

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entecavir Terapie 0,5 mg comprimate filmate
Entecavir Terapie 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Entecavir Terapie 0,5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conține entecavir 0,5 mg (sub formă de monohidrat).

Entecavir Terapie 1 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat conține entecavir 1 mg (sub formă de monohidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de 0,5 mg conține lactoză monohidrat 112,5 mg.
Fiecare comprimat de 1 mg conține lactoză monohidrat 225 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Entecavir Terapie 0,5 mg comprimat filmat
Comprimate de culoare albă până la aproape albă, de formă triunghiulară, cu dimensiuni de 8,60 X 8,30 mm, marcate cu „RL1” pe o față și plane pe cealaltă față.

Entecavir Terapie 1 mg comprimat filmat
Comprimate de culoare roz până la roz deschis, de formă triunghiulară, cu dimensiuni de 10,90 X 10,60 mm, marcate cu „RL2” pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Pentru boala hepatică compensată și pentru boala hepatică decompensată, această indicație se bazează pe date din studiile clinice efectuate la pacienții cu infecție cu VHB cu AgHBe pozitiv și AgHBe negativ, care nu au fost tratați anterior cu nucleozide. Pentru pacienții cu hepatită B refractară la lamivudină, vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1.

De asemenea, Entecavir Terapia este indicat pentru tratamentul infecției cronice cu VHB la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani care nu au fost tratați anterior cu nucleozide și care au boală hepatică compensată cu replicare virală activă dovedită și valori serice de ALT persistent crescute 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

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic specializat în tratarea infecției hepatice cronice cu virusul hepatitei B.

Doze

Boală hepatică compensată

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

Pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină (de exemplu cu viremie dovedită în timpul administrării de lamivudină sau prezența mutațiilor de rezistență la lamivudină [LVDr]) (vezi pct. 4.4 și 5.1): doza recomandată la adulți este de 1 mg, administrată o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar (cu mai mult de 2 ore înainte și mai mult de 2 ore după masă) (vezi pct. 5.2). În cazul prezenței mutațiilor LVDr, utilizarea de entecavir în asociere cu un al doilea agent antiviral (care nu prezintă rezistență încrucișată cu lamivudina sau entecavir) trebuie avută în vedere, ca alternativă preferată la monoterapia cu entecavir (vezi pct. 4.4).

Boală hepatică decompensată

Doza recomandată la pacienții adulți cu boală hepatică decompensată este de 1 mg, administrată o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar (cu mai mult de 2 ore înainte și 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 este cunoscută. Întreruperea tratamentului poate fi avută în vedere în următoarele cazuri:

- La pacienții adulți cu AgHBe pozitiv, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni după obținerea seroconversiei AgHBe (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 când există dovezi ale pierderii eficacității. În cazul tratamentului prelungit cu durata de peste 2 ani, se recomandă reevaluări periodice, pentru a confirma că utilizarea în continuare a terapiei stabilite este adecvată pentru pacient.

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

Copii și adolescenți

Pentru administrarea dozelor adecvate la copii și adolescenți, este disponibil Entecavir Terapia 0,5 mg comprimate filmate iar pentru dozele mai mici de 0,5 mg poate fi disponibilă soluția orală.

Decizia de a trata pacienții copii și adolescenți trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă a necesităților individuale ale pacientului și pe consultarea ghidurilor de tratament pediatric curente, inclusiv informațiile privind valorile histologice la momentul inițial. Beneficiile supresiei virusologice pe termen lung în cazul continuării tratamentului trebuie evaluate în raport cu riscul tratamentului prelungit, inclusiv apariția virusului hepatitei B rezistent la tratament.

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

Pacienților copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 32,6 kg trebuie să li se administreze o doză zilnică de un comprimat de 0,5 mg sau 10 ml (0,5 mg) de soluție orală, cu sau fără alimente. Pentru pacienții cu greutatea corporală sub 32,6 kg trebuie utilizată soluția orală.

Durata tratamentului la pacienții copii și adolescenți

Durata optimă a tratamentului nu este cunoscută. În conformitate cu ghidurile de practică pediatrică curente, întreruperea tratamentului poate fi avută în vedere după cum urmează:

- La pacienții copii și adolescenți cu AgHBe pozitiv, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni după ce ADN VHB devine nedetectabil și se obține seroconversia AgHBe (dispariția AgHBe și detectarea anticorpilor anti-HBe la testarea a două probe serice consecutive, la cel puțin 3-6 luni distanță) sau până la seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității. După întreruperea tratamentului, valorile serice ale ALT și ADN VHB trebuie monitorizate periodic (vezi pct. 4.4).
- La pacienții copii și adolescenți cu AgHBe negativ, tratamentul trebuie administrat până la seroconversia HBs sau până când există dovezi ale pierderii eficacității.

Farmacocinetica la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată.

Vârșnici: nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Doza trebuie ajustată pe baza funcției renale a pacientului (vezi recomandările privind doza în caz de insuficiență renală și pct. 5.2).

Sex și rasă: nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex sau rasă.

Insuficiență renală: clearance-ul entecavirului scade odată cu scăderea clearance-ului creatininei (vezi pct. 5.2). Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei < 50 ml/min, inclusiv cei care efectuează hemodializă sau dializă peritoneală continuă în ambulatoriu (DPCA). Se recomandă o reducere a dozei zilnice, utilizând entecavir sub formă de soluție orală, conform informațiilor detaliate în tabel. Ca alternativă, în cazul în care nu este disponibilă soluția orală, doza poate fi ajustată crescând intervalul dintre administrarea dozelor, după cum se arată, de asemenea, în tabel. Modificările propuse ale dozei se bazează pe extrapolarea unor date limitate și siguranța și eficacitatea acestora nu a fost evaluată clinic. Prin urmare, răspunsul virusologic trebuie monitorizat cu atenție.

Clearance al creatininei (ml/min)	Doza de entecavir*	
	Pacienți netratați anterior cu nucleozide	Boală hepatică refractară la lamivudină sau 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 o dată la interval de 48 ore	0,5 mg o dată pe zi

10 - 29	0,15 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg o dată la interval de 72 ore	0,3 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg o dată la interval de 48 ore
< 10 Hemodializă sau DPCA**	0,05 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg o dată la interval de 5- 7 zile	0,1 mg o dată pe zi* SAU 0,5 mg o dată la interval de 72 ore

* pentru doze < 0,5 mg, se recomandă entecavir sub forma unei soluții orale.

** în zilele în care se efectuează hemodializă, se va administra entecavir după 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: se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Modificările propuse ale dozei se bazează pe extrapolarea unor date limitate și siguranța și eficacitatea acestora nu a fost evaluată clinic. Prin urmare, răspunsul virusologic trebuie monitorizat cu atenție.

Exacerbările hepatitei: exacerbările spontane în hepatita B cronică sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșteri tranzitorii ale valorilor serice de ALT. După începerea terapiei antivirale, valorile serice de ALT pot crește la unii pacienți, în timp ce valorile serice ale ADN VHB scad (vezi pct. 4.8). În rândul pacienților tratați cu entecavir, exacerbările survenite în timpul tratamentului au avut un timp median de debut de 4-5 săptămâni. La pacienții cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale concentrației serice de ALT, în general, nu au fost însoțite de o creștere a concentrațiilor serice de bilirubină sau de semne ale decompensării hepatice. Pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză pot fi expuși unui risc mai mare de decompensare hepatică după exacerbarea hepatitei și, prin urmare, trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

Exacerbarea acută a hepatitei a fost raportată și la pacienții care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B (vezi pct. 4.2). Exacerbările apărute după tratament sunt asociate, de obicei, cu creșterea ADN VHB și majoritatea par să fie autolimitate. Cu toate acestea, au fost raportate exacerbări severe, inclusiv letale.

În rândul pacienților netratați anterior cu nucleozide, tratați cu entecavir, exacerbările apărute după tratament au avut un timp de debut median de 23-24 săptămâni și majoritatea au fost raportate la pacienții cu AgHBe negativ (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate, atât prin urmărirea de laborator, cât și clinică, timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului pentru hepatita B. Dacă este cazul, poate fi justificată reluarea tratamentului pentru hepatita B.

