

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entecavir Labormed 0,5 mg comprimate filmate

Entecavir Labormed 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Entecavir Labormed 0,5 mg comprimate filmate

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

Entecavir Labormed 1 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 0,5 mg conține lactoză monohidrat 121 mg.

Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține lactoză monohidrat 242 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Entecavir Labormed 0,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, de formă ovală, de culoare albă, cu linie mediană pe ambele fețe, cu dimensiuni de aproximativ 10,1 mm x 3,7 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Entecavir Labormed 1 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, de formă ovală, de culoare roz, cu linie mediană pe ambele fețe, cu dimensiuni de aproximativ 12,8 mm x 4,8 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicații adulți

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 alanin aminotransferazei (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 a celei 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.

Copii și adolescenți

Tratamentul infecției cronice cu VHB la pacienții copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, cu vârsta între 2 și mai puțin de 18 ani și boală hepatică compensată, cu 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 pacienții copii și adolescenți, vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat de către 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.

Pacienți care nu răspund la tratamentul 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 de entecavir în asociere cu un al doilea medicament antiviral (care nu are rezistență încrucișată nici la lamivudină, nici la 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 de masă 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) sau 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 adecvate la copii și adolescenți, este disponibil Entecavir Labormed 0,5 mg comprimate filmate, iar pentru doze mai mici de 0,5 mg, poate fi disponibil entecavir sub formă de soluție orală.

Decizia de inițiere a tratamentului la copii și adolescenți trebuie să se bazeze pe o analiză atentă a necesităților individuale ale pacientului și pe consultarea ghidurilor 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 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 copiii și adolescenții cu greutatea corporală de cel puțin 32,6 kg trebuie să se administreze un comprimat de 0,5 mg, o dată pe zi, cu sau fără alimente. La pacienții cu greutatea corporală sub 32,6 kg trebuie utilizat entecavir sub formă de soluție orală.

Durata tratamentului la 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 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 până la pierderea eficacității. Concentrațiile serice ale ALT și ale ADN VHB trebuie determinate periodic după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).
- la 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 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 dozele recomandate 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). Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/min, inclusiv la cei care efectuează hemodializă sau dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC). Se recomandă reducerea dozei zilnice utilizând entecavir sub formă de 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 administrarea dozelor, 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 care efectuează hemodializă sau DPAC**	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, se recomandă soluție orală cu entecavir

** în zilele în care se efectuează hemodializă, se administrează entecavirul după ședința de hemodializă

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

Mod de administrare

Administrare 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

Insuficiență 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, iar propunerile de modificare a dozelor sunt 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 hepatică clasificată conform criteriilor Child-Turcotte-Pugh (CTP) în clasa C, s-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor 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 reacții adverse renale specifice, precum sindromul 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 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 la femeile 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 potențial 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 cele asociate cu rezistența la entecavir (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 la entecavir (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 efectuate la 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 de 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, exacerbară 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 de 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 copiii și adolescenții 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 copii și adolescenți pot necesita tratament pe termen lung sau chiar pe

toată durata vieții pentru hepatita cronică activă cu virus B, trebuie luat în considerare impactul entecavirului asupra opțiunilor viitoare de tratament.

Pacienții cu transplant hepatic: la pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau cu tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înaintea 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) și VHB, cărora nu li se administrează concomitent terapie antiretrovirală: entecavirul nu a fost evaluat în cazul pacienților infectați concomitent cu HIV și VHB și care nu urmează un tratament eficient anti-HIV. Apariția rezistenței HIV a fost observată când entecavirul a fost utilizat pentru tratarea infecției cronice cu virusul hepatitei B în cazul pacienților infectați cu HIV și care nu urmează o terapie antiretrovirală înalt activă (HAART) (vezi pct. 5.1). Prin urmare, tratamentul cu entecavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților infectați concomitent cu HIV și VHB care nu urmează HAART. Entecavir nu a fost studiat pentru tratamentul infecției HIV și nu este recomandat pentru aceasta.

Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB cărora li se administrează concomitent terapie antiretrovirală: entecavirul a fost studiat la 68 adulți infectați concomitent cu HIV și VHB cărora li se administra terapie HAART care conținea 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 și care au un număr mic de celule CD4 (<200 celule/mm³).

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 lactoză 121 mg la fiecare 0,5 mg doză zilnică sau lactoză 242 mg la fiecare 1 mg doză zilnică.

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. Pentru aceste persoane, este disponibil entecavir sub formă de soluție orală fără lactoză.

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, adefovir dipivoxil și fumarat de tenofovir disoproxil, nu au fost evaluate efectele administrării concomitente a entecavirului cu medicamente care sunt excretate pe cale renală sau care 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 și nu are efect inductor sau inhibitor asupra 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

Studii de interacțiune au fost efectuate 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 eficace.

Sarcina: nu există date adecvate privind utilizarea entecavirului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Entecavir Labormed 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.

Prin urmare, trebuie utilizate măsuri adecvate pentru a preveni infectarea neo-natală cu VHB.

Alăptarea: nu se cunoaște dacă entecavirul 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 Labormed.

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%). A fost raportată de asemenea, exacerbarea hepatitei în timpul și după întreruperea terapiei cu entecavir (vezi pct. 4.4 și c. *Descrierea reacțiilor adverse selectate*).

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.

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	rare: reacții anafilactoide
<i>Tulburări psihice</i>	frecvente: insomnie

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	frecvente: cefalee, amețeli, somnolență
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	frecvente: vărsături, diaree, greață, dispepsie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	frecvente: valori serice crescute ale transaminazelor
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, alopecie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	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 reacție adversă nouă.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori anormale ale analizelor de laborator: în studiile clinice la pacienți netratați anterior cu nucleozide, 5% au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 3 ori față de valorile inițiale și < 1% au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 2 ori față de valorile inițiale în asociere cu bilirubinemie totală > 2 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) și > 2 ori față de valorile inițiale. Valorile albuminemiei au fost < 2,5 g/dl la < 1% dintre pacienți, valorile amilazemiei au fost > 3 ori față de valorile inițiale la 2% dintre pacienți, valorile lipazei au fost > 3 ori față de valorile inițiale la 11% dintre pacienți și numărul de trombocite a fost < 50000/mm³ la < 1% dintre pacienți.

În studiile clinice la pacienți refractari la lamivudină, 4% au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 3 ori față de valorile inițiale și < 1% au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT > 2 ori față de valorile inițiale însoțite de creșteri ale bilirubinemiei totale > 2 ori LSVN și > 2 ori față de valorile inițiale. Valorile amilazei au fost > 3 ori față de valorile inițiale la 2% dintre pacienți, valorile lipazei au fost > 3 ori față de valorile inițiale la 18% dintre pacienți și numărul de trombocite a fost < 50000/mm³ 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 față de valorile inițiale s-au produs la 2% dintre pacienții tratați cu entecavir, comparativ cu 4% dintre pacienții tratați cu lamivudină. În studii efectuate la pacienți care nu răspund la lamivudină, creșteri în timpul tratamentului ale valorilor serice ale ALT > 10 ori LSVN și > 2 ori față de valorile inițiale s-au produs la 2% dintre pacienții tratați cu entecavir, comparativ cu 11% dintre pacienții tratați cu lamivudină. Printre pacienții tratați cu entecavir, creșterile în timpul tratamentului ale 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 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 la sfârșitul 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 efectuate la pacienți care nu răspund la lamivudină, cu un număr limitat de pacienți urmăriți post-tratament, 11% dintre pacienții tratați cu entecavir au prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT în cadrul perioadei de urmărire și respectiv niciun pacient tratat cu lamivudină nu a prezentat creșteri ale valorilor serice ale ALT în cadrul perioadei de urmărire.

