I, L sau V) au scăzut suplimentar sensibilitatea la entecavir a tipului sălbatic de virus de 16 până la 741 ori. Tulpinile rezistente la lamivudină conținând substituții rtL180M plus rtM204V în asociere cu substituții ale aminoacizilor la rtA181C au demonstrat o sensibilitate fenotipică la entecavir redusă de 16 până la 122 ori. Substituțiile asociate rETV apărute numai la reziduurile rtT184, rtS202 și rtM250 au doar un efect modest asupra sensibilității la entecavir și nu au fost observate în absența substituțiilor asociate rLVD în mai mult de 1000 de probe prelevate secvențial de la pacienți. Rezistența este mediată prin legarea redusă a inhibitorului de reverstranscriptaza VHB modificată, iar VHB rezistent demonstrează o capacitate redusă de replicare în culturile celulare.

**Experiența clinică:** demonstrarea beneficiului se bazează pe răspunsurile histologice, virusologice, biochimice și serologice după 48 săptămâni de tratament în studiile clinice controlate activ la 1633 adulți cu infecție hepatică B cronică, dovezi de replicare virală și boală hepatică compensată. Siguranța și

eficacitatea entecavir au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu clinic controlat activ la 191 pacienți cu infecție cu VHB și boală hepatică decompensată și într-un studiu clinic efectuat la 68 pacienți infectați concomitent cu VHB și HIV.

În studiile efectuate la pacienți cu boală hepatică compensată, îmbunătățirea histologică a fost definită ca o scădere  $\geq 2$  puncte în scorul necro-inflamator Knodell de la momentul inițial, fără agravarea scorului de fibroză Knodell. Răspunsurile pentru pacienții cu scoruri de fibroză Knodell la momentul inițial egale cu 4 (ciroză) au fost comparabile cu răspunsurile globale asupra tuturor parametrilor finali de eficacitate (toți pacienții au avut afecțiuni hepatice compensate). Valorile inițiale mari ( $> 10$ ) ale scorului de necroinflamație Knodell au fost asociate cu ameliorări histologice mai mari la pacienții netratați anterior cu nucleozide. Valorile inițiale ALT  $\geq 2$  ori LSVN și valorile inițiale ADN VHB  $< 9,0 \log 10$  multiplicări/ml au fost asociate cu o rată crescută a răspunsului virusologic (48 săptămâni ADN VHB  $< 400$  multiplicări/ml) la pacienții cu AgHBe pozitiv netratați anterior cu nucleozide. Indiferent de caracteristicile inițiale, majoritatea pacienților au prezentat răspuns histologic și virusologic la tratament.

Experiența la pacienții netratați anterior cu nucleozide, cu boală hepatică compensată:

În tabelul de mai jos sunt prezentate rezultatele la 48 săptămâni ale studiilor randomizate, dublu-orb, care compară entecavir (ETV) cu lamivudină (LVD) la pacienți cu AgHBe pozitiv (022) și AgHBe negativ (027).

	Netratați anterior cu nucleozide			
	Cu AgHBe pozitiv (studiul 022)		Cu AgHBe negativ (studiul 027)	
	ETV 0,5 mg o dată pe zi	LVD 100 mg o dată pe zi	ETV 0,5 mg o dată pe zi	LVD 100 mg o dată pe zi
n	314 <sup>a</sup>	314 <sup>a</sup>	296 <sup>a</sup>	287 <sup>a</sup>
Ameliorare histologică <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Îmbunătățirea scorului de fibroză Ishak	39%	35%	36%	38%
Agravarea scorului de fibroză Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Reducerea încărcăturii virale (log <sub>10</sub> multiplicări/ml) <sup>c</sup>	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN VHB nedetectabil ( $< 300$ multiplicări/ml la PCR) <sup>c</sup>	67%*	36%	90%*	72%
Normalizarea valorilor ALT ( $\leq 1$ ori LSVN)	68%*	60%	78%*	71%
Seroconversia AgHBe	21%	18%		

\*valoarea p comparativ cu lamivudina  $< 0,05$

<sup>a</sup> pacienți cu histologie evaluabilă la momentul inițial (Scorul necroinflamator Knodell la momentul inițial  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> obiectiv principal

<sup>c</sup> testul Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 multiplicări/ml)

Experiența la pacienții care nu răspund la lamivudină cu boală hepatică compensată

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat la pacienți care nu răspund la lamivudină, cu AgHBe pozitiv (026), 85% dintre pacienți prezentând mutații rLVD la momentul inițial, pacienții care erau tratați cu lamivudină la înrolarea în studiu, fie au fost transferați la tratamentul cu entecavir 1 mg o dată pe zi, fără nicio perioadă de eliminare a medicamentului utilizat anterior și nicio perioadă de suprapunere (n = 141), fie au continuat tratamentul cu lamivudină 100 mg o dată pe zi (n = 145). În tabelul următor sunt prezentate rezultatele la 48 săptămâni.

	Nu răspund la tratament cu lamivudină	
	Cu AgHBe pozitiv (studiul 026)	
	ETV 1,0 mg o dată pe zi	LVD 100 mg o dată pe zi
n	124 <sup>a</sup>	116 <sup>a</sup>
Ameliorare histologică <sup>b</sup>	55%*	28%
Îmbunătățirea scorului de fibroză Ishak	34%*	16%
Agravarea scorului de fibroză Ishak	11%	26%
n	141	145
Reducerea încărcăturii virale (log10 multiplicări/ml) <sup>c</sup>	-5,11*	-0,48
ADN VHB nedetectabil (< 300 multiplicări/ml la PCR) <sup>c</sup>	19%*	1%
Normalizarea valorilor ALT ( $\leq 1$ ori LSVN)	61%*	15%
Seroconversia AgHBe	8%	3%

\*valoarea p comparativ cu lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacienți cu histologie evaluabilă la momentul inițial (Scorul necroinflamator Knodell la momentul inițial  $\geq 2$ )

<sup>b</sup> obiectiv principal.