Pacienții cu boală hepatică decompensată: s-a observat o incidență mai mare a evenimentelor adverse hepatice severe (indiferent de cauzalitate) la pacienții cu boală hepatică decompensată, îndeosebi la cei cu boală Child-Turcotte-Pugh (CTP) clasa C, comparativ cu incidența la pacienții cu funcție hepatică compensată. De asemenea, pacienții cu boală hepatică decompensată pot fi expuși unui risc mai mare de acidoză lactică și de evenimente adverse renale specifice, precum sindromul hepatorenal. Prin urmare,

parametrii clinici și de laborator trebuie monitorizați cu atenție la această grupă de pacienți (vezi și pct. 4.8 și 5.1).

Acidoză lactică și hepatomegalie severă cu steatoză: în cazul utilizării de analogi nucleozidici au fost raportate cazuri de acidoză lactică (în absența hipoxemiei), uneori letale, de obicei asociate cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică. Deoarece entecavir este un analog nucleozidic, acest risc nu poate fi exclus. Tratamentul cu analogi nucleozidici trebuie întrerupt dacă se observă creșterea rapidă a valorilor transaminazelor hepatice, hepatomegalie progresivă sau acidoză lactică/metabolică de etiologie necunoscută. Simptomele digestive benigne, precum greață, vărsături și dureri abdominale pot indica apariția acidozei lactice. Cazurile severe, uneori cu rezultat letal, au fost asociate cu pancreatită, insuficiență hepatică/steatoză hepatică, insuficiență renală și valori mai mari ale lactatului seric. Analogii nucleozidici vor fi administrați cu prudență la orice pacient (în special la femeile obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau alți factori cunoscuți de risc pentru boală hepatică. Acești pacienți vor fi monitorizați cu atenție.

Pentru a distinge între creșterile transaminazelor hepatice asociate răspunsului la tratament și creșterile potențial corelate cu acidoza lactică, medicii trebuie să se asigure că modificările valorilor ALT sunt asociate cu îmbunătățiri ale altor markeri de laborator asociați hepatitei B cronice.

Rezistența și măsuri de precauție specifice la pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină: mutațiile polimerazei VHB care codifică substituțiile rezistenței la lamivudină pot duce la apariția ulterioară de substituții secundare, inclusiv cele asociate cu rezistența asociată entecavirului (ETV_r). La un procent mic de pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, substituțiile ETV_r la reziduurile rtT184, rtS202 sau rtM250 au fost prezente la momentul inițial. Pacienții cu infecție cu VHB rezistent la lamivudină sunt expuși unui risc mai mare de a dezvolta rezistență ulterioară la entecavir, comparativ cu pacienții fără rezistență la lamivudină. Probabilitatea cumulativă de apariție a rezistenței genotipice la entecavir după 1, 2, 3, 4 și 5 ani de tratament în cadrul studiilor efectuate la pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină a fost de 6%, 15%, 36%, 47% și, respectiv, 51%. Răspunsul virusologic trebuie să fie monitorizat frecvent la pacienții care nu răspund la tratamentul cu lamivudină și trebuie să se efectueze testarea adecvată a rezistenței. La pacienții cu răspuns virusologic suboptim după 24 săptămâni de tratament cu entecavir, trebuie avută în vedere modificarea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 5.1). La începerea terapiei la pacienții cu antecedente documentate de infecție cu VHB rezistent la lamivudină, utilizarea de entecavir în asociere cu un al doilea medicament antiviral (care nu prezintă rezistență încrucișată cu lamivudina sau entecavirul) trebuie avută în vedere, ca alternativă preferată la monoterapia cu entecavir.

Infecția preexistentă cu VHB rezistent la lamivudină este asociată cu un risc crescut de apariție ulterioară a rezistenței la entecavir, indiferent de stadiul bolii hepatice; la pacienții cu boală hepatică decompensată, exacerbarea virusologică poate fi asociată cu complicații clinice grave ale bolii hepatice subiacente. Prin urmare, la pacienții care au concomitent boală hepatică decompensată și infecție cu VHB rezistent la lamivudină, utilizarea de entecavir în asociere cu un al doilea medicament antiviral (care nu prezintă rezistență încrucișată cu lamivudina sau entecavirul) trebuie avută în vedere ca alternativă preferată la monoterapia 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 ADN VHB la momentul inițial $\geq 8,0 \log_{10}$ 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). Întrucât unii pacienți copii și adolescenți pot necesita tratament pe termen lung sau chiar pe tot parcursul vieții pentru hepatita B cronică activă, trebuie să se ia în considerare impactul entecavirului asupra opțiunilor viitoare de tratament.

Pacienți cu transplant hepatic: funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte și în timpul terapiei cu entecavir la pacienții cu transplant hepatic cărora li se administrează ciclosporină sau tacrolimus (vezi pct. 5.2).

Infecție concomitentă cu virusul hepatic C sau D: nu există date privind eficacitatea entecavirului la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatic C sau D.

Pacienți cu infecție concomitentă cu virusul imunodeficienței umane (HIV)/VHB cărora nu li se administrează terapie antiretrovirală concomitentă: entecavirul nu a fost evaluat la pacienții cu infecție HIV/VHB concomitentă cărora nu li se administrează concomitent un tratament eficient pentru HIV. S-a observat apariția rezistenței HIV când entecavirul a fost utilizat pentru tratarea infecției cronice cu virusul hepatitei B la pacienții cu infecție HIV cărora nu li se administrează terapie antiretrovirală intens activă (HAART) (vezi pct. 5.1). Prin urmare, terapia cu entecavir nu trebuie utilizată la pacienții cu infecție concomitentă HIV/VHB cărora nu li se administrează HAART. Entecavirul nu a fost studiat ca tratament pentru infecția HIV și nu este recomandat pentru utilizare în acest scop.

Pacienții cu infecție concomitentă HIV/VHB cărora li se administrează concomitent terapie antiretrovirală: entecavirul a fost studiat la 68 adulți cu infecție concomitentă HIV/VHB cărora li se administrează o schemă HAART ce conținea lamivudină (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date privind eficacitatea entecavirului la pacienții cu AgHBe negativ infectați concomitent cu HIV. Există date limitate privind pacienții infectați concomitent cu HIV care au valori scăzute ale celulelor CD4 (< 200 celule/mm³).

General: pacienții trebuie avertizați că nu s-a demonstrat că terapia cu entecavir ar reduce riscul transmiterii VHB și, prin urmare, trebuie în continuare luate măsurile de protecție corespunzătoare.

Lactoză: acest medicament conține lactoză 112,5 mg per fiecare doză zilnică de 0,5 mg sau lactoză 225 mg per fiecare 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

Întrucât entecavirul este eliminat preponderent pe cale renală (vezi pct. 5.2), administrarea concomitentă cu medicamente care reduc funcția renală sau concurează pentru secreția tubulară activă poate crește concentrațiile serice ale oricărui dintre medicamente. În afară de lamivudină, adefovir dipivoxil și fumarat de tenofovir disoproxil, efectele administrării concomitente a entecavirului cu medicamente care se excretă pe cale renală sau afectează funcția renală nu au fost evaluate. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea eventualelor reacții adverse când entecavirul este administrat concomitent cu astfel de medicamente.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între entecavir și lamivudină, adefovir sau tenofovir.

Entecavirul nu este substrat, inductor sau inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP450) (vezi pct. 5.2). Prin 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: dat fiind că riscurile potențiale asupra dezvoltării fetale nu sunt cunoscute, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

Sarcina: nu există date adecvate privind utilizarea entecavirului la femeile 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. Entecavirul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Nu există date privind efectul entecavirului asupra transmiterii VHB de la mamă la nou-născut. Prin urmare, trebuie utilizate măsuri adecvate pentru preveni infectarea neonatală 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 se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu entecavir.

Fertilitatea: studiile toxicologice efectuate la animalele cărora li se administra entecavir nu au evidențiat efecte asupra 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. Amețeala, oboseala și somnolența sunt reacții adverse frecvente, fapt ce poate 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, reacțiile adverse cele mai frecvente, indiferent de severitate, având o relație cel puțin posibilă cu entecavir, au fost cefaleea (9%), oboseala (6%), amețeala (4%) și greața (3%). S-au raportat, de asemenea, exacerbări ale hepatitei în timpul și după întreruperea tratamentului cu entecavir (vezi pct. 4.4 și *c. Descrierea reacțiilor adverse selectate*).