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 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 copiii și adolescenții 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 entecavirului 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 cu adefovir dipivoxil 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). Reacțiile adverse grave au fost în general de natură hepatică, 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 reacții 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 față de valoarea inițială și 1% dintre pacienți au prezentat creșteri ale ALT > 2 ori față de valoarea inițială împreună cu bilirubina totală > 2 ori LSVN și > 2 ori față de valoarea inițială. Concentrațiile albuminei au fost < 2,5 g/dl la 30% dintre pacienți, concentrațiile lipazei au fost > 3 ori față de valoarea inițială la 10% dintre pacienți și numărul trombocitelor < 50000/mm³ la 20% dintre pacienți.

Experiența la pacienții infectați concomitent cu HIV: profilul de siguranță al entecavirului la un număr limitat de pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB, tratați cu scheme terapeutice HAART (terapie antiretrovirală înalt 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 evidentă a profilului de siguranță al entecavirului legată de sex (aproximativ 25% femei în studiile clinice) sau 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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: 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 μM . Entecavir-TF este un inhibitor slab al polimerazelor ADN celulare α , β și δ , cu valori ale K_i între 18 și 40 μM . În plus, expunerile mari la entecavir nu au prezentat reacții adverse relevante asupra polimerazei γ 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 μM 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 μM (interval 0,010-0,059 μM). 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 entecavirului față de o varietate de tulpini HIV-1 izolate clinic și tulpini de laborator, ce a utilizat o varietate de celule și de condiții de testare, a găsit valorile CE₅₀ cu limite de la 0,026 până la $> 10 \mu\text{M}$; cea mai mică valoare pentru CE₅₀ a fost observată în cadrul testelor în care s-au utilizat niveluri descrescătoare de încărcături virale.

În culturile celulare, entecavirul selectat pentru substituția M184I la concentrații micromolare, a confirmat acțiunea inhibitorie a concentrațiilor mari de entecavir. Variantele de HIV conținând substituția M184V au prezentat pierderea sensibilității la entecavir (vezi pct. 4.4).

În cadrul testelor 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, pe culturi celulare, nu a avut acțiune antagonistă asupra acțiunii anti- HIV a acestor șase INRT sau asupra emtricitabinei.

Rezistența în culturi celulare: față de tipul sălbatic VHB, virusurile rLVD conținând substituții rtM204V și rtL180M ale reverstranscriptazei, prezintă o sensibilitate la entecavir redusă de 8 ori. Incorporarea unor modificări adiționale în aminoacizii care determină rETV, rtT184, rtS202 sau rtM250, scade sensibilitatea la entecavir pe 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 exercită 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 cu substanță activă la 1633 adulți cu infecție hepatică B cronică, dovezi de replicare virală și boală hepatică compensată. Siguranța și eficacitatea entecavirului au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu clinic controlat cu substanță activă, 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 ≥ 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 ≥ 2 ori LSVN și valorile inițiale ADN VHB $< 9,0 \log_{10}$ copii/ml au fost asociate cu o rată crescută a răspunsului virusologic (48 săptămâni ADN VHB < 400 copii/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 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Ameliorare histologică ^b	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 (log10 copii/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN VHB nedetectabil (< 300 copii/ml la PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizarea valorilor ALT (≤ 1 ori LSVN)	68%*	60%	78%*	71%
Seroconversia AgHBe	21%	18%		

*valoarea p comparativ cu lamivudina < 0,05

^apacienți cu histologie evaluabilă la momentul inițial (Scorul necroinflamator Knodell la momentul inițial ≥ 2)

^bcriteriu final de evaluare principal

^ctestul Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 copii/ml)

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

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, la pacienți care nu răspund la lamivudină, cu AgHBe pozitiv (026), cu 85% dintre pacienți prezentând mutații rLVD la momentul inițial, pacienții care erau tratați cu lamivudină la înrolarea în studiu, fie au fost transferați pe entecavir 1 mg o dată pe zi, fără nicio perioadă de spălare 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 ^a	116 ^a
Ameliorare histologică ^b	55%*	28%
Îmbunătățirea scorului de fibroză Ishak	34%*	16%
Agravarea scorului de fibroză Ishak	11%	26%
n	141	145
Reducerea încărcăturii virale (log10 copii/ml) ^c	-5,11*	-0,48
ADN VHB nedetectabil (< 300 copii/ml la PCR) ^c	19%*	1%
Normalizarea valorilor ALT (≤ 1 ori LSVN)	61%*	15%
Seroconversia AgHBe	8%	3%

*valoarea p comparativ cu lamivudina < 0,05

^apacienți cu histologie evaluabilă la momentul inițial (Scorul necroinflamator Knodell la momentul inițial ≥ 2)

^bcriteriu final de evaluare principal.