<sup>c</sup> testul Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 multiplicări/ml)

#### Rezultate după 48 săptămâni de tratament:

Tratamentul a fost întrerupt în cazul în care criteriile de răspuns prespecificate au fost atinse, fie la 48 săptămâni, fie în decursul celui de al doilea an de tratament. Criteriile de răspuns au fost supresia virologică a VHB (ADN VHB < 0,7 MEq/ml la bADN) și dispariția AgHBe (la pacienții cu AgHBe pozitiv) sau valori serice ale ALT < 1,25 ori LSVN (la pacienții cu AgHBe negativ). Pacienții care au răspuns au fost urmăriți încă o perioadă de 24 săptămâni fără tratament. Pacienții care au îndeplinit criteriile de răspuns virusologice, dar nu și pe cele serologice sau biochimice, au continuat tratamentul orb. Pacienților care nu au prezentat un răspuns virusologic li s-a administrat un tratament alternativ.

#### Pacienți netratați anterior cu nucleozide:

Cu AgHBe pozitiv (studiul 022): tratamentul cu entecavir timp de până la 96 săptămâni (n = 354) a determinat rate de răspuns cumulativ de 80% pentru ADN VHB < 300 multiplicări/ml la PCR, de 87% pentru normalizarea valorilor ALT, 31% pentru seroconversia AgHBe și de 2% pentru seroconversia AgHBs (5% pentru dispariția AgHBs). Pentru lamivudină (n = 355), ratele de răspuns cumulativ au fost de 39% pentru ADN VHB < 300 multiplicări/ml la PCR, 79% pentru normalizarea valorilor ALT, 26% pentru seroconversia AgHBe și 2% pentru seroconversia AgHBs (3% pentru dispariția AgHBs). La sfârșitul tratamentului printre pacienții care au continuat tratamentul peste 52 săptămâni (perioadă mediană de 96 săptămâni), 81% din 243 pacienți tratați cu entecavir și 39% din 164 pacienți tratați cu lamivudină au prezentat ADN VHB < 300 multiplicări/ml la PCR, în timp ce normalizarea valorilor ALT ( $\leq 1$  ori LSVN) s-a produs la 79% dintre pacienții tratați cu entecavir și la 68% dintre pacienții tratați cu lamivudină.

Cu AgHBe negativ (studiul 027): tratamentul cu entecavir timp de până la 96 săptămâni (n = 325) a determinat rate de răspuns cumulativ de 94% pentru ADN VHB < 300 multiplicări/ml la PCR și 89% pentru normalizarea valorilor ALT, comparativ cu 77% pentru ADN VHB < 300 multiplicări/ml la PCR și 84% pentru normalizarea valorilor ALT la pacienții tratați cu lamivudină (n = 313).

Pentru 26 pacienți tratați cu entecavir și 28 pacienți tratați cu lamivudină care au continuat tratamentul peste 52 săptămâni (perioadă mediană de 96 săptămâni), 96% dintre pacienții tratați cu entecavir și 64% dintre pacienții tratați cu lamivudină au prezentat ADN VHB < 300 multiplicări/ml la PCR, la sfârșitul

tratamentului. Normalizarea valorilor ALT ( $\leq 1$  ori LSVN) s-a produs la 27% dintre pacienții tratați cu entecavir și la 21% dintre pacienții tratați cu lamivudină, la sfârșitul tratamentului.

Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile de răspuns definite prin protocol, răspunsul a fost susținut pe parcursul perioadei de urmărire post-tratament de 24 săptămâni la 75% (83/111) dintre cei care au răspuns la entecavir, comparativ cu 73% (68/93) dintre cei care au răspuns la lamivudină în studiul 022 și la 46% (131/286) dintre cei care au răspuns la entecavir, comparativ cu 31% (79/253) dintre cei care au răspuns la lamivudină în studiul 027. La 48 săptămâni după tratament, un număr semnificativ de pacienți cu AgHBe negativ nu au prezentat răspuns.

Rezultatele biopsiei de ficat: 57 pacienți din studiile pivot la pacienți netratați anterior cu nucleozide 022 (AgHBe pozitiv) și 027 (AgHBe negativ) care s-au înrolat într-un studiu pe termen lung de tip "rollover", au fost evaluați din punct de vedere al rezultatelor histologice hepatice pe termen lung. Doza de entecavir a fost de 0,5 mg zilnic în studiile pivot (expunerea medie de 85 săptămâni) și 1 mg zilnic în studiile de tip rollover (expunerea medie de 177 săptămâni), iar la 51 de pacienți din studiile de tip rollover s-a administrat inițial, de asemenea, lamivudină (durata mediană 29 săptămâni). Dintre acești pacienți, 55/57 (96%) au prezentat o îmbunătățire histologică, după cum a fost definită anterior (a se vedea mai sus) și 50/57 (88%) au avut o descreștere  $\geq 1$  punct a scorului Ishak al fibrozei. Pentru pacienții cu scor Ishak al fibrozei la momentul inițial  $\geq 2$ , 25/43 (58%) s-a înregistrat o descreștere  $\geq 2$  puncte. Toți pacienții (10/10) cu fibroză avansată sau ciroză (scor Ishak al fibrozei 4, 5 sau 6) la momentul inițial au avut o descreștere  $\geq 1$  punct (descreșterea mediană față de momentul inițial a fost de 1,5 puncte). În momentul biopsiei pe termen lung, toți pacienții au avut ADN VHB  $< 300$  multiplicări/ml și 49/57 (86%) au avut valori serice ALT  $\leq 1$  ori LSVN. Toți cei 57 pacienți au rămas pozitivi la AgHBs.

