

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Entecavir Farmoz 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Entecavir Farmoz 1 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entecavir Farmoz 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de entecavir (sob a forma monohidratada).

Entecavir Farmoz 1 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de entecavir (sob a forma monohidratada).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película de 0,5 mg contém 26 mg de polissacarídeos de soja.

Cada comprimido revestido por película de 1 mg contém 52 mg de polissacarídeos de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Entecavir Farmoz 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película, de cor branca ou esbranquiçada, em forma triangular, biconvexos, gravados num lado com “J” e no outro lado com “110”.

Entecavir Farmoz 1 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película, de cor rosa, em forma triangular, biconvexos, gravados num lado com “J” e no outro lado com “111”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Entecavir Farmoz está indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) (ver secção 5.1) em adultos com:

- Doença hepática compensada e evidência de replicação viral ativa, níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados e evidência histológica de inflamação ativa e/ou fibrose.
- Doença hepática descompensada (ver secção 4.4).

Para a doença hepática compensada e descompensada, esta indicação é baseada em dados de ensaios clínicos de doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos com infeção pelo VHB positivos para o AgHBe e negativos para o AgHBe. Quanto aos doentes com hepatite B resistente à lamivudina, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

Entecavir Farmoz está também indicado para o tratamento da infeção crónica pelo VHB em doentes pediátricos sem tratamento prévio com nucleósidos dos 2 anos a < 18 anos de idade com doença hepática compensada com evidência de replicação viral ativa e níveis de ALT séricos persistentemente elevados, ou evidência histológica de inflamação moderada a grave e/ou fibrose.

Relativamente à decisão de iniciar tratamento em doentes pediátricos, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pela hepatite B crónica.

Posologia

Doença hepática compensada

Doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos: a dose recomendada nos adultos é de 0,5 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Doentes resistentes à lamivudina (i.e. com evidência de viremia durante o tratamento com lamivudina ou a presença de mutações de resistência à lamivudina [LVDr]) (ver secções 4.4 e 5.1): a dose recomendada nos adultos é de 1 mg uma vez por dia, que tem de ser tomada com o estômago vazio (mais de 2 horas antes e mais de 2 horas após uma refeição) (ver secção 5.2). Na presença de mutações LVDr, deve ser considerada a utilização de entecavir em associação com um segundo fármaco antiviral (que não partilhe resistência cruzada quer com lamivudina quer com entecavir) em preferência à monoterapia com entecavir (ver secção 4.4).

Doença hepática descompensada

A dose recomendada para doentes adultos com doença hepática descompensada é de 1 mg uma vez por dia, que tem de ser tomada com o estômago vazio (mais de 2 horas antes e mais de 2 horas após uma refeição) (ver secção 5.2). Para doentes com hepatite B

resistente à lamivudina, ver secções 4.4 e 5.1.

Duração da terapêutica

A duração ótima do tratamento é desconhecida. A interrupção do tratamento pode ser considerada do seguinte modo:

- Nos doentes adultos positivos para o AgHBe, o tratamento deve ser administrado, pelo menos, até 12 meses após atingir a seroconversão do HBe (perda de AgHBe e perda de ADN VHB com deteção anti-HBe em duas amostras séricas consecutivas com um intervalo de, pelo menos, 3 - 6 meses) ou até seroconversão HBs ou se houver perda de eficácia (ver secção 4.4).
- Nos doentes adultos negativos para o AgHBe, o tratamento deve ser administrado, pelo menos, até à seroconversão HBs ou se houver evidência de perda de eficácia. Com o tratamento prolongado durante mais de 2 anos, é recomendada a reavaliação regular para confirmar que a continuação da terapêutica selecionada permanece adequada para o doente.

Nos doentes com doença hepática descompensada ou cirrose, não é recomendada a interrupção do tratamento.

População pediátrica

Para a dosagem apropriada na população pediátrica, está disponível Entecavir Farmoz 0,5 mg comprimidos revestidos ou outra forma farmacêutica.

A decisão de tratar doentes pediátricos deve ser baseada na consideração cuidadosa das necessidades individuais do doente e com referência às normas de orientação atuais de tratamento pediátrico, incluindo o valor da informação histológica basal. Os benefícios da supressão virológica a longo prazo com a terapêutica continuada têm que ser pesados com o risco do tratamento prolongado, incluindo o aparecimento de vírus de Hepatite B resistente.

As ALT séricas devem ser persistentemente elevadas durante pelo menos 6 meses antes do tratamento de doentes pediátricos com doença hepática compensada devido a Hepatite B crónica positivos para o AgHBe; e durante pelo menos 12 meses em doentes negativos para o AgHBe.

Doentes pediátricos com peso corporal de pelo menos 32,6 kg devem ser administrados com uma dose diária de um comprimido de 0,5 mg ou outra forma farmacêutica, com ou sem alimentos.

Duração da terapêutica para doentes pediátricos

Desconhece-se a duração ótima de tratamento. De acordo com as normas de orientação pediátricas, a descontinuação do tratamento pode ser considerada conforme o seguinte:

- Em doentes pediátricos positivos para o AgHBe, o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 12 meses após atingir ADN VHB indetetável e seroconversão AgHBe (perda de AgHBe e deteção de anti-HBe em duas amostras

consecutivas com um intervalo de pelo menos 3-6 meses) ou até seroconversão HBs ou se houver perda de eficácia. Os níveis de ALT séricos e de ADN VHB devem ser seguidos regularmente após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

- Nos doentes adultos negativos para o AgHBe, o tratamento deve ser administrado até à seroconversão HBs ou se houver evidência de perda de eficácia.

Não foi estudada a farmacocinética em doentes pediátricos com compromisso renal ou hepático.

Idosos: não é necessário acerto posológico com base na idade. A dose deve ser ajustada de acordo com a função renal do doente (ver recomendações posológicas no compromisso renal e a secção 5.2).

Sexo e raça: não é necessário acerto posológico com base no sexo ou na raça.

Compromisso renal: a depuração do entecavir diminui com a diminuição da depuração da creatinina (ver secção 5.2). É recomendado ajuste posológico para doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min, incluindo os que efetuam hemodiálise ou diálise peritoneal em ambulatório contínua (DPAC). É recomendada uma redução da dose diária utilizando outra forma farmacêutica disponível. Como alternativa, a dose pode ser ajustada aumentando o intervalo posológico também descrito na tabela. As modificações da dose propostas são baseadas na extrapolação de dados limitados, e a sua segurança e eficácia não foram clinicamente avaliadas. Consequentemente, a resposta virológica deverá ser cuidadosamente monitorizada

Depuração da creatinina (ml/min)	Posologia de Entecavir Farmoz*	
	Doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos	Resistentes à lamivudina ou doença hepática descompensada
≥ 50	0,5 mg uma vez por dia	1 mg uma vez por dia
30 – 49	0,25 mg uma vez por dia* OU 0,5 mg cada 48 horas	0,5 mg uma vez por dia
10 – 29	0,15 mg uma vez por dia* OU 0,5 mg cada 72 horas	0,3 mg uma vez por dia* OU 0,5 mg cada 48 horas
< 10 Hemodiálise ou DPAC**	0,05 mg uma vez por dia* OU 0,5 mg cada 5-7 dias	0,1 mg uma vez por dia* OU 0,5 mg cada 72 horas

* para doses < 0,5 mg é recomendada outra forma farmacêutica disponível.