^ctestul Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 copii/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 pacienți 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:

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 copii/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 copii/ml la PCR, 79% pentru normalizarea valorilor ALT, 26% pentru seroconversia AgHBe și 2% pentru seroconversia AgHBs (3% pentru dispariția AgHBs).

La sfârșitul tratamentului, dintre 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 copii/ml la PCR, în timp ce normalizarea valorilor ALT (≤ 1 ori LSVN) s-a produs la 79% dintre pacienții tratați cu entecavir și la 68% dintre pacienții tratați cu lamivudină.

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 copii/ml la PCR și 89% pentru normalizarea valorilor ALT, comparativ cu 77% pentru ADN VHB < 300 copii/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 copii/ml la PCR, la sfârșitul tratamentului. Normalizarea valorilor ALT (≤ 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, și 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 ≥ 1 punct a scorului Ishak al fibrozei. La pacienții cu scor Ishak al fibrozei la momentul inițial ≥ 2 , 25/43 (58%) s-a înregistrat o descreștere ≥ 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 ≥ 1 punct (descreșterea mediană față de momentul inițial a fost de 1,5 puncte). La momentul biopsiei pe termen lung, toți pacienții au avut ADN VHB < 300 copii/ml și 49/57 (86%) au avut valori serice ALT ≤ 1 ori LSVN. Toți cei 57 pacienți au rămas pozitivi la AgHBs.

Pacienți care nu au răspuns la lamivudină:

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 copii/ml la PCR, de 85% pentru normalizarea valorilor ALT și de 17% pentru seroconversia AgHBe.

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

Vârsta/Sex:

Nu au existat diferențe evidente 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 de observație deschis de Fază 4, randomizat, pentru a evalua riscurile pe termen lung ale tratamentului cu entecavir (ETV, n = 6216) sau cu un alt standard de tratament cu nucleozidă (acid) VHB (nonETV) (n = 6162) pentru aproximativ 10 ani, la subiecții cu infecție cronică cu VHB (CHB). Principalele evenimente clinice rezultate evaluate în studiu au fost neoplasme maligne globale (eveniment compus de HCC și neoplasme maligne non-HCC), evoluția bolii VHB legată de ficat, neoplasme maligne non-HCC, HCC și deces, inclusiv deces din cauze hepatice. În acest studiu, ETV nu a fost asociat cu un risc crescut de neoplasme maligne în comparație cu utilizarea non-ETV, astfel cum este evaluat fie prin criteriul final compus al neoplasmelor maligne globale (ETV n = 331, non-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]) fie prin criteriul final individual al neoplasmului malign non-HCC (ETV n = 95, non-ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Evenimentele raportate pentru evoluția bolii HBV legate de ficat și HCC au fost comparabile atât în grupele ETV, cât și în cele care nu sunt ETV. Cea mai frecvent raportată malignitate atât în grupurile ETV, cât și în afara ETV a fost HCC urmată de malignități 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 adefovir dipivoxil 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, adefovir dipivoxil sau fumarat de tenofovir disoproxil). 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 log₁₀ 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 adefovirului dipivoxil în ceea ce privește criteriul final de evaluare 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 finale de evaluare 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 ^a				
Procent nedetectabil (<300 copii/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Modificarea medie față de momentul inițial (log ₁₀ copii/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90

Scor CTP stabil sau îmbunătățit ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Scor MELD Modificarea medie față de momentul inițial ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Pierderea AgHBs ^b	1%	0	5%	0
Normalizarea: ^f				
ALT ($\leq 1 \times$ LSVN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminei ($\geq 1 \times$ LIVN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubinei ($\leq 1 \times$ LSVN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Timpului de protrombină ($\leq 1 \times$ LSVN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^aAnaliza Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 copii/ml)