#### *Pacienți care nu au răspuns la lamivudină:*

Cu AgHBe pozitiv (studiul 026): tratamentul cu entecavir timp de până la 96 săptămâni (n=141) a determinat rate de răspuns cumulativ de 30% pentru ADN VHB  $< 300$  multiplicări/ml la PCR, de 85% pentru normalizarea valorilor ALT și de 17% pentru seroconversia AgHBe.

Pentru 77 pacienți care au continuat tratamentul cu entecavir peste 52 săptămâni (perioadă mediană de 96 săptămâni), 40% dintre ei au prezentat ADN VHB  $< 300$  multiplicări/ml la PCR și 81% au prezentat normalizarea valorilor ALT ( $\leq 1$  ori LSVN), la sfârșitul tratamentului.

#### *Vârstă/Sex:*

Nu au existat diferențe aparente ale eficacității entecavirului în funcție de sex (aproximativ 25% femei în studii clinice) sau vârstă (aproximativ 5% pacienți cu vârsta  $> 65$  de ani).

#### *Studiu de urmărire pe termen lung*

Studiul 080 a fost un studiu randomizat, observațional, deschis, de fază 4, efectuat pentru a evalua riscurile pe termen lung ale tratamentului cu entecavir (ETV, n=6216) sau ale altor tratamente pentru VHB din standardul de îngrijire, cu administrare de nucleozide (acizi) (non-ETV) (n=6162), pe o perioadă de timp de până la 10 ani, la subiecți cu infecție cronică cu VHB (HBC). Principalele evenimente finale de măsurare a rezultatului clinic evaluate în cadrul studiului au fost totalitatea neoplasmelor maligne (eveniment compus din neoplasme maligne de tip CHC și non-CHC), progresia bolii hepatice determinate de infecția cu VHB, neoplasmelor maligne de tip non-CHC, CHC și cazurile letale, inclusiv cazurile letale determinate de afectarea hepatică. În acest studiu, tratamentul cu ETV nu a fost asociat cu un risc crescut de neoplasme maligne, comparativ cu utilizarea tratamentelor non-ETV, conform evaluării fie prin criteriul final de evaluare compus reprezentat de totalitatea neoplasmelor maligne (ETV n=331, non-ETV n=337; RR=0,93 [0,8-1,1]), sau prin criteriul final de evaluare individual reprezentat de neoplasmul malign de tip non-CHC (ETV n=95, non-ETV n=81; RR=1,1 [0,82-1,5]). Evenimentele de progresie a bolii hepatice determinate de infecția cu VHB și de CHC raportate au fost comparabile pentru ambele grupuri de tratament, cu ETV și, respectiv, non-ETV. Pentru ambele grupuri de tratament, cu ETV și, respectiv, non-ETV, malignitatea raportată cel mai frecvent a fost CHC, urmată de malignitățile gastrointestinale.

Grupe speciale de pacienți

*Pacienți cu boală hepatică decompensată:* în studiul 048, la 191 pacienți cu infecție cronică cu VHB cu AgHBe pozitiv sau negativ și dovezi de decompensare hepatică, definită ca scor CTP egal cu sau mai mare de 7, s-a administrat entecavir 1 mg o dată pe zi sau dipivoxil adefovir 10 mg o dată pe zi. Pacienții fie nu au fost tratați anterior pentru infecția cu VHB, fie au fost tratați anterior (excluzând tratamentul anterior cu entecavir, dipivoxil adefovir sau fumarat de disoproxil tenofovir). La momentul inițial, pacienții au avut un scor CTP mediu de 8,59 și 26% dintre pacienți aveau CTP clasa C. Scorul mediu inițial al Modelului pentru boală hepatică în stadiu final (MELD) a fost de 16,23. Concentrația serică medie a ADN VHB evaluată prin PCR a fost 7,83 log<sub>10</sub> copii/ml și concentrația serică medie a ALT a fost de 100 U/l; 54% dintre pacienți au avut AgHBe pozitiv și 35% dintre pacienți au avut substituții rLVD la momentul inițial. Entecavir a fost superior dipivoxil adefovir în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate reprezentat de modificarea medie față de momentul inițial a concentrației serice de ADN VHB măsurată prin PCR în săptămâna 24. Rezultatele pentru criteriile de evaluare finale selectate ale studiului în săptămânile 24 și 48 sunt indicate în tabel.

	Săptămâna 24		Săptămâna 48	
	ETV 1 mg o dată pe zi	Adefovir dipivoxil 10 mg o dată pe zi	ETV 1 mg o dată pe zi	Adefovir dipivoxil 10 mg o dată pe zi
n	100	91	100	91
ADN VHB <sup>a</sup>				
Procent nedetectabil (<300 copii/ml) <sup>b</sup>	49%*	16%	57%*	20%
Modificarea medie față de momentul inițial (log <sub>10</sub> copii/ml) <sup>c</sup>	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Scor CTP stabil sau îmbunătățit <sup>b,d</sup>	66%	71%	61%	67%
Scor MELD				
Modificarea medie față de momentul inițial <sup>c,e</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Pierderea AgHBs <sup>b</sup>	1%	0	5%	0
Normalizarea: <sup>f</sup>				
ALT (≤1 X LSVN) <sup>b</sup>	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminei (≥1 X LIVN) <sup>b</sup>	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubinei (≤1 X LSVN) <sup>b</sup>	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Timpului de protrombină (≤1 X LSVN) <sup>b</sup>	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Analiza Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 copii/ml).