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe experiența de după punerea de piață și pe patru studii clinice în care 1720 pacienți cu infecție cronică cu hepatită B și boală hepatică compensată au primit tratament în regim dublu-orb cu entecavir (n = 862) sau lamivudină (n = 858) timp de până la 107 săptămâni (vezi pct. 5.1). În cadrul acestor studii, profilurile de siguranță, inclusiv valorile anormale de laborator, au fost comparabile pentru entecavir 0,5 mg o dată pe zi (679 pacienți netratați anterior cu nucleozide, cu AgHBe pozitiv sau negativ, tratați pentru o durată mediană de 53 săptămâni), entecavir 1 mg o dată pe zi (183 pacienți refractari la lamivudină tratați pentru o durată mediană de 69 săptămâni) și lamivudină.

Reacțiile adverse considerate a avea o relație cel puțin posibilă cu tratamentul cu entecavir sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvența evenimentelor adverse este definită astfel: 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, amețeală, somnolență
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	frecvente: vărsături, diaree, greață, dispepsie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	frecvente: creșterea valorilor transaminazelor hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, alopecie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: frecvente: oboseală

S-au raportat cazuri de acidoză lactică, frecvent în asociere cu decompensarea hepatică, alte afecțiuni medicale grave sau expuneri la medicamente (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu durată peste 48 săptămâni: tratamentul continuu cu entecavir pentru o durată mediană de 96 săptămâni nu a evidențiat noi semnale de alarmă privind siguranța.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori anormale ale testelor de laborator: în cadrul studiilor clinice la pacienți netratați anterior cu nucleozide, 5% din pacienți au avut creșteri ale ALT > 3 ori valorile inițiale și < 1% din pacienți au avut creșteri ale ALT > 2 ori valorile inițiale împreună cu valori ale bilirubinei totale de > 2 ori limita superioară a valorilor normale (LSN) și > 2 ori valorile inițiale. Valori ale albuminiei < 2,5 g/dl au apărut la < 1% din pacienți, valori ale amilazei > 3 ori valorile inițiale la 2%, valori ale lipazei > 3 ori valorile inițiale la 11% și valori ale trombocitelor < 50000/mm³ la < 1%.

În cadrul studiilor clinice la pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, 4% din pacienți au avut creșteri ale ALT > 3 ori valorile inițiale și < 1% din pacienți au avut creșteri ale ALT > 2 ori valorile inițiale împreună cu valori ale bilirubinei totale de > 2 x LSN și > 2 ori valorile inițiale. Valori ale amilazei > 3 ori valorile inițiale au apărut la 2% din pacienți, valori ale lipazei > 3 ori valorile inițiale la 18% și valori ale trombocitelor < 50000/mm³ la < 1%.

Exacerbări în timpul tratamentului: în cadrul studiilor la pacienți netratați anterior cu nucleozide, în timpul tratamentului, creșterile ALT cu valori > 10 x LSN și > 2 ori valorile inițiale au apărut la 2% din pacienții tratați cu entecavir, comparativ cu 4% din pacienții tratați cu lamivudină. În cadrul studiilor la pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, în timpul tratamentului, creșterile ALT cu valori > 10 x LSN și > 2 ori valorile inițiale au apărut la 2% din pacienții tratați cu entecavir, comparativ cu 11% din pacienții tratați cu lamivudină. În rândul pacienților tratați cu entecavir, creșterile ALT în timpul tratamentului au avut un timp de debut median de 4-5 săptămâni, s-au remis, în general, odată cu continuarea tratamentului și, în majoritatea cazurilor, au fost asociate cu o reducere $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ a încărcării virale care a precedat sau a fost simultană cu creșterea ALT. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice în timpul tratamentului.

Exacerbări după întreruperea tratamentului: exacerbările acute ale hepatitei au fost raportate la pacienții care au întrerupt tratamentul pentru virusul hepatitei B, inclusiv terapia cu entecavir (vezi pct. 4.4). În cadrul studiilor la pacienți netratați anterior cu nucleozide, 6% din pacienții tratați cu entecavir și 10% din pacienții tratați cu lamivudină au prezentat creșteri ale ALT (> 10 x LSN și > 2 ori concentrația de referință [valoarea inițială minimă sau ultima evaluare la încheierea administrării dozelor]) în timpul urmăririi post-tratament. În rândul pacienților netratați anterior cu nucleozide tratați cu entecavir, creșterile ALT au avut un timp de debut median de 23-24 săptămâni și 86% (24/28) din creșterile ALT au apărut la pacienții cu AgHBe negativ. În cadrul studiilor la pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină, în care urmărirea a vizat numai un număr limitat de pacienți, 11% din pacienții tratați cu entecavir au prezentat creșteri ale ALT și niciunul dintre pacienții tratați cu lamivudină nu a prezentat creșteri ale ALT în timpul urmăririi post-tratament.

În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu entecavir a fost întrerupt dacă pacienții obțineau răspunsul prestabilit.

Dacă tratamentul este întrerupt fără să se țină cont de răspunsul la tratament, incidența episoadelor de creștere a ALT post-tratament poate fi mai mare.

d. Copii și adolescenți

Siguranța entecavirului la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani se bazează pe două studii clinice aflate în desfășurare la subiecți cu infecție VHB cronică: un studiu farmacocinetic de fază 2 (studiul 028) și un studiu de fază 3 (studiul 189). Aceste studii includ experiența la 195 subiecți netratați anterior cu nucleozide, cu AgHBe pozitiv, tratați cu entecavir pentru o durată mediană de 99 săptămâni. Reacțiile adverse observate la subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu entecavir au fost în concordanță 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 pacienții cu boală hepatică decompensată: profilul de siguranță al entecavirului la pacienții cu boală hepatică decompensată a fost evaluată în cadrul unui studiu comparativ randomizat, în regim deschis, în care pacienților li s-a administrat tratament cu entecavir 1 mg/zi (n = 102) sau adefovir dipivoxil 10 mg/zi (n = 89) (studiul 048). În ceea ce privește reacțiile adverse menționate la pct. b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel, s-a observat o reacție adversă suplimentară [scăderea bicarbonatului sanguin (2%)] la pacienții tratați cu entecavir până în săptămâna 48. Rata de deces cumulativă în studiu a fost de 23% (23/102) și cauzele decesului au fost în general de natură hepatică, după cum este de așteptat la această grupă de pacienți. Rata de carcinom hepatocelular (CHC) cumulativă în studiu a fost de 12% (12/102). Evenimentele adverse grave au fost în general de natură hepatică, cu o frecvență cumulativă în studiu de 69%. Pacienții cu scor CTP inițial ridicat au fost expuși unui risc sporit de a manifesta evenimente adverse grave (vezi pct. 4.4).

Modificări ale rezultatelor analizelor de laborator: până în săptămâna 48, în rândul pacienților tratați cu entecavir cu boală hepatică decompensată, niciunul nu a avut creșteri ale valorilor ALT care să fie > 10 x LSN și > 2 ori valorile inițiale și 1% din pacienți au avut creșteri ale valorilor ALT > 2 ori valorile inițiale împreună cu valori ale bilirubinei totale > 2 x LSN și > 2 ori valorile inițiale. Valori ale albuminemiei < 2,5 g/dl au apărut la 30% din pacienți, valori ale lipazemiei > 3 ori valorile inițiale la 10% și valori ale trombocitelor < 50000/mm³ la < 20%.

Experiența la pacienții infectați concomitent cu HIV: profilul de siguranță al entecavirului la un număr limitat de pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administrau scheme HAART (terapie antiretrovirală foarte activă) cu lamivudină a fost similar profilului de siguranță observat la pacienții care aveau numai infecție cu VHB (vezi pct. 4.4).

Sex/vârstă: nu a existat nicio diferență aparentă în ceea ce privește profilul de siguranță al entecavirului în funcție de sex (≈ 25% femei în studiile clinice) sau vârstă (≈ 5% din 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

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 până la 20 mg/zi timp de 14 zile și doze unice de până la 40 mg nu au manifestat reacții adverse neașteptate.

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea eventualelor semne de toxicitate și trebuie să i se acorde tratament de susținere după cum este necesar.