** nos dias de hemodiálise, administrar o entecavir após a hemodiálise.

Compromisso hepático: não é necessário acerto posológico para doentes com compromisso hepático.

Modo de administração

Entecavir Farmoz deve ser tomado por via oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal: é recomendado acerto posológico para os doentes com compromisso renal (ver secção 4.2). As modificações da dose propostas são baseadas na extrapolação de dados limitados, e a sua segurança e eficácia não foram clinicamente avaliadas. Consequentemente, a resposta virológica deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Exacerbações de hepatite: as exacerbações espontâneas na hepatite B crónica são relativamente frequentes e são caracterizadas por aumentos transitórios na ALT sérica. Após o início da terapêutica antiviral, a ALT sérica pode aumentar em alguns doentes uma vez que os níveis séricos de ADN VHB diminuem (ver secção 4.8). Nos doentes tratados com entecavir, as exacerbações causadas durante o tratamento tiveram uma mediana de tempo até ao aparecimento de 4 - 5 semanas. Nos doentes com doença hepática compensada, estes aumentos na ALT sérica geralmente não são acompanhados por um aumento nas concentrações séricas de bilirrubina ou descompensação hepática. Os doentes com doença hepática avançada ou cirrose podem estar em maior risco para a descompensação hepática após a exacerbação da hepatite, e, consequentemente, devem ser cuidadosamente monitorizados durante a terapêutica.

Também foram notificadas exacerbações agudas de hepatite em doentes que interromperam a terapêutica para a hepatite B (ver secção 4.2). As exacerbações após o tratamento estão associadas habitualmente com o aumento de ADN VHB, e a maioria parece ser autolimitada. No entanto, foram notificadas exacerbações graves, incluindo casos fatais.

Nos doentes tratados com entecavir sem terapêutica prévia com nucleósidos, as exacerbações após o tratamento tiveram uma mediana de tempo até ao aparecimento de 23 - 24 semanas, e a maioria foi notificada nos doentes negativos para o AgHBe (ver secção 4.8). A função hepática deve ser monitorizada a intervalos repetidos com acompanhamento laboratorial e clínico durante, pelo menos, 6 meses após a interrupção da terapêutica para a hepatite B. Se adequado, pode ser permitida a reinstituição da terapêutica para a hepatite B.

Doentes com doença hepática descompensada: foi observada uma maior taxa de

incidência de acontecimentos adversos hepáticos graves (independentemente da causalidade) nos doentes com doença hepática descompensada, especialmente nos doentes com doença Child-Turcotte-Pugh (CTP) de classe C, em comparação com as taxas em doentes com função hepática compensada. Adicionalmente, os doentes com doença hepática descompensada podem estar em maior risco de acidose láctica e de acontecimentos adversos renais específicos tais como síndrome hepatorenal. Consequentemente, os parâmetros laboratoriais e clínicos devem ser cuidadosamente monitorizados nesta população de doentes (ver também secções 4.8 e 5.1).

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose: com a utilização de análogos de nucleósidos foram notificadas ocorrências de acidose láctica (na ausência de hipoxia), por vezes fatal, habitualmente associadas a hepatomegalia grave e esteatose hepática. Como o entecavir é um análogo de nucleósido, este risco não pode ser excluído. O tratamento com análogos de nucleósidos deve ser interrompido quando ocorrem aumentos rápidos nos níveis de aminotransferase, hepatomegalia progressiva ou acidose metabólica/láctica de etiologia desconhecida. Sintomas digestivos benignos, tais como náuseas, vômitos e dor abdominal, podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica. Casos graves, por vezes com desfecho fatal, foram associados a pancreatite, falência hepática/esteatose hepática, falência renal e níveis séricos de lactato elevados. Deverá ter-se precaução quando se prescrever análogos dos nucleósidos a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática. Estes doentes devem ser cuidadosamente seguidos.

Para diferenciar entre elevações nas aminotransferases devidas à resposta ao tratamento e aumentos potencialmente relacionados com acidose láctica, os médicos devem assegurar que as alterações na ALT estão associadas a melhorias noutros marcadores laboratoriais de hepatite B crónica.

Resistência e precaução específica para os doentes resistentes à lamivudina: as mutações na VHB polimerase que codifica as substituições de resistência à lamivudina podem levar ao subsequente aparecimento de substituições secundárias, incluindo as associadas à resistência associada ao entecavir (ETVr). Numa pequena percentagem de doentes resistentes à lamivudina, as substituições ETVr nos resíduos rtT184, rtS202 ou rtM250 estavam presentes no basal. Os doentes com VHB resistentes à lamivudina apresentam maior risco de desenvolvimento de resistência subsequente ao entecavir do que os doentes sem resistência à lamivudina. Nos estudos em doentes resistentes à lamivudina, a probabilidade cumulativa de surgir resistência genotípica ao entecavir depois de 1, 2, 3, 4 e 5 anos de tratamento, foi de 6%, 15%, 36%, 47% e 51%, respetivamente. A resposta virológica deve ser frequentemente monitorizada na população refractária à lamivudina e devem ser realizados testes de resistência apropriados. A modificação do tratamento deve ser considerada nos doentes com resposta virológica subótima após 24 semanas de tratamento com entecavir (ver secções 4.5 e 5.1). Ao iniciar terapêutica em doentes com historial documentado de VHB lamivudina-resistente, deve ser considerada a utilização de entecavir em associação com um segundo fármaco antiviral (que não partilhe resistência cruzada quer com lamivudina quer com entecavir) em preferência à monoterapia com entecavir.

A pré-existência de VHB resistente à lamivudina é associada a um risco aumentado para resistência subsequente ao entecavir, independentemente do grau de doença hepática; em doentes com doença hepática descompensada, a recidiva virológica pode ser associada a complicações clínicas graves da doença hepática subjacente. Consequentemente, em doentes com doença hepática descompensada e VHB resistente à lamivudina, a utilização, em associação, de entecavir mais um segundo fármaco antiviral (que não partilhe resistência cruzada quer com lamivudina quer com entecavir) deve ser considerado em preferência à monoterapia com entecavir.

População pediátrica: Uma taxa inferior de resposta virológica (ADN VHB < 50 IU/ml) foi observada em doentes pediátricos com valor basal de ADN VHB $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml (ver secção 5.1). O entecavir deve ser utilizado nestes doentes apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para a criança (por exemplo, resistência). Uma vez que alguns doentes pediátricos podem necessitar de gestão a longo prazo ou até durante toda a vida da Hepatite B crónica ativa, deve ser considerado o impacto de entecavir nas opções futuras de tratamento.

Recetores de transplante de fígado: a função renal deve ser cuidadosamente avaliada antes e durante a terapêutica com entecavir nos recetores de transplante de fígado a receber ciclosporina ou tacrolimus (ver secção 5.2).

Coinfeção com hepatite C ou D: não há dados sobre a eficácia de entecavir em doentes coinfectados com o vírus da hepatite C ou D.

Doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)/VHB que não estejam a receber, concomitantemente, terapêutica antiretroviral: o entecavir não foi avaliado em doentes coinfectados pelo VIH/VHB que não estivessem a receber, concomitantemente, tratamento eficaz para o VIH. Foi observado o aparecimento de resistência ao VIH quando o entecavir foi utilizado para tratar a infeção da hepatite B crónica em doentes com infeção pelo VIH não medicados com terapia antiretroviral altamente ativa (HAART - highly active antiretroviral therapy) (ver secção 5.1). Consequentemente, a terapêutica com entecavir não deve ser utilizada nos doentes coinfectados pelo VIH/VHB que não estejam a receber HAART. O entecavir não foi estudado como um tratamento para a infeção pelo VIH e não é recomendado para esta utilização.