<sup>b</sup> NC=F (noncompleter=failure) (pacienți care nu au finalizat studiul = eșec), înseamnă pacienți care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna în care s-a efectuat analiza, incluzând motive cum ar fi decesul, absența eficacității, evenimente adverse, non-complianță/pierderea din urmărire, sunt considerate eșec (de exemplu ADN VHB ≥ 300 copii/ml)

<sup>c</sup> NC=M (noncompleters=missing) (pacienți care nu au finalizat studiul = absenți)

<sup>d</sup> Definit drept reducerea sau nicio modificare față de scorul CTP la momentul inițial.

<sup>e</sup> Scorul MELD mediu la momentul inițial a fost 17,1 pentru ETV și 15,3 pentru dipivoxil adefovir.

<sup>f</sup> Numitorul comun sunt pacienții cu valori anormale la momentul inițial.

\* p<0,05

LSVN = limita superioară a valorilor normale, LIVN= limita inferioară a valorilor normale.

Timpul până la apariția CHC sau producerea decesului (în funcție de care a survenit primul) a fost comparabil pentru cele două grupuri de tratament; incidența cumulată a deceselor în timpul studiului a fost de 23% (23/102) și 33% (29/89) pentru pacienții tratați cu entecavir și, respectiv, cu dipivoxil adefovir, și

incidența cumulată a CHC în timpul studiului a fost de 12% (12/102) și 20% (18/89) pentru pacienții tratați cu entecavir și, respectiv, dipivoxil adefovir.

La pacienți cu substituții rLVD la momentul inițial, proporția de pacienți cu ADN VHB < 300 copii/ml a fost de 44% pentru entecavir și 20% pentru adefovir în săptămâna 24 și 50% pentru entecavir și 17% pentru adefovir în săptămâna 48.

*Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administrează concomitent HAART:* studiul 038 a inclus 67 pacienți cu AgHBe pozitiv și 1 pacient cu AgHBe negativ, infectați concomitent cu HIV. Pacienții au avut o infecție HIV controlată, stabilă (ARN HIV < 400 multiplicări/ml) cu recurența viremiei VHB la administrarea unui regim HAART conținând lamivudină. Terapiile anterioare nu au inclus emtricitabină sau fumarat de tenofovir disoproxil. La momentul inițial, pacienții tratați cu entecavir au avut o valoare mediană a duratei terapiei anterioare cu lamivudină de 4,8 ani și o valoare mediană a numărului celulelor CD4 de 494 celule/mm<sup>3</sup> (numai 5 subiecți cu un număr de celule CD4 < 200 celule/mm<sup>3</sup>). Pacienții care au continuat regimul terapeutic cu lamivudină și au fost repartizați să li se asocieze, fie entecavir 1 mg o dată pe zi (n = 51), fie placebo (n = 17), timp de 24 săptămâni, urmând o perioadă de studiu deschis, au fost toți tratați ulterior cu entecavir încă o perioadă de 24 săptămâni. La 24 săptămâni reducerea încărcăturii virale VHB a fost semnificativ mai mare cu entecavir (-3,65, comparativ cu o creștere de 0,11 log<sub>10</sub> multiplicări/ml). Pentru pacienții repartizați inițial pentru tratamentul cu entecavir, reducerea ADN VHB la 48 săptămâni a fost de -4,20 log<sub>10</sub> multiplicări/ml, normalizarea valorilor ALT s-a produs la 37% dintre pacienții cu valori serice anormale ale ALT la momentul inițial și niciunul dintre pacienți nu a realizat seroconversia AgHBe.

*Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora nu li se administrează concomitent HAART:* Entecavirul nu a fost evaluat la pacienții infectați concomitent cu VHB/HIV cărora nu li se administrează simultan tratament eficace anti-HIV. Reducerile în ARN HIV au fost raportate la pacienții infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administrează în monoterapie entecavir, fără HAART. În câteva cazuri a fost observată selectarea variantei M184V a HIV ce are implicații pentru selecția terapiei HAART, care poate fi administrată în viitor pacientului. Prin urmare, entecavir nu trebuie utilizat în aceste cazuri, din cauza posibilei dezvoltări a rezistenței HIV (vezi pct. 4.4).

*Pacienți cu transplant hepatic:* siguranța și eficacitatea entecavir 1 mg administrat o dată pe zi au fost evaluate într-un studiu clinic cu un singur braț care a inclus 65 pacienți la care s-a efectuat transplant hepatic pentru complicații ale infecției cronice cu VHB și care au avut ADN VHB < 172 UI/ml (aproximativ 1000 copii/ml) la momentul transplantului. Populația inclusă în studiu a fost reprezentată de bărbați 82%, caucazieni 39% și asiatici 37%, cu o medie de vârstă de 49 ani; 89% dintre pacienți au avut AgHBe negativ la momentul transplantului. La 60 dintre cei 61 pacienți care au fost evaluabili din punct de vedere al eficacității (li s-a administrat entecavir timp de cel puțin 1 lună), s-a administrat, de asemenea, imunoglobulină anti-virusul hepatitei B (Ig anti-VHB) ca parte a regimului profilactic post-transplant. La 49 dintre acești 60 pacienți, s-a administrat tratament cu Ig anti-VHB pentru o perioadă mai mare de 6 luni. În săptămâna 72 post-transplant, niciunul dintre cele 55 cazuri observate nu a avut recurență virologică a VHB [definită ca ADN VHB ≥ 50 UI/ml (aproximativ 300 copii/ml)] și nu a fost raportată nicio recurență virologică la momentul controlului pentru cei 6 pacienți rămași. Toți cei 61 pacienți au avut dispariția AgHBs post-transplant și 2 dintre aceștia au devenit ulterior AgHBs pozitivi în ciuda menținerii ADN VHB nedetectabil (<6 UI/ml). Frecvența și natura evenimentelor adverse în acest studiu au fost în concordanță cu cele așteptate la pacienții la care s-a efectuat transplant hepatic și cu profilul de siguranță cunoscut pentru entecavir.