^bNF=E (nu finalizează=eșec), însemnând pacienți care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna în care s-a efectuat analiza, incluzând motive cum ar fi decesul, absența eficacității, reacții adverse, non-compliance/pierderea din urmărire, sunt considerate eșec (de exemplu ADN VHB ≥ 300 copii/ml)

^c NF=L (nu finalizează=lipsă)

^d Definit drept reducerea sau nicio modificare față de scorul CTP de la momentul inițial

^eScorul MELD mediu la momentul inițial a fost 17,1 pentru ETV și 15,3 pentru adefovir dipivoxil

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

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 și 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 copii/ml) cu recurența viremiei VHB la administrarea unui regim HAART conținând lamivudină. Scheme terapeutice HAART 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/mm³ (cu doar 5 pacienți cu un număr de celule CD4 < 200 celule/mm³). Pacienții 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, urmat de o perioadă de 24 săptămâni de studiu deschis, în care toți au fost toți tratați cu entecavir încă o perioadă de 24 săptămâni. La 24 săptămâni reducerea încărcăturii virale a VHB a fost semnificativ mai mare cu entecavir (-3,65, comparativ cu o creștere de 0,11 log₁₀ copii/ml). Pentru pacienții repartizați inițial pentru tratamentul cu entecavir, reducerea ADN VHB la 48 săptămâni a fost de -4,20 log₁₀ copii/ml, normalizarea valorilor ALT s-a produs la 37% dintre pacienții cu valori serice anormale ale ALT la momentul inițial și niciun

pacient nu a realizat seroconversia AgHBe.

Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB cărora nu li se administrează concomitent HAART: entecavirul nu a fost evaluat la pacienții infectați concomitent cu VHB și HIV cărora nu li se administrează simultan tratament eficace anti-HIV. Reducerile în ARN HIV au fost raportate la pacienții infectați concomitent cu HIV și 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 entecavirului 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 (la care 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 schemei terapeutice profilactice 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 evaluate nu a avut recurență virologică a VHB [definită ca ADN VHB \geq 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 prezentat post-transplant dispariția AgHBs și 2 dintre aceștia au devenit ulterior AgHBs pozitivi în ciuda menținerii ADN VHB nedetectabil (<6 UI/ml). Frecvența și natura reacțiilor 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 vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, cu infecție cronică cu VHB, cu AgHBe pozitiv, cu boală hepatică compensată și valori crescute ale ALT. Pacienții au fost repartizați aleatoriu, în regim orb, (în raport 2:1) pentru a fi tratați cu entecavir în doze cuprinse între 0,015 mg/kg până la 0,5 mg/zi (N = 120) sau pentru a li se administra placebo (N = 60). Repartizarea aleatorie 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 log₁₀ UI/ml și valoarea medie a ALT a fost de 103 U/l în funcție de populația din studiu. Rezultatele principalelor criterii finale 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 ^a	24,2%	35,8%	3,3%
ADN VHB < 50 UI/ml ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
Seroconversia AgHBe ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Normalizarea valorilor ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
ADN VHB < 50 UI/ml ^a			

VHB la momentul inițial ADN < 8 log ₁₀ UI/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
VHB la momentul inițial ADN ≥ 8 log ₁₀ UI/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNF=E (nu finalizează studiul=eșec)

*Pacienți repartizați aleatoriu în brațul cu placebo, care nu au avut seroconversia HBe până la săptămâna 48, au trecut la entecavir pentru al doilea an de studiu; prin urmare, datele comparative randomizate sunt disponibile numai până la săptămâna 48.