Doentes coinfectados pelo VIH/VHB a receber, concomitantemente, terapêutica antiretroviral: o entecavir foi estudado em 68 adultos com infeção VIH/VHB a receber um regime HAART contendo lamivudina (ver secção 5.1). Não há dados disponíveis sobre a eficácia de entecavir em doentes negativos para o AgHBe coinfectados pelo VIH. Há dados limitados sobre os doentes coinfectados pelo VIH com contagens baixas de células CD4 (< 200 células/mm³).

Geral: os doentes devem ser avisados que a terapêutica com entecavir não mostrou reduzir o risco de transmissão do VHB e, consequentemente, devem continuar a ser tomadas precauções adequadas.

Polissacarídeos de Soja: este medicamento contém 26 mg de polissacarídeos de soja em cada dose diária de 0,5 mg ou 52 mg em cada dose diária de 1 mg.

Os doentes com alergia ao amendoim ou à soja, não devem tomar este medicamento. Estão disponíveis outras formas farmacêuticas sem polissacarídeos de soja para estes indivíduos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que o entecavir é predominantemente eliminado pelos rins (ver secção 5.2), a coadministração com medicamentos que reduzem a função renal ou competem para a secreção tubular ativa podem aumentar as concentrações séricas de qualquer dos medicamentos. Para além da lamivudina, adefovir dipivoxil e tenofovir disoproxil fumarato, os efeitos da coadministração de entecavir com medicamentos que são excretados por via renal ou afetam a função renal não foram estudados. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas quando o entecavir é coadministrado com tais medicamentos.

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre o entecavir e lamivudina, adefovir ou tenofovir.

O entecavir não é um substrato, um indutor ou um inibidor das enzimas do citocromo P450 (CYP450) (ver secção 5.2). Consequentemente, não é provável que as interações farmacológicas mediadas pela CYP450 ocorram com o entecavir.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar: uma vez que se desconhecem os riscos potenciais para o feto em desenvolvimento, as mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz.

Gravidez: não existem dados suficientes sobre a utilização de entecavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Entecavir Farmoz não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Não há dados sobre o efeito do entecavir na transmissão do VHB da mãe para o lactente recém-nascido. Consequentemente, devem ser utilizadas as intervenções adequadas para prevenir o contágio neonatal pelo VHB.

Amamentação: desconhece-se se o entecavir é excretado no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção do entecavir no leite (para detalhes ver secção 5.3) Não pode ser excluído um risco para os lactentes. O aleitamento deve ser descontinuado durante o tratamento com Entecavir Farmoz.

Fertilidade: os estudos toxicológicos em animais aos quais foi administrado entecavir não mostraram evidência de compromisso na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, as tonturas, a fadiga e a sonolência são efeitos secundários frequentes que podem diminuir a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos em doentes com doença hepática compensada, as reações adversas mais frequentes, de qualquer gravidade, com, pelo menos, uma possível relação com o entecavir foram cefaleias (9%), fadiga (6%), tonturas (4%) e náuseas (3%). Foram também notificadas exacerbações de hepatite durante e após descontinuação da terapêutica com entecavir (ver secção 4.4 e c. Descrição de reações adversas selecionadas).

b. Lista tabelar de reações adversas

A avaliação das reações adversas é baseada na experiência da vigilância de pós-comercialização e em quatro estudos clínicos nos quais 1.720 doentes com infeção crónica com hepatite B e doença hepática compensada receberam tratamento em dupla ocultação com entecavir (n = 862) ou lamivudina (n = 858) até 107 semanas (ver secção 5.1). Nestes estudos, os perfis de segurança, incluindo alterações nos testes laboratoriais, foram comparáveis para 0,5 mg diários de entecavir (679 doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos positivos e negativos para o AgHBe tratados durante uma mediana de 53 semanas), 1 mg diário de entecavir (183 doentes resistentes à lamivudina tratados durante uma mediana de 69 semanas) e lamivudina.

As reações adversas consideradas, pelo menos, possivelmente relacionadas com o tratamento com entecavir estão listadas por classes de sistemas de órgãos corporais. A frequência é definida como muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema imunitário:	raros: reação anafilactóide
Perturbações do foro psiquiátrico:	frequentes: insónia
Doenças do sistema nervoso:	frequentes: cefaleias, tonturas, sonolência
Doenças gastrointestinais:	frequentes: vómitos, diarreia, náuseas, dispepsia
Afeções hepatobiliares:	frequentes: transaminases aumentadas

Afeções dos tecidos cutâneos e pouco frequentes: erupção cutânea, subcutâneos: alopecia

Perturbações gerais e alterações no local frequentes: fadiga de administração:

Foram notificados casos de acidose láctica, frequentemente em associação com descompensação hepática, outras condições médicas graves ou exposição a fármacos (ver secção 4.4).

Tratamento para além de 48 semanas: o tratamento continuado com entecavir por uma mediana de duração 96 semanas não revelou quaisquer sinais de segurança novos.

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações dos testes laboratoriais: em estudos clínicos com doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos 5% tiveram elevações da ALT > 3 vezes o valor basal, e < 1% tiveram elevações da ALT > 2 vezes o valor basal, juntamente com bilirrubina total > 2 vezes o limite superior normal (LSN) e > 2 vezes o valor basal. Ocorreram níveis de albumina < 2,5 g/dl em < 1% dos doentes, níveis de amilase > 3 vezes o valor basal em 2% dos doentes, níveis de lipase > 3 vezes o valor basal em 11% dos doentes e plaquetas < 50.000/mm³ em < 1% dos doentes.

Em estudos clínicos com doentes resistentes à lamivudina, 4% tiveram elevações da ALT > 3 vezes o valor basal, e < 1% tiveram elevações da ALT > 2 vezes o valor basal juntamente com bilirrubina total > 2 vezes LSN e > 2 vezes o valor basal. Ocorreram níveis de amilase > 3 vezes o valor basal em 2% dos doentes, níveis de lipase > 3 vezes o valor do basal em 18% dos doentes e plaquetas < 50.000/mm³ em < 1% dos doentes.

Exacerbações durante o tratamento: em estudos com doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos, ocorreram, durante o tratamento, elevações da ALT > 10 vezes LSN e > 2 vezes o valor basal em 2% dos doentes tratados com entecavir versus 4% dos doentes tratados com lamivudina. Em estudos com doentes resistentes à lamivudina, ocorreram, durante o tratamento, elevações da ALT > 10 vezes LSN e > 2 vezes o valor basal em 2% dos doentes tratados com entecavir versus 11% dos doentes tratados com lamivudina. Dos doentes tratados com entecavir, as elevações da ALT durante o tratamento tiveram uma mediana de tempo até ao aparecimento de 4 - 5 semanas, geralmente resolveram-se com a continuação do tratamento, e, na maioria dos casos, foram associadas com uma redução $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ na carga viral que precedeu ou coincidiu com a elevação da ALT. É recomendada a monitorização periódica da função hepática durante o tratamento.