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: entecavirul, un analog nucleozidic al guanozinei cu activitate împotriva polimerazei VHB, este fosforilat în mod eficace în forma de trifosfat activ (TP), care are un timp de înjumătățire intracelulară de 15 ore. Concurând cu substratul natural deoxiguanozin-TP, entecavirul-TP inhibă în mod funcțional cele 3 activități ale polimerazei virale: (1) pregătirea polimerazei VHB, (2) transcripția inversă a lanțului negativ de ADN din ARN-ul mesager pregenomic și (3) sinteza lanțului pozitiv de ADN VHB. Valoarea K_i a entecavirului-TP pentru polimeraza ADN VHB este 0,0012 μM . Entecavirul-TP este un inhibitor slab al polimerazelor α , β , și δ ale ADN-ului celular cu valori K_i de 18 până la 40 μM . În plus, expunerile ridicate la entecavir nu au avut efecte adverse relevante asupra polimerazei γ sau sintezei ADN-ului mitocondrial din celulele HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Activitatea antivirală: entecavirul a inhibat sinteza ADN VHB (reducere de 50%, CE_{50}) la o concentrație de 0,004 μM în celulele HepG2 umane pe care s-a transferat VHB de tip sălbatic. Valoarea mediană a CE_{50} pentru entecavir împotriva VHB LVD_r (rtL180M și rtM204V) a fost de 0,026 μM (interval 0,010-0,059 μM). Virusurile recombinante care codifică substituțiile rezistente la adefovir la rtN236T sau rtA181V au rămas pe deplin sensibile la entecavir.

O analiză a activității inhibitorii a entecavirului împotriva unui set de izolate HIV-1 clinice și de laborator folosind o varietate de celule și condiții de analiză a generat valori ale CE_{50} variind de la 0,026 la $> 10 \mu\text{M}$; valorile CE_{50} mai mici au fost observate când s-au folosit pentru analiză concentrații virale scăzute. În culturile celulare, entecavirul a fost selectat pentru o substituție M184I la concentrații micromolare, confirmând presiunea inhibitorie la concentrații mari de entecavir. Variantele de HIV care conțineau substituția M184V au evidențiat reduceri ale sensibilității la entecavir (vezi pct. 4.4).

În cadrul analizelor VHB combinate pe culturi celulare, abacavirul, didanozina, lamivudina, stavudina, tenofovirul sau zidovudina nu au fost antagoniști ai activității anti-VHB a entecavirului într-o paletă largă de concentrații. În cadrul analizelor antivirale cu HIV, entecavirul la concentrații micromolare nu a fost antagonist al activității anti-HIV în culturile celulare ale acestor șase INRT (inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei) sau ale emtricitabinei.

Rezistența în culturile celulare: în raport cu VHB tipul sălbatic, virusurile LVD_r care conțineau substituțiile rtM204V și rtL180M în reverstranscriptază manifestă o reducere de 8 ori a sensibilității la entecavir. Incorporarea modificărilor suplimentare ale aminoacidului ETV_r, rtT184, rtS202 sau rtM250, reduce sensibilitatea la entecavir în cultura celulară. Substituțiile observate în izolatele clinice (rtT184A, C, F, G, I, L, M sau S; rtS202 C, G sau I; și/sau rtM250I, L sau V) au redus suplimentar sensibilitatea la entecavir, de 16 până la 741 ori față de virusul de tip sălbatic. Tulpinile rezistente la lamivudină conținând substituții rtL180M plus rtM204V în asocieri cu substituții ale aminoacizilor la rtA181C au demonstrat o sensibilitate fenotipică la entecavir redusă de 16 până la 122 ori. Substituțiile ETV_r individuale la

reziduurile rtT184, rtS202 și rtM250 au numai un efect minor asupra sensibilității la entecavir și nu au fost observate în absența substituiților LDVr, în peste 1000 de probe ale pacienților care au fost supuse secvențierii. Rezistența este mediată prin legarea redusă a inhibitorului la reverstranscriptaza VHB modificată și VHB rezistent manifestă o capacitate de replicare redusă în culturile celulare.

Experiența clinică: demonstrarea beneficiului se bazează pe răspunsul histologic, virusologic, biochimic și serologic după 48 săptămâni de tratament în studiile clinice controlate activ desfășurate la 1633 adulți cu infecție cronică cu hepatita B, replicare virală dovedită și boală hepatică compensată. Siguranța și eficacitatea entecavirului au fost evaluate, de asemenea, într-un studiu clinic controlat activ desfășurat la 191 pacienți infectați cu VHB cu boală hepatică decompensată și într-un studiu clinic desfășurat la 68 pacienți cu infecție concomitentă VHB și HIV.

În cadrul studiilor la pacienții cu boală hepatică compensată, îmbunătățirile histologice au fost definite drept o scădere de ≥ 2 puncte a scorului necroinflamator Knodell față de valorile inițiale și nicio agravare a scorului Knodell pentru fibroză. Răspunsurile la pacienții cu scoruri Knodell inițiale pentru fibroză de 4 (ciroză) au fost comparabile cu răspunsurile generale la toate măsurătorile rezultatelor de eficacitate (toți pacienții aveau boală hepatică compensată). Scorurile necroinflamatorii Knodell mari la momentul inițial (> 10) au fost asociate cu îmbunătățiri histologice mai mari la pacienții netratați anterior cu nucleozide. Valorile ALT inițiale $\geq 2 \times$ LSN și valorile ADN VHB inițiale $\leq 9,0 \log_{10}$ multiplicări/ml au fost ambele asociate cu rate de răspuns virusologic mai mari (Săptămâna 48: 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:

Rezultatele la 48 săptămâni în cadrul studiilor randomizate, în regim dublu-orb care au comparat entecavir (ETV) cu lamivudină (LVD) la pacienții cu AgHBe pozitiv (022) și AgHBe negativ (027) sunt prezentate în tabel.

	Netratați anterior cu nucleozide			
	AgHBe pozitiv (studiul 022)		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
Îmbunătățire histologică ^b	72%*	62%	70%*	61%
Îmbunătățire a scorului Ishak pentru fibroză	39%	35%	36%	38%
Agravare a scorului Ishak pentru fibroză	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Reducere a încărcării virale (\log_{10} multiplicări/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN VHB nedetectabil (< 300 multiplicări/ml prin PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizarea valorilor ALT ($\leq 1 \times$ LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Seroconversia AgHBe	21%	18%		

*valoarea p comparativ cu lamivudină $< 0,05$

^a pacienți cu histologie evaluabilă la momentul inițial (scor necroinflamator Knodell inițial ≥ 2)

^b obiectiv principal

^c Analiza Roche Cobas Amplicor PCR (limita inferioară de cuantificare = 300 multiplicări/ml)

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

În cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, desfășurat la pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină cu AgHBe pozitiv (026), unde 85% din pacienți prezentau mutații LVDr la momentul inițial, pacienții cărora li s-a administrat lamivudină la intrarea în studiu fie au fost transferați la administrarea de entecavir 1 mg o dată pe zi, fără a avea o perioadă de eliminare a medicamentului și nicio perioadă de suprapunere (n = 141), fie au continuat administrarea de lamivudină 100 mg o dată pe zi (n = 145). Rezultatele la 48 săptămâni sunt prezentate în tabel.

	Pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină	
	AgHbe pozitiv (studiul 026)	
	ETV 1,0 mg o dată pe zi	LVD 100 mg o dată pe zi
n	124 ^a	116 ^a
Îmbunătățire histologică ^b	55% *	28%
Îmbunătățire a scorului Ishak pentru fibroză	34% *	16%
Agravare a scorului Ishak pentru fibroză	11%	26%
n	141	145
Reducere a încărcării virale (log ₁₀ multiplicări/ml) ^c	-5,11 *	-0,48
ADN VHB nedetectabil (< 300 multiplicări/ml prin PCR) ^c	19% *	1%
Normalizarea valorilor ALT (≤ 1 x LSN)	61% *	15%
Seroconversia AgHBe	8%	3%

*valoarea p comparativ cu lamivudină < 0,05

^a pacienții cu histologie evaluabilă la momentul inițial (scor necroinflamator Knodell inițial ≥ 2)

^b obiectiv principal

^c Analiza Roche Cobas Amplicor PCR (limita inferioară de cuantificare = 300 multiplicări/ml)

Rezultate după 48 săptămâni de tratament:

Tratamentul a fost întrerupt când s-au îndeplinit criteriile de răspuns prestabilite, fie la 48 săptămâni, fie în al doilea an de tratament. Criteriile de răspuns au fost supresia virusologică a VHB (ADN VHB < 0,7 MEq/ml prin bADN) și dispariția AgHBe (la pacienții cu AgHBe pozitiv) sau valori ALT < 1,25 x LSN (la pacienții cu AgHBe negativ). Pacienții care au înregistrat răspuns au fost urmăriți pentru încă 24 săptămâni fără administrarea de tratament. Pacienții care au îndeplinit criteriile de răspuns virusologic, dar nu și serologic sau biochimic, au continuat tratamentul în regim orb. Pacienților care nu au înregistrat răspuns virusologic li s-a oferit tratament alternativ.