*Copii și adolescenți:* Studiul 189 este un studiu care investighează eficacitatea și siguranța tratamentului cu entecavir la 180 copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, cu vârstă cuprinsă între 2 și < 18 ani, cu infecție cronică cu VHB, AgHBe pozitivi, cu boală hepatică compensată și valori crescute ale ALT. Conform design-ului dublu orb al studiului, pacienții au fost randomizați (în raport 2:1) pentru a fi tratați cu entecavir în doze între 0,015 mg/kg până la 0,5 mg/zi (N = 120) sau pentru a li se administra placebo (N = 60). Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoria de vârstă (2 până la 6 ani; > 6

până la 12 ani și > 12 până la < 18 ani). La momentul inițial, datele demografice și caracteristicile infecției cu VHB au fost comparabile între cele două brațe de tratament și între cohortele stabilite în funcție de vârstă. La înrolarea în studiu, valoarea medie a ADN VHB a fost de 8,1 log<sub>10</sub> UI/ml și valoarea medie a ALT a fost de 103 U/l în funcție de populația din studiu. Rezultate principalelor criterii de evaluare a eficacității în Săptămâna 48 și Săptămâna 96 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	Entecavir		Placebo*
	Săptămâna 48	Săptămâna 96	Săptămâna 48
n	120	120	60
ADN VHB < 50 UI/ml și seroconversia AgHBe <sup>a</sup>	24,2%	35,8%	3,3%
ADN VHB < 50 UI/ml <sup>a</sup>	49,2 %	64,2 %	3,3 %
seroconversia AgHBe <sup>a</sup>	24,2%	36,7%	10,0%
Normalizarea valorilor ALT <sup>a</sup>	67,5%	81,7%	23,3%
ADN VHB < 50 UI/ml <sup>a</sup>			
VHB la momentul inițial	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
ADN < 8 log <sub>10</sub> UI/ml			
VHB la momentul inițial	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)
ADN ≥ 8 log <sub>10</sub> UI/ml			

<sup>a</sup>NC=F (noncompleter=failure)

\* Pacienții randomizați la placebo, care nu au avut seroconversia HBe- până în Săptămâna 48, au trecut la entecavir pentru al doilea an de studiu; prin urmare, datele comparative randomizate sunt disponibile numai până în Săptămâna 48.

Evaluarea rezistenței la copii și adolescenți este bazată pe date din două studii clinice (028 și 189) cu pacienți copii și adolescenți, cu infecție cronică cu VHB, AgHBe pozitivi, netratați anterior cu nucleozide. Cele două studii clinice prezintă date de rezistență de la 183 pacienți tratați și monitorizați în Anul 1 de studiu și 180 pacienți tratați și monitorizați în Anul 2 de studiu. Au fost efectuate evaluări genotipice la toți pacienții cu probe disponibile, care au avut recădere virusologică în Săptămâna 96 sau care au avut o valoare a ADN VHB ≥ 50 UI/ml în Săptămâna 48 sau Săptămâna 96. Pe parcursul Anului 2 de studiu rezistența la ETV a fost descoperită la 2 pacienți (1,1 % probabilitate cumulativă de rezistență în Anul 2 de studiu).

**Rezistența clinică la pacienții adulți:** pacienții participanți în studii clinice care au fost tratați inițial cu entecavir 0,5 mg (pacienți netratați anterior cu nucleozide), sau 1 mg (pacienți care nu au răspuns la lamivudină) și cărora li s-a efectuat o determinare a ADN VHB prin metoda PCR pe durata tratamentului, în sau după săptămâna 24, au fost monitorizați din punct de vedere al rezistenței.

În timpul săptămânii 240 în cadrul studiilor la pacienții netratați anterior cu nucleozide, dovezi genotipice ale substituțiilor rETV la rtT184, rtS202 sau rtM250 au fost identificate la 3 dintre pacienții tratați cu entecavir, 2 dintre ei prezentând recădere virologică (vezi tabelul). Aceste substituții au fost observate numai în prezența substituțiilor rLVD (rtM204V și rtL180M).

Apariția rezistenței genotipice la entecavir până la sfârșitul anului 5, studii la pacienți netratați anterior cu nucleozide					
	Anul 1	Anul 2	Anul 3 <sup>a</sup>	Anul 4 <sup>a</sup>	Anul 5 <sup>a</sup>
Pacienți tratați și monitorizați din punct de vedere al rezistenței <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pacienți în anul respectiv cu:</b>					
- apariția rETV <sup>c</sup> genotipică	1	1	1	0	0
- rETV <sup>c</sup> genotipică cu recădere <sup>d</sup> virologică	1	0	1	0	0



<b>Probabilitatea cumulată de:</b>					
- apariție a rETV <sup>c</sup> genotipice	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- rETV <sup>c</sup> genotipică cu recădere <sup>d</sup> virologică	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup> Rezultatele reflectă folosirea unei doze de 1 mg entecavir pentru 147 din 149 pacienți în anul 3 și toți pacienții în anul 4 și 5 și a unui tratament asociat entecavir-lamivudină (urmat de tratament cu entecavir pe termen lung) pentru o durată mediană de 20 săptămâni pentru 130 din 149 pacienți în anul 3 și pentru 1 săptămână pentru 1 din 121 pacienți în anul 4 într-un studiu de tip rollover (de schimbare a terapiei).