Exacerbações após a interrupção do tratamento: foram notificadas exacerbações agudas de hepatite em doentes que interromperam a terapêutica antiviral da hepatite B, incluindo a terapêutica com entecavir (ver secção 4.4). Em estudos em doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos, 6% dos doentes tratados com entecavir e 10% dos doentes tratados com lamivudina tiveram elevações da ALT (> 10 vezes LSN e > 2 vezes

referência [mínimo do valor basal ou última medição no final das doses]) durante o acompanhamento após o tratamento. Dos doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos medicados com entecavir, as elevações da ALT tiveram uma mediana de tempo até ao aparecimento de 23 - 24 semanas, e 86% (24/28) das elevações da ALT ocorreram em doentes negativos para o AgHBe. Em estudos em doentes resistentes à lamivudina, com apenas um número limitado de doentes a ser seguido, 11% dos doentes tratados com entecavir e nenhum dos doentes tratados com lamivudina desenvolveram elevações da ALT durante o acompanhamento após o tratamento.

Nos ensaios clínicos o tratamento com entecavir foi interrompido se os doentes alcançassem uma resposta pré-especificada. Se o tratamento for interrompido independentemente da resposta ao tratamento, a taxa de variação da ALT poderá ser maior.

d. População pediátrica

A segurança de entecavir em doentes pediátricos dos 2 anos até < 18 anos de idade é baseada em dois ensaios clínicos atualmente a decorrer em doentes com infeção crónica pelo VHB; um ensaio farmacocinético de fase 2 (estudo 028) e um ensaio de fase 3 (estudo 189). Estes ensaios dão experiência em 195 doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos com infeção pelo VHB AgHBe positivos tratados com entecavir para uma mediana de duração de 99 semanas. As reações adversas observadas em doentes pediátricos que receberam tratamento com entecavir foram consistentes com aquelas observadas em ensaios clínicos com entecavir em adultos. (ver a. Resumo do perfil de segurança e a secção 5.1)

e. Outras populações especiais

Experiência em doentes com doença hepática descompensada: o perfil de segurança do entecavir em doentes com doença hepática descompensada foi avaliado num estudo comparativo, sem ocultação, aleatorizado, no qual os doentes receberam tratamento com 1 mg/dia de entecavir (n = 102) ou com 10 mg/dia de adefovir dipivoxil (n = 89) (estudo 048). Relativamente às reações adversas mencionadas na secção b. Lista tabelar de reações adversas, foi observada uma reação adversa adicional [bicarbonato no sangue diminuído (2 %)] nos doentes tratados com entecavir até à semana 48. A taxa de morte cumulativa no estudo foi de 23 % (23/102), e as causas da morte foram geralmente relacionadas com o fígado, como esperado nesta população. A taxa de carcinoma hepatocelular (CHC) cumulativa no estudo foi de 12 % (12/102). Os acontecimentos adversos graves foram geralmente relacionados com o fígado, com uma frequência cumulativa no estudo de 69 %. Os doentes com índice CTP elevado no basal estavam em maior risco de desenvolver acontecimentos adversos graves (ver secção 4.4).

Alterações dos testes laboratoriais: nas 48 semanas nenhum dos doentes com doença hepática descompensada tratados com entecavir apresentou elevações das ALT > 10 vezes LSN e > 2 vezes o valor basal, e 1 % dos doentes tiveram elevações das ALT > 2 vezes o valor basal juntamente com bilirrubina total > 2 vezes LSN e > 2 vezes o valor

basal. Ocorreram níveis de albumina < 2,5 g/dl em 30 % dos doentes, níveis de lipase > 3 vezes o valor basal em 10% dos doentes e plaquetas < 50.000/mm³ em 20 % dos doentes.

Experiência em doentes coinfectados pelo VIH: o perfil de segurança do entecavir num número limitado de doentes coinfectados pelo VIH/VHB em regimes HAART (highly active antiretroviral therapy - terapia antiretroviral altamente ativa) contendo lamivudina foi similar ao perfil de segurança em doentes mono-infectados pelo VHB (ver secção 4.4).

Sexo/idade: não houve diferença aparente no perfil de segurança do entecavir relativamente ao sexo (cerca de 25% de mulheres nos ensaios clínicos) ou idade (cerca de 5% de doentes com idade > 65 anos).

Notificação de suspeitas de reações adversas: A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

f. Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco o medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A experiência da notificação de sobredosagem com entecavir em doentes é limitada. Os indivíduos saudáveis que receberam até 20 mg/dia durante 14 dias, e doses únicas até 40 mg não tiveram reações adversas inesperadas. Se ocorrer sobredosagem, o doente tem de ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade e administrado o tratamento de suporte padrão necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1.3, Antivirais Sistêmicos, Inibidores da transcriptase reversa nucleósidos e nucleótidos, FCódigo ATC: J05AF10

Mecanismo de ação: o entecavir, um análogo do nucleósido guanosina com atividade contra a VHB polimerase, é eficientemente fosforilado na forma trifosfatada (TP) ativa, que tem uma semivida intracelular de 15 horas. Por competição com o substrato natural deoxiguanosina TP, o entecavir TP inibe funcionalmente as 3 atividades da polimerase viral: (1) iniciador da inibição da VHB polimerase, (2) transcrição reversa da cadeia negativa de ADN do mensageiro pregenómico ARN, e (3) síntese da cadeia positiva de ADN VHB. A K_i do entecavir TP para a ADN VHB polimerase é de 0,0012 μM . O entecavir TP é um inibidor fraco das polimerases α , β , e δ do ADN celular com valores de K_i de 18 a 40 μM . Adicionalmente, exposições elevadas ao entecavir não tiveram efeitos adversos relevantes na polimerase γ ou na síntese do ADN mitocondrial nas células HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Atividade antiviral: o entecavir inibiu a síntese do ADN VHB (redução de 50%, CE50) numa concentração de 0,004 μM em células humanas HepG2 transfectadas com o tipo selvagem do VHB. A mediana de CE50 para o entecavir contra o LVDr VHB (rtL 180 M e rtM204V) foi de 0,026 μM (intervalo de 0,010 - 0,059 μM). Os vírus recombinantes com substituições de resistência ao adefovir no rtN236T ou rtA181V permaneceram completamente sensíveis ao entecavir.

Numa análise da atividade inibitória do entecavir contra um painel de isolados VIH-1 laboratoriais e clínicos utilizando uma variedade de células e de condições de ensaio os valores de CE50 variaram de 0,026 a $> 10 \mu\text{M}$; os valores de CE50 mais baixos foram observados quando foram utilizados menores níveis de vírus no ensaio. Em culturas celulares o entecavir selecionou para uma substituição M184I em concentrações micromolares, confirmando a pressão inibitória com concentrações elevadas de entecavir. As variantes de VIH contendo a substituição M184V mostraram perda de sensibilidade ao entecavir (ver secção 4.4).

Em ensaios em culturas celulares com VHB, em associação, o abacavir, a didanosina, a lamivudina, a estavudina, o tenofovir ou a zidovudina, não foram antagonistas da atividade anti-VHB do entecavir numa ampla gama de concentrações. Em ensaios antivíricos com VIH, o entecavir em concentrações micromolares não foi antagonista da atividade anti-VIH em culturas celulares destes seis ITRNs ou emtricitabina.