Pacienți netratați anterior cu nucleozide:

AgHBe pozitiv (studiul 022): tratamentul cu entecavir timp de până la 96 săptămâni (n = 354) a dus la rate de răspuns cumulative de 80% pentru ADN VHB < 300 multiplicări/ml prin PCR, 87% pentru normalizarea ALT, 31% pentru seroconversia AgHBe și 2% pentru seroconversia AgHBs (5% pentru dispariția AgHBs). Pentru lamivudină (n = 355), ratele de răspuns cumulative au fost de 39% pentru ADN VHB < 300 multiplicări/ml prin PCR, 79% pentru normalizarea ALT, 26% pentru seroconversia AgHBe și 2% pentru seroconversia AgHBs (3% pentru dispariția AgHBs).

La sfârșitul tratamentului, în rândul pacienților care au continuat tratamentul după perioada de 52 săptămâni (mediană: 96 săptămâni), 81% din cei 243 pacienți tratați cu entecavir și 39% din cei 164 pacienți tratați cu lamivudină aveau ADN VHB < 300 multiplicări/ml prin PCR, în timp ce

normalizarea ALT ($\leq 1 \times \text{LSN}$) s-a produs la 79% din pacienții tratați cu entecavir și la 68% din pacienții tratați cu lamivudină.

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

Dintre cei 26 pacienți tratați cu entecavir și 28 pacienți tratați cu lamivudină care au continuat tratamentul după perioada de 52 săptămâni (mediană: 96 săptămâni), 96% din pacienții tratați cu entecavir și 64% din pacienții tratați cu lamivudină au avut ADN VHB < 300 multiplicări/ml prin PCR la sfârșitul dozării. Normalizarea ALT ($\leq 1 \times \text{LSN}$) s-a produs la 27% din pacienții tratați cu entecavir și la 21% din pacienții tratați cu lamivudină la sfârșitul dozării.

La pacienții care au îndeplinit criteriile de răspuns definite în protocol, răspunsul s-a menținut pe tot parcursul perioadei de urmărire post-tratament de 24 săptămâni pentru 75% (83/111) din respondenții cu entecavir, comparativ cu 73% (68/93) din respondenții cu lamivudină în cadrul studiului 022 și pentru 46% (131/286) din respondenții cu entecavir, comparativ cu 31% (79/253) din respondenții cu lamivudină în cadrul studiului 027. Până la 48 săptămâni de urmărire post-tratament, un număr semnificativ din pacienții cu AgHBe negativ nu au prezentat răspuns.

Rezultatele biopsiei hepatice: 57 pacienți din studiile-pivot desfășurate la pacienți netratați anterior cu nucleozide, 022 (cu AgHBe pozitiv) și 027 (cu AgHBe negativ), au fost înrolați într-un studiu de tranziție pe termen lung care a evaluat rezultatele histologiei hepatice pe termen lung. Doza de entecavir a fost de 0,5 mg o dată pe zi în studiile-pivot (expunere medie de 85 săptămâni) și 1 mg o dată pe zi în studiul de tranziție (expunere medie 177 săptămâni) și 51 pacienți din studiul de tranziție au primit inițial și lamivudină (durată mediană de 29 săptămâni). Dintre acești pacienți, 55/57 (96%) au avut îmbunătățire histologică, așa cum a fost definită anterior (vezi mai sus), și 50/57 (88%) au avut o scădere de ≥ 1 punct a scorului Ishak pentru fibroză. Dintre pacienții cu scor Ishak pentru fibroză ≥ 2 , 25/43 (58%) au avut o scădere de ≥ 2 puncte. Toți pacienții (10/10) cu fibroză avansată sau ciroză la momentul inițial (scor Ishak pentru fibroză de 4, 5 sau 6) au avut o scădere de ≥ 1 punct (scăderea mediană față de valoarea inițială a fost de 1,5 puncte). La momentul biopsiei pe termen lung, toți pacienții aveau ADN VHB < 300 multiplicări/ml și 49/57 (86%) aveau valori serice ale ALT $\leq 1 \times \text{LSN}$. Toți cei 57 pacienți au menținut AgHBs pozitiv.

Pacienți care nu răspund la tratamentul cu lamivudină:

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

Dintre cei 77 pacienți care au continuat tratamentul cu entecavir după perioada de 52 săptămâni (mediană: 96 săptămâni), 40% din pacienți aveau ADN VHB < 300 multiplicări/ml prin PCR și 81% au înregistrat normalizarea ALT ($\leq 1 \times \text{LSN}$) la sfârșitul dozării.

Vârstă/sex:

Nu a existat nicio diferență aparentă în ceea ce privește eficacitatea entecavirului în funcție de sex ($\approx 25\%$ femei în studiile clinice) sau vârstă ($\approx 5\%$ din pacienți > 65 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 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 cu VHB determinată de afectarea hepatică, 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 cu VHB determinată de afectarea hepatică 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 cadrul studiului 048, la 191 pacienți cu infecție cronică cu VHB având AgHBe pozitiv sau negativ și decompensare hepatică dovedită, definită drept scor CTP de 7 sau mai mare, li s-a administrat entecavir 1 mg o dată pe zi sau adefovir dipivoxil 10 mg o dată pe zi. Pacienții erau fie netratați anterior pentru infecția cu VHB, fie tratați anterior (excluzând tratamentul prealabil cu entecavir, adefovir dipivoxil sau fumarat de tenofovir disoproxil). La momentul inițial, pacienții aveau un scor CTP mediu de 8,59 și 26% din pacienți erau clasificați drept CTP clasa C. Scorul inițial mediu pentru modelul bolii hepatice în stadiul terminal (MELD) era de 16,23. Valoarea serică medie a ADN VHB prin PCR era de 7,83 log₁₀ multiplicări/ml și valoarea serică medie ALT era de 100 U/l; 54% din pacienți aveau AgHBe pozitiv și 35% din pacienți aveau substituții LVDr la momentul inițial. Entecavir a fost superior adefovirului dipivoxil în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar al eficacității, adică modificarea medie față de momentul inițial a valorii serice a ADN VHB prin PCR în săptămâna 24. Rezultatele pentru criteriile finale de evaluare selectate ale studiului, la 24 și 48 săptămâni, sunt prezentate 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 cu valori nedetectabile (< 300 multiplicări/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Modificarea medie față de momentul inițial (log ₁₀ multiplicări/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
Disparația AgHBs ^b	1%	0	5%	0
Normalizarea: ^f				
ALT (≤1 x LSN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albuminei (≥1 x LIN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubinei (≤1 x LSN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)

Timpului de protrombină ($\leq 1 \times \text{LSN}$) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)
--	-----------	-----------	-----------	-----------

^a Analiza Roche COBAS Amplicor PCR (limita inferioară de cuantificare = 300 multiplicări/ml).

^b NC=F (pacienți eliminați din studiu=eșec), însemnând întreruperile tratamentului înainte de săptămâna analizei, inclusiv din motive precum decesul, lipsa eficacității, eveniment advers, necomplianță/pierderea la urmărire; acestea sunt considerate drept eșecuri (de exemplu, ADN VHB ≥ 300 multiplicări/ml)

^c NC=M (pacienți eliminați din studiu=lipsă)

^d Se definește drept scădere sau nicio modificare a scorului CTP față de momentul inițial.

^e Scorul MELD mediu inițial a fost de 17,1 pentru ETV și de 15,3 pentru adefovir dipivoxil.

^f Numitorul este reprezentat de pacienții cu valori anormale la momentul inițial.

* $p < 0,05$

LSN=limita superioară a valorilor normale, LIN=limita inferioară a valorilor normale.