<sup>b</sup> Sunt incluși pacienții cu cel puțin o determinare a ADN VHB prin metoda PCR pe durata tratamentului, în sau după săptămâna 24 până în săptămâna 58 (anul 1), după săptămâna 58 până în săptămâna 102 (anul 2), după săptămâna 102 până în săptămâna 156 (anul 3), după săptămâna 156 până în săptămâna 204 (anul 4) sau după săptămâna 204 până în săptămâna 252 (anul 5).

<sup>c</sup> Pacienții au de asemenea, substituții rLVD.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  creștere a ADN VHB, măsurat prin metoda PCR, peste valorile cele mai mici, confirmată prin măsurători succesive sau la sfârșitul intervalului de timp stabilit.

Substituțiile rETV (pe lângă substituțiile rLVD rtM204V/I  $\pm$  rtL180M) au fost observate la momentul inițial în tulpinile izolate de la 10/187 (5%) dintre pacienții care nu au răspuns la lamivudină, care au fost tratați cu entecavir și monitorizați din punct de vedere al rezistenței, indicând faptul că tratamentul anterior cu lamivudină poate selecta aceste substituții de rezistență și că ele pot exista cu o frecvență mică înaintea începerii tratamentului cu entecavir. Până la sfârșitul săptămânii 240, 3 dintre cei 10 pacienți au prezentat recădere virologică ( $\geq 1 \log_{10}$  creștere peste valorile cele mai mici). Apariția rezistenței la entecavir până la sfârșitul săptămânii 240 în studiile la pacienți care nu au răspuns la lamivudină este prezentată în tabelul următor.

Rezistența genotipică la entecavir până la sfârșitul anului 5, studii la pacienți care nu au răspuns la lamivudină					
	Anul 1	Anul 2	Anul 3 <sup>a</sup>	Anul 4 <sup>a</sup>	Anul 5 <sup>a</sup>
Pacienți tratați și monitorizați din punct de vedere al rezistenței <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pacienți în anul respectiv cu:</b>					
- apariția rETV <sup>c</sup> genotipică	11	12	16	6	2
- rETV <sup>c</sup> genotipică cu recădere virologică	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Probabilitatea cumulată de:</b>					
- apariția rETV <sup>c</sup> genotipică	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- rETV <sup>c</sup> genotipică cu recădere <sup>d</sup> virologică	1,1% <sup>e</sup>	10,7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41,3% <sup>e</sup>	43,6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Rezultatele reflectă folosirea unui tratament asociat entecavir-lamivudină (urmat de tratament cu entecavir pe termen lung) pentru o durată mediană de 13 săptămâni pentru 48 din 80 pacienți în anul 3, o durată mediană de 38 săptămâni pentru 10 din 52 pacienți în anul 4 și pentru 16 săptămâni pentru 1 din 33 pacienți în anul 5 într-un studiu de tip rollover (de schimbare a terapiei).

<sup>b</sup> Sunt incluși pacienții cu cel puțin o determinare a ADN VHB prin metoda PCR pe durata tratamentului, în sau după săptămâna 24 până în săptămâna 58 (anul 1), după săptămâna 58 până în săptămâna 102 (anul 2), după săptămâna 102 până în săptămâna 156 (anul 3), după săptămâna 156 până în săptămâna 204 (anul 4) sau după săptămâna 204 până în săptămâna 252 (anul 5).

<sup>c</sup> Pacienții au, de asemenea, substituții rLVD.

<sup>d</sup>  $\geq 1 \log_{10}$  creștere a ADN VHB, măsurat prin metoda PCR, peste valorile cele mai mici, confirmată prin măsurători succesive sau la sfârșitul intervalului de timp stabilit.

<sup>e</sup> Apariția rETV în orice an; recădere virologică în anul respectiv.

Printre pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu lamivudină cu valoarea inițială ADN VHB  $<10^7$   $\log_{10}$  multiplicări/ml, 64% (9/14) au atins ADN VHB  $< 300$  multiplicări/ml în săptămâna 48. Acești 14 pacienți au prezentat o rată mai mică a rezistenței genotipice la entecavir (probabilitatea cumulată 18,8% până la sfârșitul anului 5 de urmărire) decât populația de studiu (a se vedea tabelul). De asemenea, pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu lamivudină și care au atins ADN VHB  $<10^4 \log_{10}$  multiplicări/ml prin metoda PCR în săptămâna 24 au prezentat o rată mai mică de rezistență decât cei la care nu s-a întâmplat acest lucru (probabilitate cumulată la 5 ani 17,6% [n=50] față de respectiv 60,5% [n=135]).

*Analiza integrată a studiilor clinice de fază 2 și 3:* Într-o analiză integrată, efectuată după punerea pe piață, a datelor referitoare la rezistența la entecavir provenite din 17 studii clinice de fază 2 și 3, s-a evidențiat apariția unei substituții rtA181C asociate rezistenței la entecavir, care a fost depistată la 5 din 1461 subiecți în timpul tratamentului cu entecavir. Această substituție a fost depistată numai în prezența substituțiilor rtL180M plus rtM204V asociate rezistenței la lamivudină.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

*Absorbție:* entecavirul este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime între 0,5-1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută nu a fost determinată. Pe baza excreției urinare a medicamentului netransformat, biodisponibilitatea a fost estimată a fi de cel puțin 70%. Există o creștere proporțională cu doza a valorilor  $C_{max}$  și ASC după administrarea de doze repetate cuprinse între 0,1-1 mg. Starea de echilibru este atinsă între 6-10 zile după administrarea în priză unică zilnic, cu o acumulare de aproximativ 2 ori. La starea de echilibru,  $C_{max}$  și  $C_{min}$  au fost de 4,2, respectiv de 0,3 ng/ml, pentru o doză de 0,5 mg și de 8,2, respectiv de 0,5 ng/ml pentru 1 mg. Bioechivalența comprimatului și soluției orale a fost demonstrată la subiecți sănătoși; ca urmare, ambele forme pot fi utilizate una în locul celeilalte.