Resistência em culturas celulares: relativamente ao tipo selvagem do VHB, os vírus LVDr contendo as substituições rtM204V e rtL180M na transcriptase reversa, tiveram uma diminuição de 8 vezes na sensibilidade ao entecavir. A incorporação de alterações adicionais de ETVr rtT184, rtS202 ou rtM250 nos aminoácidos diminuem a suscetibilidade ao entecavir em culturas celulares. As substituições observadas em isolados clínicos (rtT184A, C, F, G, I, L, M ou S; rtS202 C, G ou I; e/ou rtM250I, L ou V) diminuíram, adicionalmente, em 16 a 741 vezes, a suscetibilidade ao entecavir relativamente à estirpe selvagem. As substituições de ETVr nos resíduos rtT184, rtS202 e rtM250 isoladamente, tiveram apenas um efeito ligeiro na suscetibilidade ao entecavir, e

não foram observadas na ausência de substituições de LVDr em mais de 1000 amostras de doentes sequenciadas. A resistência é mediada pela redução da ligação do inibidor à transcriptase reversa do VHB alterada, e o VHB resistente mostra capacidade de replicação reduzida em cultura celular.

Experiência clínica: a demonstração do benefício é baseada em respostas histológicas, virológicas, bioquímicas e serológicas após 48 semanas de tratamento em ensaios clínicos com controlo ativo em 1.633 adultos com infeção pela hepatite B crónica, evidência de replicação viral e doença hepática compensada. A segurança e eficácia do entecavir foram também avaliadas num ensaio clínico com controlo ativo de 191 doentes infetados pelo VHB com doença hepática descompensada e num ensaio clínico de 68 doentes coinfectados com VHB e VIH.

Nos estudos em doentes com doença hepática compensada, a melhoria histológica foi definida como uma diminuição ≥ 2 pontos do basal na pontuação necro-inflamatória do Índice Knodell, sem agravamento da pontuação da fibrose do Índice Knodell. As respostas de doentes com valores basais na pontuação da fibrose do Índice Knodell de 4 (cirrose) foram comparáveis às respostas globais em todas as medidas de eficácia (todos os doentes tinham doença hepática compensada). Os valores do basal elevados (> 10) na pontuação necro-inflamatória do Índice Knodell foram associados a maiores melhorias histológicas nos doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos. Em doentes positivos para o AgHBe sem terapêutica prévia com nucleósidos, os níveis de ALT no basal ≥ 2 vezes LSN e o ADN VHB $\leq 9,0 \log_{10}$ cópias/ml no basal, foram ambos associados a taxas de resposta virológica superiores (semana 48 ADN VHB < 400 cópias/ml). A maioria dos doentes mostrou respostas histológica e virológica ao tratamento, independentemente das características basais.

Experiência em doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos com doença hepática compensada: Os resultados às 48 semanas de estudos aleatorizados, em dupla ocultação, que compararam o entecavir (ETV) com a lamivudina (LVD) nos doentes positivos para o AgHBe (022) e negativos para o AgHBe (027) estão apresentados na tabela.

	Doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos			
	Positivos para o AgHBe (estudo 022)		Negativos para o AgHBe (estudo 027)	
	ETV 0,5 mg uma vez por dia	LVD 100 mg uma vez por dia	ETV 0,5 mg uma vez por dia	LVD 100 mg uma vez por dia
N	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Melhoria histológica ^b	72%*	62%	70%*	61%
Melhoria da pontuação da fibrose do Índice Ishak	39%	35%	36%	38%
Agravamento da pontuação da fibrose do Índice Ishak	8%	10%	12%	15%

N	354	355	325	313
Redução na carga viral (log ₁₀ cópias/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN VHB não detetável (< 300 cópias/ml por PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalização da ALT (≤ 1 vezes o LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Seroconversão AgHBe	21%	18%		

*valor de p vs lamivudina < 0,05

a doentes com histologia no basal avaliável (valor no basal na pontuação necro-inflamatória do Índice Knodell ≥ 2)

b um objetivo principal

c ensaio Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 cópias/ml)

Experiência em doentes resistentes à lamivudina com doença hepática compensada:

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com doentes positivos para o AgHBe, resistentes à lamivudina (026), com 85% dos doentes a apresentar mutações LVD_r no basal, os doentes a receber lamivudina na inclusão do estudo ou foram mudados para 1 mg de entecavir uma vez por dia, sem período de washout nem período de sobreposição (n = 141), ou continuaram a receber 100 mg de lamivudina uma vez por dia (n = 145). Os resultados às 48 semanas estão apresentados na tabela.

	Doentes resistentes à lamivudina	
	Positivos para o AgHBe (estudo 026)	
	ETV 1,0 mg uma vez por dia	LVD 100 mg uma vez por dia
N	124 ^a	116 ^a
Melhoria histológica ^b	55%*	28%
Melhoria da pontuação da fibrose do Índice Ishak	34%*	16%
Agravamento da pontuação da fibrose do Índice Ishak	11%	26%
N	141	145
Redução na carga viral (log ₁₀ cópias/ml) ^c	-5,11*	-0,48
ADN VHB não detetável (< 300 cópias/ml por PCR) ^c	19%*	1%
Normalização da ALT (≤ 1 vezes o LSN)	61%*	15%
Seroconversão AgHBe	8%	3%

* valor de p vs lamivudina < 0,05

^a doentes com histologia no basal avaliável (valor no basal na pontuação necro-inflamatória do Índice Knodell ≥ 2)

^b um objetivo principal.

^c ensaio Roche Cobas Amplicor PCR (LLOQ = 300 cópias/ml)

Resultados após 48 semanas de tratamento:

O tratamento foi interrompido quando os critérios de resposta pré-especificados foram cumpridos quer às 48 semanas ou durante o segundo ano de tratamento. Os critérios de resposta foram a supressão virológica VHB (ADN VHB < 0,7 mEq/ml por bADN) e perda de AgHBe (em doentes positivos para o AgHBe) ou ALT < 1,25 vezes LSN (em doentes negativos para o AgHBe). Os doentes a responder foram seguidos, adicionalmente, durante 24 semanas sem tratamento. Os doentes que cumpriram os critérios de resposta virológica, mas não serológica ou bioquímica, continuaram o tratamento em ocultação. Aos doentes que não tiveram resposta virológica foi proposto tratamento alternativo.

Doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos:

Doentes positivos para o AgHBe (estudo 022): o tratamento com entecavir até às 96 semanas (n = 354) resultou em taxas cumulativas de resposta de 80% para ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR, 87% para normalização da ALT, 31% para a seroconversão AgHBe e 2% para a seroconversão AgHBs (5% para a perda de AgHBs). As taxas de resposta cumulativas para a lamivudina (n = 355) foram de 39% para ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR, 79% para a normalização da ALT, 26% para a seroconversão AgHBe e 2% para a seroconversão AgHBs (3% para a perda de AgHBs).

No final das administrações, dos doentes que continuaram o tratamento para além das 52 semanas (mediana de 96 semanas), 81% dos 243 doentes tratados com entecavir e 39% dos 164 doentes tratados com lamivudina tiveram ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR no final das administrações, enquanto a normalização da ALT (≤ 1 vez LSN) ocorreu em 79% dos doentes tratados com entecavir e em 68% dos doentes tratados com lamivudina.

Doentes negativos para o AgHBe (estudo 027): o tratamento com entecavir até às 96 semanas (n = 325) resultou em taxas cumulativas de resposta de 94% para ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR e 89% para normalização da ALT versus 77% para ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR e 84% para normalização da ALT para os doentes tratados com lamivudina (n = 313).