Timpul până la debutul CHC sau deces (oricare a survenit primul) a fost comparabil între cele două grupuri de tratament; ratele de deces cumulative în studiu au fost de 23% (23/102) și de 33% (29/89) pentru pacienții tratați cu entecavir și, respectiv, cu adefovir dipivoxil, iar ratele de CHC cumulative în studiu au fost de 12% (12/102) și de 20% (18/89) pentru entecavir și, respectiv, adefovir dipivoxil.

La pacienții cu substituții LVDr la momentul inițial, procentajul de pacienți cu ADN VHB < 300 multiplicări/ml a fost de 44% pentru entecavir și de 20% pentru adefovir în săptămâna 24, respectiv de 50% pentru entecavir și de 17% pentru adefovir în săptămâna 48.

Pacienți cu infecție concomitentă HIV/VHB cărora li se administra concomitent HAART: studiul 038 a inclus 67 pacienți cu AgHBe pozitiv și 1 pacient cu AgHBe negativ infectați concomitent cu HIV. Pacienții aveau infecție HIV controlată în mod stabil (ARN HIV < 400 multiplicări/ml) și înregistraseră recurența viremiei VHB în timpul unei scheme HAART care conținea lamivudină. Schemele HAART nu au inclus emtricitabină sau fumarat de tenofovir disoproxil. La momentul inițial, pacienții tratați cu entecavir aveau o durată mediană a terapiei anterioare cu lamivudină de 4,8 ani și o valoare CD4 mediană de 494 celule/mm³ (numai 5 subiecți aveau valoarea CD4 < 200 celule/mm³). Pacienții care au continuat schema cu lamivudină și au fost repartizați pentru a adăuga 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 încă 24 săptămâni cu entecavir. La 24 săptămâni, reducerea încărcării virale cu VHB a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de entecavir ($-3,65$ comparativ cu o creștere de $0,11 \log_{10}$ multiplicări/ml). Pentru pacienții repartizați inițial la tratamentul cu entecavir, reducerea AND VHB la 48 săptămâni a fost de $-4,20 \log_{10}$ multiplicări/ml, normalizarea ALT s-a produs la 37% din pacienții cu ALT anormal la momentul inițial și niciun pacient nu a obținut seroconversia AgHBe.

Pacienți cu infecție HIV/VHB concomitentă cărora nu li se administrează HAART concomitentă: entecavirul nu a fost evaluat la pacienții cu infecție HIV/VHB concomitentă cărora nu li se administrează concomitent un tratament eficace pentru HIV. S-au raportat reduceri ale ARN HIV la pacienții infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administra entecavir în monoterapie, fără HAART. În unele cazuri, s-a observat selecția variantei M184V a HIV, ceea ce are implicații pentru alegerea schemelor HAART pe care pacientul le poate lua în viitor. Prin urmare, entecavirul nu trebuie să se utilizeze în acest context din cauza potențialului de dezvoltare a rezistenței HIV (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu transplant hepatic: siguranța și eficacitatea entecavirului 1 mg o dată pe zi a fost evaluată într-un studiu cu un singur braț, desfășurat la 65 pacienți care efectuaseră un transplant hepatic în urma complicațiilor infecției cronice cu VHB și aveau ADN VHB < 172 UI/ml (aproximativ 1000 multiplicări/ml) la momentul transplantului. Populația de studiu a fost alcătuită astfel: 82% bărbați, 39% caucazieni și 37% asiatici, cu o vârstă medie de 49 ani; 89% din pacienți aveau boală cu AgHBe negativ la momentul transplantului. Dintre cei 61 pacienți care puteau fi evaluați din punct de vedere al eficacității (urmaseră tratament cu entecavir timp de cel puțin 1 lună), 60 urmaseră tratament și cu

imunoglobulină pentru hepatita B (HBIg), ca parte a schemei profilactice post-transplant. Dintre acești 60 pacienți, 49 urmaseră tratament cu HBIg timp de peste 6 luni. În săptămâna 72 post-transplant, niciunul dintre cele 55 cazuri observate nu înregistra recurență virusologică a VHB [definită drept ADN VHB ≥ 50 UI/ml (aproximativ 300 multiplicări/ml)] și nu se raportase nicio recurență virusologică la momentul controlului pentru restul de 6 pacienți. Toți cei 61 pacienți prezentau dispariția AgHBs post-transplant și 2 dintre aceștia au avut ulterior un rezultat pozitiv pentru AgHBs, în pofida menținerii ADN VHB la valoarea netedectabilă (<6 UI/ml). Frecvența și natura evenimentelor adverse din cadrul acestui studiu au fost în concordanță cu cele preconizate la pacienții care efectuează transplant hepatic și cu profilul de siguranță cunoscut al entecavirului.

Copii și adolescenți: Studiul 189 este un studiu care investighează eficacitatea și siguranța entecavirului la 180 copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani și infecție cronică cu virusul hepatitei B cu AgHBe pozitiv, boală hepatică compensată și valori crescute ale ALT. Pacienții au fost randomizați (2:1) să li se administreze tratament în regim orb cu entecavir 0,015 mg/kg până la 0,5 mg/zi (n = 120) sau placebo (n = 60). Randomizarea a fost stratificată în funcție de grupa de vârstă (de la 2 la 6 ani; de la > 6 la 12 ani; și de la > 12 la < 18 ani). Datele demografice și caracteristicile inițiale ale VHB au fost comparabile între cele 2 brațe de tratament și între cohortele de vârstă. La intrarea în studiu, valoarea medie a ADN VHB a fost de 8,1 \log_{10} UI/ml și valoarea medie a ALT a fost de 103 U/l în întreaga populație de studiu. Rezultatele pentru criteriile finale de evaluare principale privind eficacitatea, 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			
ADN VHB la momentul inițial $< 8 \log_{10}$ UI/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
ADN VHB la momentul inițial $\geq 8 \log_{10}$ UI/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC = F (pacienți eliminați din studiu=eșec)

* Pacienții randomizați în grupul cu administrare de placebo care nu au avut seroconversie HBe până în săptămâna 48 au fost trecuți în grupul de tratament cu entecavir în regim deschis pentru al doilea an de studiu; prin urmare, datele de comparație randomizate sunt disponibile numai până în săptămâna 48.

Evaluarea rezistenței la copii și adolescenți se bazează pe date provenite de la pacienți copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide cu infecție cronică cu virusul hepatitei B, cu AgHBe pozitiv, din cadrul a două studii clinice (028 și 189). Cele două studii furnizează date privind rezistența de la 183 pacienți tratați și monitorizați în anul 1 și 180 pacienți tratați și monitorizați în anul 2. Evaluările genotipice au fost efectuate pentru toți pacienții cu probe disponibile care au avut recădere virusologică până în săptămâna 96 sau ADN VHB ≥ 50 UI/ml în săptămâna 48 sau săptămâna 96. În timpul anului 2, rezistența genotipică la ETV a fost detectată la 2 pacienți (o probabilitate cumulativă de rezistență în anul 2 de 1,1%).

Rezistența clinică la adulți: pacienții din studiile clinice tratați inițial cu entecavir 0,5 mg (netratați anterior cu nucleozide) sau 1,0 mg (care nu răspund la tratamentul cu lamivudină) și cu o măsurătoare în timpul tratamentului a ADN VHB prin PCR, efectuată în sau după săptămâna 24, au fost monitorizați din punct de vedere al rezistenței.

Până în săptămâna 240 în studiile cu pacienți netratați anterior cu nucleozide, dovezile genotipice de substituții ETVr la rtT184, rtS202 sau rtM250 au fost identificate la 3 pacienți tratați cu entecavir, dintre care 2 au manifestat recădere virusologică (vezi tabelul). Aceste substituții au fost observate numai în prezența substituțiilor LVDr (rtM204V și rtL180M).

Apariția rezistenței genotipice la entecavir până în anul 5 în studiile la pacienți netratați anterior cu nucleozide					
	Anul 1	Anul 2	Anul 3 ^a	Anul 4 ^a	Anul 5 ^a
Pacienți tratați și monitorizați din punct de vedere al rezistenței ^b	663	278	149	121	108
Pacienți în anul respectiv cu:					
- apariția de ETVr genotipică ^c	1	1	1	0	0
- ETVr genotipică ^c însoțită de recădere virologică ^d	1	0	1	0	0
Probabilitatea cumulativă de:					
- apariția de ETVr genotipică ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- ETVr genotipică ^c însoțită de recădere virologică ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Rezultatele reflectă utilizarea unei doze de entecavir 1 mg pentru 147 din 149 pacienți în anul 3 și pentru toți pacienții în anii 4 și 5 și a terapiei asociate cu entecavir-lamivudină (urmată de terapie pe termen lung cu entecavir) pentru o durată mediană de 20 săptămâni la 130 din 149 pacienți în anul 3 și timp de 1 săptămână pentru 1 din 121 pacienți în anul 4, în cadrul unui studiu de tranziție.