Evaluarea rezistenței la copii și adolescenți este bazată pe date din două studii clinice în desfășurare (028 și 189) efectuate la pacienți copii și adolescenți, cu infecție cronică cu VHB, cu AgHBe pozitiv, netratați anterior cu nucleozide. Cele două studii clinice prezintă date despre rezistența de la 183 pacienți tratați și urmăriți în Anul 1 de studiu și de la 180 pacienți tratați și urmăriți 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 mediată genotipic la ETV a fost detectată la 2 pacienți (1,1 % probabilitate cumulativă de rezistență în Anul 2 de studiu).

Rezistența clinică la 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 apariției rezistenței.

În timpul săptămânii 240 în cadrul studiilor la pacienții netratați anterior cu nucleozide, dovezi genotipice de rETV prin substituții 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).

Studii la pacienți netratați anterior cu nucleozide, privind apariția rezistenței genotipice la entecavir până la sfârșitul anului 5					
	Anul 1	Anul 2	Anul 3 ^a	Anul 4 ^a	Anul 5 ^a
Pacienți tratați și urmăriți din punct de vedere al apariției rezistenței ^b	663	278	149	121	108
Pacienți în anul respectiv cu:					
- apariția rETV ^c mediată genotipic	1	1	1	0	0
- rETV ^c mediată genotipic cu eșec virologic ^d	1	0	1	0	0
Probabilitatea cumulată de:					
- apariție a rETV ^c mediată genotipic	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- rETV ^c mediată genotipic cu eșec virologic	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^aRezultatele reflectă folosirea unei doze de 1 mg entecavir pentru 147 din 149 pacienți în anul 3 și pentru 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 medie 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).

^bSunt 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).

^cPacienții au de asemenea, substituții rLVD.

^d $\geq 1 \log_{10}$ 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 rLVD prin substituțiile 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 apariției 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 eșec virologic ($\geq 1 \log_{10}$ 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.

Studii la pacienți care nu au răspuns la lamivudină privind rezistența la entecavir mediată genotipic până la sfârșitul Anului 5					
	Anul 1	Anul 2	Anul 3 ^a	Anul 4 ^a	Anul 5 ^a
Pacienți tratați și urmăriți din punct de vedere al apariției rezistenței ^b	187	146	80	52	33
Pacienți în anul respectiv cu:					
- apariția rETV ^c mediată genotipic	11	12	16	6	2
- rETV ^c mediată genotipic cu eșec virologic	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Probabilitatea cumulată de:					
- apariție a rETV ^c mediată genotipic	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- rETV ^c mediată genotipic cu eșec virologic	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^aRezultatele reflectă folosirea unui tratament asociat entecavir-lamivudină (urmat de tratament cu entecavir pe termen lung) pentru o durată medie de 13 săptămâni pentru 48 din 80 pacienți în Anul 3, o durată medie 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).

^bSunt 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).

^cPacienții au de asemenea, substituții rLVD.

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

^eApariția rETV în orice an; eșec virologic în anul respectiv.

Printre pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu lamivudină, cu valoarea inițială ADN VHB $< 107 \log_{10}$ copii/ml, 64% (9/14) au atins ADN VHB < 300 copii/ml în săptămâna 48. Acești 14 pacienți au prezentat o rată mai mică a rezistenței mediată genotipic 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 $< 104 \log_{10}$ copii/ml prin metoda PCR în săptămâna 24 au prezentat o rată mai mică de apariție a rezistenței 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 doar în prezența substituțiilor rtL180M plus rtM204V asociate rezistenței la lamivudină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: entecavirul este absorbit rapid, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime în 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 în 6-10 zile după administrarea o dată pe zi, cu o acumulare de aproximativ 2 ori. La starea de echilibru, C_{max} este de 4,2 ng/ml și C_{min} este de 0,3 ng/ml, pentru o doză de 0,5 mg și de 8,2 ng/ml și respectiv de 0,5 ng/ml pentru 1 mg. Bioechivalența comprimatului și a soluției orale au fost bioechivalente la subiecți sănătoși; prin urmare, ambele forme farmaceutice pot fi interschimbabile.

Administrarea dozei de entecavir 0,5 mg 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 volumul total al apei din organism. *In vitro*, legarea de proteinele serice umane este de aproximativ 13%.