Para os 26 doentes tratados com entecavir e os 28 doentes tratados com lamivudina que continuaram o tratamento para além das 52 semanas (mediana de 96 semanas), 96% dos doentes tratados com entecavir e 64% dos doentes tratados com lamivudina tiveram ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR no final das administrações. A normalização da ALT (≤ 1 vez LSN) ocorreu em 27% dos doentes tratados com entecavir e em 21% dos doentes tratados com lamivudina no final das administrações.

Para os doentes que cumpriram o critério de resposta pré-definido no protocolo, a resposta foi mantida ao longo das 24 semanas de acompanhamento após o tratamento em 75% (83/111) dos doentes que responderam ao entecavir vs 73% (68/93) dos doentes que

responderam à lamivudina no estudo 022 e em 46% (131/286) dos doentes que responderam ao entecavir versus 31% (79/253) dos doentes que responderam à lamivudina no estudo 027. Um número substancial de doentes negativos para o AgHBe deixaram de responder na semana 48 do acompanhamento após o tratamento.

Resultados da biópsia hepática: 57 doentes sem tratamento prévio com nucleósidos dos estudos fundamentais 022 (positivo para o AgHBe) e 027 (negativo para o AgHBe), que foram incluídos num estudo subsequente a longo prazo (rollover) foram avaliados quanto a resultados de histologia hepática a longo prazo. A dose de entecavir foi de 0,5 mg diários nos estudos fundamentais (exposição média de 85 semanas) e 1 mg diário no estudo subsequente (rollover) (exposição média de 177 semanas), e 51 doentes no estudo subsequente (rollover) também receberam inicialmente lamivudina (mediana da duração de 29 semanas). Destes doentes, 55/57 (96%) tiveram melhoria histológica como previamente definido (ver acima), e 50/57 (88%) tiveram uma diminuição ≥ 1 ponto na pontuação da fibrose do Índice Ishak. Para os doentes com uma pontuação da fibrose do Índice Ishak de base ≥ 2 , 25/43 (58%) tiveram uma diminuição ≥ 2 pontos. Todos os doentes (10/10) com fibrose avançada ou cirrose de base (pontuação da fibrose do Índice Ishak de 4, 5 ou 6) tiveram uma diminuição ≥ 1 ponto (mediana da diminuição do valor de base foi de 1,5 pontos). Na altura da biópsia a longo prazo, todos os doentes tinham ADN VHB < 300 cópias/ml e 49/57 (86%) tinham ALT sérica ≤ 1 vez LSN. Todos os 57 doentes permaneceram positivos para o AgHBs.

Doentes resistentes à lamivudina:

Doentes positivos para o AgHBe (estudo 026): o tratamento com entecavir até às 96 semanas (n = 141) resultou em taxas cumulativas de resposta de 30% para o ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR e de 85% para a normalização da ALT e de 17% para a seroconversão AgHBe.

Para os 77 doentes que continuaram o tratamento com entecavir para além das 52 semanas (mediana de 96 semanas), 40% dos doentes tiveram ADN VHB < 300 cópias/ml por PCR e 81% tiveram normalização da ALT (≤ 1 vez LSN) no final das administrações.

Idade/sexo:

Não houve diferença aparente na eficácia do entecavir baseada no sexo (cerca de 25% de mulheres nos ensaios clínicos) ou na idade (cerca de 5% dos doentes > 65 anos de idade).

Populações especiais

Doentes com doença hepática descompensada: no estudo 048, 191 doentes positivos para o AgHBe ou negativos para a infeção crónica para a infeção pelo VHB e evidência de descompensação hepática, definida como índice CTP igual ou superior a 7, receberam 1 mg de entecavir uma vez por dia ou 10 mg de adefovir dipivoxil uma vez por dia. Os doentes ou não tinham recebido terapêutica prévia para o VHB ou tinham recebido terapêutica prévia (excluindo o tratamento prévio com entecavir, adefovir dipivoxil ou tenofovir disoproxil fumarato). No basal, os doentes tinham índice CTP médio de 8,59 e 26 % dos doentes eram CTP classe C. O índice médio no basal do modelo para a doença hepática de fase final foi de 16,23. O ADN VHB sérico médio por PCR foi de 7,83 log₁₀

cópias/ml e a ALT sérica média foi de 100 U/l; 54 % dos doentes foram positivos para o AgHBe, e 35 % dos doentes tinham substituições LVD_r no basal. O entecavir foi superior ao adefovir dipivoxil no objetivo principal de eficácia de alteração média do basal no ADN VHB sérico por PCR na semana 24. Os resultados para objetivos selecionados do estudo nas semanas 24 e 48 encontram-se na tabela.

	Semana 24		Semana 48	
	ETV 1 mg uma vez por dia	Adefovir dipivoxil 10 mg uma vez por dia	ETV 1 mg uma vez por dia	Adefovir dipivoxil 10 mg uma vez por dia
n	100	91	100	91
ADN VHB ^a				
Proporção não detetável (<300 cópias/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Alteração média do basal (log ₁₀ cópias/ml) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Índice CTP estável ou melhorado ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Índice do modelo para a doença hepática de fase final Alteração média do basal ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Perda de AgHBs ^b	1%	0	5%	0
Normalização de: ^f				
ALT (≤1 X LSN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina (≥1 X LIN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirrubina (≤1 X LSN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Tempo de protrombina (≤1 X LSN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Ensaio Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 cópias/ml).

^b NC=F (doentes que não completaram=falência), significando interrupções do tratamento antes da semana de análise, incluindo razões como morte, falta de eficácia, acontecimentos adversos, não adesão/perda de seguimento, são contabilizadas como falências (por ex. ADN VHB ≥ 300 cópias/ml)

^c NC=M (doentes que não completaram=em falta)

^d Definido como diminuição ou sem alteração do basal no índice CTP.

^e O índice médio no basal do modelo para a doença hepática de fase final foi de 17,1 para o ETV e de 15,3 para o adefovir dipivoxil.

^f O denominador são os doentes com valores alterados no basal.

* p<0,05

LSN=limite superior normal, LIN=limite inferior normal.

O tempo para aparecimento de CHC ou morte (o que ocorrer primeiro) foi comparável nos dois grupos de tratamento; as taxas de morte cumulativas no estudo foram de 23% (23/102) e de 33% (29/89) para os doentes tratados com entecavir e adefovir dipivoxil, respetivamente, e as taxas de CHC cumulativas no estudo foram de 12% (12/102) e de 20% (18/89) para o entecavir e adefovir dipivoxil, respetivamente.

Para os doentes com substituições LVD_r no basal, a percentagem de doentes com ADN VHB < 300 cópias/ml na semana 24 foi de 44% para o entecavir e de 20 % para o adefovir e na semana 48 foi de 50% para o entecavir e de 17% para o adefovir.

Doentes coinfectados pelo VIH/VHB a receber, concomitantemente, HAART: o estudo 038 incluiu 67 doentes positivos para o AgHBe e 1 doente negativo para o AgHBe coinfectados pelo VIH. Os doentes tinham VIH estável controlado (ARN VIH < 400 cópias/ml) com recorrência de viremia VHB num regime HAART contendo lamivudina. Os regimes HAART não incluíram emtricitabina nem tenofovir disoproxil fumarato. No basal, os doentes tratados com entecavir tinham uma mediana da duração da terapêutica prévia com lamivudina de 4,8 anos e uma mediana da contagem CD4 de 494 células/mm³ (tendo apenas 5 indivíduos tido contagem CD4 < 200 células/mm³). Os doentes continuaram o regime com lamivudina e receberam, adicionalmente, ou 1 mg de entecavir uma vez por dia (n = 51) ou placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de 24 semanas adicionais em que todos receberam entecavir. Após 24 semanas, a redução na carga viral do VHB foi significativamente maior com entecavir (-3,65 vs um aumento de 0,11 log₁₀ cópias/ml). Para os doentes que inicialmente estavam a receber tratamento com entecavir, a redução no ADN VHB às 48 semanas foi de - 4,20 log₁₀ cópias/ml, a normalização da ALT ocorreu em 37% dos doentes com ALT alterada no basal e nenhum alcançou seroconversão AgHBe.