Administrarea a 0,5 mg entecavir cu un prânz standard bogat în lipide (945 kcal, 54,6 g lipide) sau cu un prânz ușor (379 kcal, 8,2 g lipide) a determinat o întârziere minimă a absorbției (1-1,5 ore în condițiile administrării cu alimente, comparativ cu 0,75 ore în condiții de repaus alimentar), o scădere a  $C_{max}$  cu 44-46% și o scădere a ASC cu 18-20%. Valorile scăzute ale  $C_{max}$  și ASC, atunci când administrarea s-a făcut împreună cu alimente, nu sunt considerate a avea relevanță clinică la pacienții care nu au fost tratați anterior cu nucleozide, dar pot afecta eficacitatea la pacienții care nu răspund la lamivudină (vezi pct. 4.2).

*Distribuție:* volumul de distribuție estimat pentru entecavir depășește apa totală din organism. *In vitro*, legarea de proteinele serice umane este de aproximativ 13%.

*Metabolizare:* entecavirul nu este substrat, inhibitor sau inductor al izoenzimelor citocromului CYP450. După administrarea de entecavir marcat cu  $^{14}C$ , nu s-au observat metaboliți obținuți prin oxidare sau acetilare, ci s-au observat numai cantități foarte mici de metaboliți obținuți în faza II, glucuronoconjuțați și sulfoconjuțați.

*Eliminare:* entecavirul este eliminat predominant pe cale renală, la starea de echilibru, în urină regăsiindu-se aproximativ 75% din doza administrată sub formă netransformată. Clearance-ul renal este independent de doză și este cuprins între 360-471 ml/min, ceea ce sugerează că entecavirul suferă atât filtrare glomerulară, cât și secreție tubulară. După atingerea concentrațiilor plasmatice maxime, concentrațiile plasmatice de entecavir scad biexponențial, cu un timp de înjumătățire prin eliminare terminal de aproximativ 128-149 ore. Indicele de acumulare observat al medicamentului este de aproximativ 2 ori în cazul administrării zilnice în priză unică, ceea ce sugerează un timp de înjumătățire prin acumulare efectiv de aproximativ 24 ore.

*Insuficiență hepatică:* parametrii farmacocinetici la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă au fost similari cu cei de la pacienții cu funcție hepatică normală.

*Insuficiență renală:* clearance-ul entecavirului scade o dată cu scăderea clearance-ului creatininei. O perioadă de hemodializă de 4 ore a îndepărtat aproximativ 13% din doză, iar 0,3% a fost îndepărtată prin CAPD. În tabelul de mai jos sunt prezentați parametrii farmacocinetici ai entecavirului după administrarea unei singure doze de 1 mg la pacienți (fără infecție hepatică B cronică):

	<b>Clearance-ul creatininei la momentul inițial (ml/min)</b>					
	<b>Fără insuficiență renală</b> > 80  (n = 6)	<b>Ușoară</b> > 50; ≤ 80  (n = 6)	<b>Moderată</b> 30-50  (n = 6)	<b>Severă</b> 20- < 30  (n = 6)	<b>Severă tratată prin hemodializă</b>  (n = 6)	<b>Severă tratată prin CAPD</b>  (n = 4)
$C_{max}$ (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
$ASC_{(0-T)}$ (ng·h /ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(DS)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(DS)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

*Post-transplant hepatic:* expunerea la entecavir la pacienții cu transplant hepatic infectați cu VHB tratați cu o doză constantă de ciclosporină A sau tacrolimus (n = 9) a fost de aproximativ 2 ori expunerea la subiecți sănătoși cu funcție renală normală. Funcția renală alterată contribuie la creșterea expunerii la entecavir la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

*Sexul:* ASC a fost cu 14% mai mare la femeii decât la bărbați, datorită diferențelor privind funcția renală și greutatea. După realizarea ajustărilor diferențelor clearance-ului creatininei și greutății corporale, nu a existat nicio diferență privind expunerea între subiecții de sex masculin și feminin.

*Vârșnici:* efectul vârstei asupra farmacocineticii entecavirului a fost evaluat comparând subiecți vârstnici, cu vârsta în intervalul 65-83 ani (vârsta medie a femeilor, de 69 ani, iar a bărbaților, de 74 ani) cu subiecți tineri, cu vârsta în intervalul 20-40 ani (vârsta medie a femeilor, de 29 ani, iar a bărbaților, de 25 ani). Valoarea ASC a fost cu 29% mai mare la subiecții vârstnici, decât la cei tineri, mai ales datorită diferențelor în funcția renală și greutatea corporală. După realizarea ajustărilor diferențelor clearance-ului creatininei și greutății corporale, subiecții vârstnici au avut valoarea ASC cu 12,5% mai mare decât cei tineri. Analizele farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta în intervalul 16-75 ani, nu au arătat că vârsta are o influență semnificativă asupra farmacocineticii entecavirului.

*Rasa:* analizele farmacocinetice populaționale nu au arătat că rasa are o influență semnificativă asupra farmacocineticii entecavirului. Cu toate acestea, concluziile pot fi trase numai din grupurile caucazian și asiatic, deoarece din celelalte rase au existat prea puțini subiecți.