^b Include pacienții cu cel puțin o măsurătoare în timpul tratamentului a ADN VHB prin PCR, efectuată în sau după săptămâna 24 și până în săptămâna 58 (anul 1), după săptămâna 58 și până în săptămâna 102 (anul 2), după săptămâna 102 și până în săptămâna 156 (anul 3), după săptămâna 156 și până în săptămâna 204 (anul 4) sau după săptămâna 204 și până în săptămâna 252 (anul 5).

^c Pacienții au și substituții LVDr.

^d Creștere $\geq 1 \log_{10}$ peste cel mai scăzut punct al măsurătorii ADN VHB prin PCR, confirmată prin măsurători succesive sau la sfârșitul intervalului de timp.

Substituțiile ETVr (în plus față de substituțiile LVDr rtM204V/I ± rtL180M) au fost observate la momentul inițial în izolatele provenite de la 10/187 (5%) din pacienții care nu răspund la terapia cu lamivudină 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 acestea pot exista la o frecvență redusă înaintea tratamentului cu entecavir. Până în săptămâna 240, 3 din 10 pacienți au prezentat recădere virusologică (creștere $\geq 1 \log_{10}$ peste cel mai scăzut punct). Apariția rezistenței la entecavir în studiile la pacienți care nu răspund la terapia cu lamivudină până în săptămâna 240 este prezentată sumar în tabel.

Rezistența genotipică la entecavir până în anul 5 în studiile la pacienți care nu răspund la terapia cu lamivudină
--

	Anul 1	Anul 2	Anul 3 ^a	Anul 4 ^a	Anul 5 ^a
Pacienți tratați și monitorizați din punct de vedere al rezistenței ^b	187	146	80	52	33
Pacienți în anul respectiv cu:					
- apariția de ETVr genotipică ^c	11	12	16	6	2
- ETVr genotipică ^c însoțită de recădere virologică ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Probabilitatea cumulativă de:					
- apariția de ETVr genotipică ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- ETVr genotipică ^c însoțită de recădere virologică ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Rezultatele reflectă utilizarea terapiei asociate cu entecavir-lamivudină (urmată de terapie pe termen lung cu entecavir) pentru o durată mediană de 13 săptămâni la 48 din 80 pacienți în anul 3, o durată mediană de 38 săptămâni la 10 din 52 pacienți în anul 4 și timp de 16 săptămâni pentru 1 din 33 pacienți în anul 5, în cadrul unui studiu de tranziție.

^b Include pacienții cu cel puțin o măsurătoare în timpul tratamentului a ADN VHB prin PCR, efectuată în sau după săptămâna 24 și până în săptămâna 58 (anul 1), după săptămâna 58 și până în săptămâna 102 (anul 2), după săptămâna 102 și până în săptămâna 156 (anul 3), după săptămâna 156 și până în săptămâna 204 (anul 4) sau după săptămâna 204 și până în săptămâna 252 (anul 5).

^c Pacienții au și substituții LVDr.

^d Creștere $\geq 1 \log_{10}$ peste cel mai scăzut punct al măsurătorii ADN VHB prin PCR, confirmată prin măsurători succesive sau la sfârșitul intervalului de timp.

^e ETVr care s-a produs în orice an; recăderea virologică în anul respectiv.

În rândul pacienților care nu răspund la terapia cu lamivudină cu valoarea inițială a ADN VHB $< 10^7 \log_{10}$ multiplicări/ml, 64% (9/14) au obținut ADN VHB < 300 multiplicări/ml în săptămâna 48. Acești 14 pacienți aveau o rată de rezistență genotipică la entecavir mai scăzută (probabilitate cumulativă de 18,8% pe parcursul celor 5 ani de urmărire) decât populația generală de studiu (vezi tabelul). De asemenea, pacienții care nu răspund la terapia cu lamivudină care au obținut ADN VHB $< 10^4 \log_{10}$ multiplicări/ml prin PCR în săptămâna 24 aveau o rată de rezistență mai scăzută decât cei care nu au obținut (probabilitate cumulativă de 17,6% [n = 50] comparativ cu, respectiv, 60,5% [n = 135] pe parcursul celor 5 ani).

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, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după 0,5-1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută nu a fost stabilită. Pe baza excreției urinare a medicamentului nemodificat, biodisponibilitatea a fost estimată la cel puțin 70%. Se observă o creștere proporțională cu doza a valorilor C_{max} și ASC după administrarea mai multor doze variind între 0,1 și 1 mg. Starea de echilibru este atinsă între 6 și 10 zile după administrarea o dată pe zi, cu o acumulare ≈ 2 ori. C_{max} și C_{min} la starea de echilibru sunt 4,2 și, respectiv, 0,3 ng/ml pentru o doză de 0,5 mg, și 8,2, respectiv 0,5 ng/ml pentru o doză de 1 mg.

Comprimatul și soluția orală au fost bioechivalente la subiecții sănătoși; prin urmare, ambele forme farmaceutice pot fi utilizate interschimbabil.

Administrarea unei doze de entecavir 0,5 mg împreună cu alimente standard cu conținut ridicat de grăsimi (945 kcal, 54,6 g grăsimi) sau o masă ușoară (379 kcal, 8,2 g grăsimi) a avut ca rezultat o întârziere minimă a absorbției (1-1,5 ore după consum alimentar, comparativ cu 0,75 ore pe nemâncate), o scădere a C_{max} de 44-46% și o scădere a ASC de 18-20%. Valorile inferioare ale C_{max} și ASC obținute în cazul administrării cu alimente nu sunt considerate ca având relevanță clinică la pacienții netratați anterior cu nucleozide, dar pot afecta eficacitatea la pacienții care nu răspund la terapia cu lamivudină (vezi pct. 4.2).

Distribuție: volumul de distribuție estimat pentru entecavir depășește cantitatea totală de apă a corpului. Legarea de proteinele serice umane *in vitro* este $\approx 13\%$.

Metabolizare: entecavirul nu este substrat, și nici inhibitor sau inductor, pentru sistemul enzimelor CYP450. După administrarea de ^{14}C -entecavir, nu s-au observat metaboliți oxidativi sau acetilați și nici cantități minore de metaboliți de fază II, conjugați glucuronidați și sulfați.

Eliminare: entecavirul este eliminat preponderent prin rinichi, cu o recuperare urinară a medicamentului nemodificat la starea de echilibru de aproximativ 75% din doză. Clearance-ul renal este independent de doză și variază între 360 și 471 ml/min, ceea ce sugerează că entecavirul traversează atât filtrarea glomerulară, cât și secreția tubulară netă. După atingerea valorilor maxime, concentrațiile plasmatiche ale entecavirului au scăzut într-o manieră biexponențială cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de ≈ 128 -149 ore. Indicele observat de acumulare a medicamentului este de ≈ 2 ori doza zilnică, 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 observați la pacienții cu funcție hepatică normală.

Insuficiență renală: clearance-ul entecavirului scade odată cu scăderea clearance-ului creatininei. O perioadă de hemodializă de 4 ore a eliminat $\approx 13\%$ din doză și 0,3% s-a eliminat prin DCPA. Farmacocinetica entecavirului după o doză unică de 1 mg la pacienți (fără infecție cronică cu virusul hepatitei B) este prezentată în tabelul de mai jos:

	Clearance-ul creatininei la momentul inițial (ml/min)					
	Funcție renală normală > 80 (n = 6)	Insuficiență renală ușoară > 50; ≤ 80 (n = 6)	Insuficiență renală moderată 30-50 (n = 6)	Insuficiență renală severă 20-< 30 (n = 6)	Insuficiență renală severă tratată cu hemodializă (n = 6)	Insuficiență renală severă tratată cu DPCA (n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
ASC _(0-T) (ng·oră/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CIR (ml/min) (AS)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	Nu este cazul	Nu este cazul
CIT/F (ml/min) (AS)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

După transplantul hepatic expunerea la entecavir la pacienții la care s-a efectuat transplant hepatic cu infecție cu VHB cărora li se administrează o doză stabilă de ciclosporină A sau tacrolimus (n = 9) a fost de

≈ 2 ori mai mare decât expunerea la subiecții sănătoși cu funcție renală normală. Afectarea funcției renale a contribuit la creșterea expunerii la entecavir la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Sex: ASC a fost cu 14% mai mare la femei decât la bărbați, din cauza diferențelor în ceea ce privește funcția renală și greutatea. După ajustarea pentru a ține cont de diferențele de clearance al creatininei și greutate corporală, nu au existat alte diferențe între expunerea la subiecții bărbați și femei.