Doentes coinfectados pelo VIH/VHB que não estejam a receber, concomitantemente, HAART: o entecavir não foi avaliado em doentes coinfectados pelo VIH/VHB que não estivessem a receber, concomitantemente, tratamento eficaz para o VIH. Foram notificadas reduções no ARN VIH nos doentes coinfectados pelo VIH/VHB a receber entecavir em monoterapia sem HAART. Em alguns casos foi observada a seleção da variante M184V do VIH, que tem implicações para a seleção de regimes HAART que o doente poderá tomar no futuro. Consequentemente, o entecavir não deve ser utilizado nesta situação devido ao potencial para o desenvolvimento de resistência ao VIH (ver secção 4.4).

Recetores de transplantes hepáticos: a segurança e a eficácia de entecavir 1 mg uma vez ao dia foram avaliadas num estudo de ramo único com 65 doentes, os quais receberam um transplante hepático por complicações derivadas de infeção crónica por VHB, apresentado na altura do transplante ADN VHB < 172 IU/ml (aproximadamente 1000 cópias/ml). A população do estudo consistiu em 82% homens, 39% Caucasionos e 37% Asiáticos, com uma média de idades de 49 anos; 89% dos doentes foram negativos para o AgHBe na altura do transplante. Dos 61 doentes que foram avaliados para a eficácia (receberam entecavir durante pelo menos 1 mês), 60 também receberam imunoglobulina anti-hepatite B (IgHB) como parte de um regime de profilaxia pós-transplante. Desses 60 doentes, 49 fizeram mais de 6 meses de terapia IgHB. Na semana 72 após o transplante,

nenhum dos 55 casos observados apresentaram recidiva virológica de VHB [definida como ADN VHB \geq 50 IU/ml (aproximadamente 300 cópias/ml), e não houve notificação de recidiva virológica nos restantes 6 doentes na altura da interrupção. Todos os 61 doentes tiveram perda de AgHBe após o transplante, e 2 desses tornaram-se mais tarde AgHBe positivos, apesar de manterem ADN VHB indetetável (<6 IU/ml). Neste estudo, a frequência e natureza dos efeitos adversos foram consistentes com os esperados em doentes que receberam um transplante hepático, e com o perfil de segurança conhecido do entecavir.

População pediátrica: o estudo 189 é um estudo de eficácia e segurança de entecavir a decorrer em 180 crianças e adolescentes sem terapêutica prévia com nucleósidos dos 2 anos até < 18 anos de idade com infeção pelo VHB AgHBe positivo, doença hepática compensada e ALT elevada. Os doentes foram aleatorizados (2:1) para receber tratamento, com ocultação, com entecavir 0,015 mg/kg até 0,5 mg/dia (n=120) ou placebo (n=60). A aleatorização foi estratificada por grupo etário (2 a 6 anos; > 6 a 12 anos; e > 12 a < 18 anos). Os dados demográficos basais e as características da doença VHB eram comparáveis entre os dois braços de tratamento e em todas as coortes de idade. À entrada do estudo, a média de ADN VHB era de 8,1 log₁₀ IU/ml e ALT média era de 103 U/l ao longo da população do estudo. Os resultados para as principais medidas de eficácia à semana 48 e à semana 96 estão apresentados na tabela abaixo.

	Entecavir		Placebo*
	Semana 48	Semana 96	Semana 48
n	120	120	60
Seroconversão de ADN VHB < 50 IU/ml e AgHBe ^a	24,2%	35,8%	3,3%
ADN VHB < 50 IU/ml ^a	49,2%	64,2%	3,3%
Seroconversão de AgHBe ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Normalização da ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
DNA VHB < 50 IU/ml a			
VHB no basal ADN < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
DNA VHB no basal \geq 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^aNC=F (não completaram=falência)

* Doentes aleatorizados do placebo que não tiveram seroconversão de AgHEe à semana 48 levaram ao segundo ano do estudo sem ocultação de entecavir; portanto, a comparação de dados aleatorizados está disponível apenas à semana 48.

A avaliação da resistência pediátrica é baseada em dados de dois ensaios clínicos a decorrer (028 e 189) relativos a doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos com infeção crónica pelo VHB AgHBe positivos. Os dois ensaios forneceram dados de resistência em 183 doentes tratados e monitorizados no ano 1 e em 180 doentes tratados e monitorizados no ano 2. Avaliações do genótipo foram efetuadas para todos os doentes com amostras disponíveis que tiveram avanço virológico pela semana 96 ou DNA VHB \geq 50 IU/ml à semana 48 ou à semana 96. Durante o ano 2, a resistência ao ETV foi detectada em 2 doentes (1,1% de probabilidade cumulativa de resistência pelo ano 2).

Resistência clínica em Adultos: os doentes em ensaios clínicos inicialmente tratados com 0,5 mg de entecavir (sem terapêutica prévia com nucleósidos) ou 1,0 mg (resistentes à lamivudina) e sob terapêutica com medição do ADN VHB por PCR na semana 24, ou após, foram monitorizados quanto a resistência.

Até à semana 240, nos estudos em doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos, foi identificada evidência genotípica de substituições ETVr no rtT184, rtS202 ou rtM250 em 3 doentes tratados com entecavir, dois dos quais com recidiva virológica (ver tabela). Estas substituições apenas foram observadas na presença de substituições LVDr (rtM204V e rtL180M).

Aparecimento de resistência genotípica ao entecavir até ao Ano 5 em estudos em que não tinham sido utilizados previamente nucleósidos					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3 ^a	Ano 4 ^a	Ano 5 ^a
Doentes tratados e monitorizados quanto a resistência ^b	663	278	149	121	108
Doentes em ano específico com:					
- Aparecimento de ETVr genotípica ^c	1	1	1	0	0
- ETVr ^c genotípica com recidiva virológica ^d	1	0	1	0	0
Probabilidade cumulativa de:					
- aparecimento de ETVr genotípica ^c	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- ETVr ^c genotípica com recidiva virológica ^d	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

^a Os resultados refletem a utilização de uma dose de 1 mg de entecavir em 147 de 149 doentes no Ano 3 e em todos os doentes nos Anos 4 e 5 e de uma terapêutica de associação entecavir-lamivudina (seguida de uma terapêutica de entecavir a longo prazo), durante uma mediana de 20 semanas, em 130 de 149 doentes no Ano 3 e por 1 semana para 1 de 121 doentes no Ano 4 num estudo subsequente (rollover).

^b Inclui doentes com, pelo menos, uma medição com terapêutica do ADN VHB por PCR na semana 24, ou após, até à semana 58 (Ano 1), após a semana 58 até à semana 102 (Ano 2), após a semana 102 até à semana 156 (Ano 3), após a semana 156 até à semana 204 (Ano 4), ou após a semana 204 até à semana 252 (Ano 5).