*Copii și adolescenți:* profilul farmacocinetic al entecavir la starea de echilibru a fost evaluat (studiul 028) la 24 subiecți copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, AgHBe pozitivi, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, cu boală hepatică compensată. Expunerea la entecavir în rândul subiecților netratați anterior cu nucleozide cărora li s-a administrat tratament cu entecavir în doze unice zilnice de 0,015 mg/kg până la doza maximă de 0,5 mg a fost similară celei obținute la pacienți adulți tratați cu doze unice zilnice de 0,5 mg. Valoarea  $C_{max}$ ,  $ASC_{(0-24)}$  și  $C_{min}$  pentru acești subiecți a fost de 6,31 ng/ml, 18,33 ng x oră/ml și, respectiv, 0,28 ng/ml.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate după doze repetate la câini, în sistemul nervos central s-a observat inflamație perivasculară reversibilă, pentru care s-au stabilit că dozele fără efect corespund la expuneri de 19 și 10 ori mai mari decât cele de la om (la 0,5, respectiv 1 mg). Această reacție nu a fost observată în studiile cu doze repetate la alte specii, incluzând maimuțe la care s-a administrat zilnic entecavir timp de 1 an, la expuneri  $\geq 100$  ori decât cele de la om.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere în care la animale s-a administrat entecavir timp de până la 4 săptămâni, nu s-a evidențiat afectarea fertilității la șobolani masculi și femele la expuneri mari. Modificări testiculare (degenerescența tubilor seminiferi) au fost evidențiate în studiile de toxicitate după doze repetate la rozătoare și câini la expuneri  $\geq 26$  ori decât cele de la om. Nu s-au observat modificări testiculare într-un studiu cu durata de 1 an, efectuat la maimuțe.

În cazul administrării entecavirului la femele gestante de șobolan și iepure, nu s-au evidențiat efecte embriotoxice și toxice materne corespunzătoare expunerii  $\geq 21$  ori decât cele de la om. La șobolan, la expuneri foarte mari au fost observate toxicitate maternă, embrio-fetotoxicitate (resorbție), reducerea greutatei fetale, malformații ale cozii și coloanei vertebrale, reducerea osificării (vertebre, stern și falange) și un număr suplimentar de vertebre lombare și de coaste. La iepure, la expuneri foarte mari, au fost observate toxicitate embrio-fetală (resorbție), reducerea osificării (hioid) și creșterea incidenței celei de a 13-a coaste. Într-un studiu peri-postnatal la șobolan, nu s-au observat reacții adverse asupra puilor. Într-un alt studiu, în care entecavirul a fost administrat la femele gestante de șobolan în perioada de alăptare în doză de 10 mg/kg, s-a demonstrat atât expunerea fetală la entecavir, cât și excreția entecavirului în lapte. La puii de șobolan cărora li s-a administrat entecavir între zilele 4 și 80 postnatal, s-a observat răspuns reflex senzitivo-motor moderat redus la stimuli acustici în timpul perioadei de recuperare (zilele 110–114 postnatal), însă nu în timpul perioadei de administrare a dozelor la valori ale ASC  $\geq 92$  ori comparativ cu cele obținute la om cu doza de 0,5 mg sau doza echivalentă la copii și adolescenți. Având în vedere marja de expunere, se consideră că această observație este puțin probabil să aibă semnificație clinică.

Nu s-a evidențiat genotoxicitate într-un studiu de mutagenitate microbiană Ames, un studiu de mutație genetică pe celule de mamifere și într-un studiu de transformare pe celule embrionare de hamster sirian. De asemenea, un studiu la șobolani pe micronuclei și un studiu de reparare a ADN au fost negative. Entecavirul a fost clastogen pe culturile de limfocite umane la concentrații mult mai mari decât cele atinse în terapeutică.

Studii de carcinogenitate cu durata de doi ani: la șoarecii masculi, s-a observat creșterea incidenței tumorilor pulmonare la expuneri  $\geq 4$  și  $\geq 2$  ori decât cele de la om, la 0,5 mg, respectiv 1 mg. Dezvoltarea tumorală a fost precedată de proliferarea pneumocitelor în pulmon, fapt care nu a fost observat la șobolani, câini sau maimuțe, indicând că este posibil ca evenimentul esențial în dezvoltarea tumorală pulmonară observat la șoarece să fi avut specificitate de specie. Incidențe crescute ale altor tumori, incluzând gliome craniene la șobolani masculi și femele, carcinoame hepatice la șoareci masculi, tumori vasculare benigne la șoareci femele și adenoame și carcinoame hepatice la șobolani femele, au fost observate numai la expuneri foarte mari pe toată durata vieții. Cu toate acestea, nu au putut fi stabilite cu certitudine nivelurile fără efect. La om, nu se cunoaște predictivitatea acestor observații. Pentru date clinice, vezi pct. 5.1.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

*Nucleu*

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E 460)  
Crospovidonă tip B (E 1202)  
Hipromeloză (E 464)  
Stearat de magneziu (E 470b)

*Film*

Hipromeloză (E 464)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400 (E 1521)  
Polisorbat 80 – *numai pentru comprimatele filmate de 0,5 mg*  
Oxid roșu de fer (E 172) – *numai pentru comprimatele filmate de 1 mg*

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiecare cutie conține fie:  
30 comprimate filmate în blistere din OPA-Al-PVC/Al, sau  
90 comprimate filmate în blistere din OPA-Al-PVC-Al.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,  
Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14758/2022/01-02  
14759/2022/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2019

Reînnoirea autorizației: Noiembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022