Metabolizare: entecavirul nu este substrat și nu are efect 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, glucuronoconjugați și sulfoconjugați.

Eliminare: entecavirul este eliminat predominant pe cale renală, la starea de echilibru regăsindu-se în urină 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 este eliminat atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară. După atingerea concentrațiilor plasmatice maxime, concentrațiile plasmatice de entecavir scad biexponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică 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 plasmatică 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 DPAC. În tabelul de mai jos sunt prezentați parametrii farmacocinetici ai entecavirului după administrarea unei singure doze de 1 mg la pacienți (fără infecție hepatică cu VHB cronică):

Clearance al creatininei la momentul inițial (ml/min)

Fără IR IR ușoară IR moderată IR severă IR severă cu IR severă cu

	> 80 (n=6)	> 50; ≤80 (n=6)	30-50 (n=6)	20-< 30 (n=6)	hemodializă (n=6)	DPAC (n=4)
C _{max} (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(VC%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
ASC _(0-T)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(ng•h /ml) (VC)	(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 mai mare decât 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 femei decât la bărbați, din cauza 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, preponderent din cauza diferențelor în ceea ce privește 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, cu AgHBe pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, cu boală hepatică compensată. Expunerea la entecavir în rândul pacienților 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. Pentru acești pacienți, valoarea C_{max} a fost de 6,31 ng/ml, valoarea ASC₍₀₋₂₄₎ a fost de 18,33 ng•oră/ml și, respectiv, C_{min} a fost de 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 de 10 ori mai mari decât expunerea preconizată la om (în cazul utilizării dozei de 0,5 mg, 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, obținându-se expuneri ≥ 100 ori decât expunerea preconizată la om.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, în care s-a administrat entecavir timp de până la 4 săptămâni, nu s-a evidențiat afectarea fertilității la șobolani masculi și femele, la expuneri mari. Modificările testiculare (degenerescența tubilor seminiferi) au fost evidențiate în studiile de toxicitate după doze repetate la rozătoare și câini, la expuneri ≥ 26 ori decât expunerea preconizată 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 în cazul unei expuneri ≥ 21 ori decât expunerea preconizată la om. La șobolan, la expuneri foarte mari au fost observate toxicitate maternă, embrio-fetotoxicitate (resorbție), reducerea greutății fetale, malformații ale cozii și ale 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 (os hioid) și creșterea incidenței celei de a 13-a coaste. Într-un studiu peri-postnatal efectuat 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 ≥ 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 - testul microbial Ames, într-un studiu de mutație genetică pe celule de mamifere și într-un studiu de transformare pe celule embrionare de hamster sirian. De asemenea, rezultatele unui studiu efectuat pe micronuclei de șobolan și ale unui studiu de reparare a ADN au fost negative. Entecavirul a avut efect clastogen pe culturile de limfocite umane, la concentrații mult mai mari decât cele atinse în practica terapeutică.

Studii de carcinogenitate cu durata de doi ani: la șoarecii masculi s-a observat creșterea incidenței tumorilor pulmonare la expuneri ≥ 4 ori și ≥ 2 ori decât cele obținute la om în cazul utilizării dozelor de 0,5 mg, respectiv 1 mg. Dezvoltarea tumorală a fost precedată de proliferarea pneumocitelor la nivel pulmonar, 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 valorile concentrațiilor plasmatice la care nu se observa nici un efect advers. La om, nu se cunoaște predictivitatea acestor observații. Pentru date clinice, vezi pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

0,5 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb pregelatinizat
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză 6 mPas
Macrogol 400
Polisorbat 80

1 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb pregelatinizat
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză 6 mPas
Macrogol 400
Polisorbat 80
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține:

- 30 x 1 comprimate filmate; 3 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din OPA-Al-PVC/Al, a câte 10 comprimate filmate sau 90 x 1 comprimate filmate; 9 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din OPA-Al-PVC/Al, a câte 10 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed-Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady, nr. 44B, Sector 3, 032266 București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14837/2023/01-02

14838/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iulie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023