Vârstnici: efectul vârstei asupra farmacocineticii entecavirului a fost evaluat comparând subiecții vârstnici din intervalul de vârstă 65-83 ani (vârstă medie femei 69 ani, bărbați 74 ani) cu subiecții tineri din intervalul de vârstă 20-40 ani (vârstă medie femei 29 ani, bărbați 25 ani). ASC a fost cu 29% mai mare la vârstnici decât mai subiecții tineri, mai ales din cauza diferențelor în ceea ce privește funcția renală și greutatea. După ajustarea pentru a ține cont de diferențele de clearance al creatininei și greutate corporală, subiecții vârstnici au avut o valoare ASC cu 12,5% mai mare decât subiecții tineri. Analiza farmacocinetică populațională incluzând pacienți din intervalul de vârstă 16-75 ani nu a identificat vârsta drept un factor cu influență semnificativă asupra farmacocineticii entecavirului.

Rasa: analiza farmacocinetică populațională nu a identificat rasa drept un factor cu influență semnificativă asupra farmacocineticii entecavirului. Cu toate acestea, se pot trage concluzii numai pentru grupele de caucazieni și asiatici, întrucât au existat mult prea puțini subiecți din celelalte categorii.

Copii și adolescenți: farmacocinetica entecavirului la starea de echilibru a fost evaluată (studiul 028) la 24 subiecți copii și adolescenți netratați anterior cu nucleozide, cu AgHBe pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani și boală hepatică compensată. Expunerea la entecavir în rândul subiecților netratați anterior cu nucleozide cărora li s-au administrat doze de entecavir de 0,015 mg/kg o dată pe zi până la o doză maximă de 0,5 mg a fost similară cu expunerea obținută la adulții cărora li se administrau doze de 0,5 mg o dată pe zi. Valorile C_{max} , $ASC_{(0-24)}$ și C_{min} pentru acești subiecți au fost de 6,31 ng/ml, 18,33 ng·ora/ml și, respectiv, 0,28 ng/ml.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la câini privind toxicitatea după doze repetate, s-a observat inflamație perivasculară reversibilă la nivelul sistemului nervos central, iar dozele fără efect au corespuns cu expuneri de 19 și 10 ori mai mari decât cele observate la om (la doze de 0,5 și, respectiv 1 mg). Această constatare nu a fost observată în studiile cu doze repetate efectuate la alte specii, inclusiv la maimuțele cărora li s-a administrat entecavir zilnic timp de 1 an, la expuneri ≥ 100 ori mai mari decât cele la om.

În cadrul studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în care animalelor li s-a administrat entecavir timp de 4 săptămâni, nu s-au observat semne de scădere a fertilității la masculii sau femelele de șobolan, la expuneri mari. Modificările testiculare (degenerare a tubilor seminiferi) s-au observat în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate la rozătoare și câini, la expuneri ≥ 26 ori mai mari decât cele la om. Nu s-au observat modificări testiculare într-un studiu cu durata de 1 an efectuat la maimuțe.

La femelele gestante de șobolan și iepure cărora li s-a administrat entecavir, nu s-au observat valori de efect pentru embriotoxicitate și toxicitate maternă corespunzătoare expunerilor ≥ 21 ori mai mari decât cele la om. La șobolani, la expuneri mari, s-au observat toxicitate maternă, toxicitate embriofetală (resorbții), greutate corporală fetală scăzută, malformații ale cozii și vertebrelor, reducerea osificării (vertebre, sternebre și falange) și apariția de vertebre lombare și coaste suplimentare. La iepuri, la expuneri mari, s-au observat toxicitate embriofetală (resorbții), reducerea osificării (hioid) și o creștere a incidenței celei de-a treisprezecea coaste. În studiile peri-postnatale la șobolani, nu s-au observat efecte adverse asupra puilor. În cadrul unui studiu separat în care entecavirul a fost administrat femelelor de șobolan gestante sau care alăptau în doze de 10 mg/kg, s-a arătat atât expunerea fetală la entecavir, cât și secreția acestuia în lapte. La șobolanii tineri cărora li s-a administrat entecavir din ziua 4 până în ziua 80 postnatal, s-a observat un răspuns moderat redus la stimuli acustici în timpul perioadei de recuperare

(zilele 110 până la 114 postnatal), dar nu și în timpul perioadei cu administrare de doze care au dus la valori ale ASC ≥ 92 ori mai mari decât cele obținute la om, la doza de 0,5 mg sau la doza echivalentă pentru copii și adolescenți. Dată fiind marja de expunere, se consideră că este improbabil ca această constatare să aibă semnificație clinică.

Nu s-au observat dovezi de genotoxicitate în cadrul unei analize Ames de mutagenitate microbiană, al unei analize de mutații pe gene de celule de mamifere și al unei analize de transformare cu celule embrionare de hamster sirian. Un studiu pe micronuclei și un studiu de reparare ADN la șobolan au relevat, de asemenea, rezultate negative. Entecavirul este clastogen în culturile de limfocite umane la concentrații semnificativ mai mari decât cele obținute clinic.

Studiile de carcinogenitate cu durata de doi ani: la masculii de șoarece, creșterea incidențelor tumorilor pulmonare s-a observat la expuneri ≥ 4 și ≥ 2 ori mai mari decât cele obținute la om, la doze de 0,5 mg și, respectiv, 1 mg. Dezvoltarea tumorilor a fost precedată de proliferarea pneumocitelor în plămân, care nu s-a observat la șobolani, câini sau maimuțe, ceea ce indică faptul că un eveniment cheie din dezvoltarea tumorilor pulmonare observate la șoareci este probabil specific speciei. Creșterea incidențelor altor tumori, inclusiv gliome cerebrale la masculii și femelele de șobolan, carcinoame hepatice la masculii de șoarece, tumori vasculare benigne la femelele de șoarece și adenoamele și carcinoamele hepatice la femele de șobolan, s-a observat numai la expuneri mari pe durata întregii vieți. Cu toate acestea, valorile de doze fără efect nu au putut fi stabilite cu precizie. Predictivitatea constatărilor la om nu este cunoscută. Pentru date clinice, vezi pct. 5.1

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat (Pharmatose 200M)

Povidonă K30

Crospovidonă

Celuloză microcristalină PH 102

Stearat de magneziu

Film:

Entecavir Terapie 0,5 mg:

Opadry 13B58802 alb conține:

HMPC 2910/Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Polisorbat 80 (E433)

Film:

Entecavir Terapie 1 mg:

Opadry 13B84610 roz conține:

HMPC 2910/Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Polisorbat 80 (E433)

Oxid (roșu) de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate: 2 ani

Perioada de valabilitate după deschiderea ambalajului: 30 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere

Entecavir Terapie comprimate filmate este ambalat în blistere formate la rece, cu următoarea structură: poliamidă orientată, folie de aluminiu și film din PVC cu un înveliș din folie de aluminiu durizată cu sigiliu de lac turnat la cald pe partea interioară.

Mărimi de ambalaj: 30 sau 90 comprimate filmate.

Entecavir Terapie comprimate filmate este ambalat în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate formate la rece, cu următoarea structură: poliamidă orientată, folie de aluminiu și film din PVC cu un înveliș din folie de aluminiu durizată cu sigiliu de lac turnat la cald pe partea interioară.

Mărimi de ambalaj: 30 x 1 sau 90 x 1 comprimate filmate

Flacon

Entecavir Terapie comprimate filmate este ambalat în flacoane din PEÎD, cu un finisaj de 33 mm la guler și sistem de închidere securizată pentru copii și disc autosigilant.

Mărimi de ambalaj: 30 sau 90 comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

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

Terapia SA
Str. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15015/2023/01-06

15016/2023/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023