^c Doentes também com substituições LVDr.

^d Aumento ≥ 1 log₁₀ sobre o valor mínimo no ADN VHB determinado por PCR, confirmado com medições sucessivas ou no final do intervalo de tempo.

Foram observadas substituições ETVr (em adição a substituições LVDr rtM204V/I + rtL180M) no basal em isolados de 10/187 (5 %) doentes resistentes à lamivudina tratados com entecavir e monitorizados quanto à resistência, indicando que o tratamento prévio com lamivudina pode selecionar estas substituições de resistência e que podem existir, numa frequência baixa, antes do tratamento com o entecavir. Até à semana 240, 3 de 10 doentes tiveram recidiva virológica (aumento ≥ 1 log₁₀ sobre o valor mínimo). O aparecimento de resistência ao entecavir em estudos com doentes resistentes à

lamivudina até à semana 240 está resumido na tabela.

Aparecimento de resistência genotípica até ao Ano 5 em estudos com doentes resistentes à lamivudina					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3a	Ano 4 a	Ano 5 a
Doentes tratados e monitorizados quanto a resistência ^b	187	146	80	52	33
Doentes em ano específico com:					
- Aparecimento de ETVr ^c genotípica	11	12	16	6	2
- ETVr ^c genotípica com recidiva virológica ^d	2e	14e	13e	9e	1e
Probabilidade cumulativa de:					
- aparecimento de ETVr ^c genotípica	6,2%	15%	36,3%	46,67%	51,45%
- ETVr ^c genotípica com recidiva virológica ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Os resultados refletem a utilização de uma terapêutica de associação entecavir-lamivudina (seguida de uma terapêutica de entecavir a longo prazo) durante uma mediana de 13 semanas em 48 de 80 doentes no Ano 3, uma mediana de 38 semanas em 10 de 52 doentes no Ano 4, e durante 16 semanas em 1 de 33 doentes no Ano 5, num estudo subsequente (rollover).

^b Inclui doentes com, pelo menos, uma medição do ADN VHB por PCR na semana 24, ou após, até à semana 58 (Ano 1), após a semana 58 até à semana 102 (Ano 2), após a semana 102 até à semana 156 (Ano 3), após a semana 156 até à semana 204 (Ano 4), ou após a semana 204 até à semana 252 (Ano 5).

^c Doentes também com substituições LVDr.

^d Aumento ≥ 1 log₁₀ sobre o valor mínimo no ADN VHB determinado por PCR, confirmado com medições sucessivas ou no final do intervalo de tempo.

^e Aparecimento de ETVr em qualquer ano; recidiva num ano específico.

Entre os doentes resistentes à lamivudina com ADN VHB <107 log₁₀ cópias/ml no basal, 64% (9/14) atingiram ADN VHB <300 cópias/ml na semana 48. Estes 14 doentes tiveram menor taxa de resistência genotípica ao entecavir (probabilidade cumulativa de 18,8% aos 5 anos de acompanhamento) do que o global da população do estudo (ver tabela). Também, os doentes resistentes à lamivudina com ADN VHB <104 log₁₀ cópias/ml pelo PCR na semana 24 tiveram menor taxa de resistência do que os que não tiveram (probabilidade cumulativa aos 5 anos de 17,6% [n=50] versus 60,5% [n=135], respetivamente).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O entecavir é rapidamente absorvido com as concentrações plasmáticas de pico a ocorrer

entre 0,5 - 1,5 horas. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. Com base na excreção urinária do fármaco inalterado, a biodisponibilidade foi estimada em, pelo menos, 70%. Após a administração de doses múltiplas de 0,1 - 1 mg, há um aumento nos valores de C_{max} e de AUC proporcional à dose. O estado estacionário é atingido entre 6 - 10 dias após a administração uma vez ao dia com cerca do dobro da acumulação. A C_{max} e a C_{min} no estado estacionário são de 4,2 e de 0,3 ng/ml, respetivamente, para uma dose de 0,5 mg e de 8,2 e 0,5 ng/ml, respetivamente para uma dose de 1 mg. O comprimido e a solução oral foram bioequivalentes em indivíduos saudáveis; consequentemente, ambas as formas farmacêuticas podem ser utilizadas alternadamente.

A administração de 0,5 mg de entecavir com uma refeição padrão com elevado teor lipídico (945 kcal, 54,6 g lípidos) ou uma refeição ligeira (379 kcal, 8,2 g lípidos) resultou num atraso mínimo na absorção (1 - 1,5 horas com alimentos vs 0,75 horas em jejum), numa diminuição na C_{max} de 44 - 46%, e numa diminuição na AUC de 18 - 20%. A diminuição na C_{max} e na AUC da administração com alimentos não é considerada como sendo de relevância clínica nos doentes sem terapêutica prévia com nucleósidos, mas pode afetar a eficácia nos doentes resistentes à lamivudina (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume de distribuição estimado para o entecavir é em excesso do total da água corporal. A ligação das proteínas às proteínas séricas humanas in vitro é de cerca de 13%. Biotransformação: o entecavir não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático CYP450. Após a administração de ¹⁴C-entecavir não foram observados metabolitos oxidativos ou acetilados e foram observados, em pequenas quantidades, conjugados glucuronido e sulfato, metabolitos da fase II.

Eliminação

O entecavir é predominantemente eliminado pelo rim, com recuperação urinária de fármaco inalterado no estado estacionário de cerca de 75% da dose. A depuração renal é independente da dose e varia entre 360 - 471 ml/min, sugerindo que o entecavir sofre filtração glomerular e secreção tubular. Após serem atingidos os níveis de pico, as concentrações plasmáticas de entecavir diminuem de forma bi-exponencial com uma semivida terminal de cerca de 128 - 149 horas. O índice de acumulação de fármaco observado é cerca de 2 vezes com uma administração diária, sugerindo uma semivida de acumulação efetiva de cerca de 24 horas.

Compromisso hepático

Os parâmetros farmacocinéticos nos doentes com compromisso hepático moderado ou grave foram similares aos dos doentes com função hepática normal.

Compromisso renal:

A depuração do entecavir diminui com a diminuição da depuração da creatinina. Um período de hemodiálise de 4 horas removeu cerca de 13% da dose, e 0,3% foi removida por CAPD. A farmacocinética do entecavir após uma dose única de 1 mg em doentes (sem infeção por hepatite B crónica) é mostrada na tabela seguinte:

	Depuração da creatinina no basal (ml/min)					
	Sem insuficiênci a > 80 (n = 6)	Ligeira > 50; ≤ 80 (n = 6)	Moderada 30-50 (n = 6)	Grave 20-< 30 (n = 6)	Grave controlada com hemodiálise (n = 6)	Grave controlada com CAPD (n = 4)
C _{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC(0-t) (ng-h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Após transplante hepático

A exposição ao entecavir em recetores de transplante hepático infetados pelo VHB medicados com uma dose estável de ciclosporina A ou tacrolimus (n = 9) foi cerca de 2 vezes a exposição em indivíduos saudáveis com função renal normal. A função renal alterada contribuiu para o aumento na exposição ao entecavir nestes doentes (ver secção 4.4).

Sexo

A AUC foi 14% superior nas mulheres do que nos homens devido a diferenças na função renal e no peso. Após acerto para diferenças na depuração da creatinina e no peso corporal não houve diferença na exposição entre indivíduos do sexo masculino e feminino.

Idoso

O efeito da idade na farmacocinética do entecavir foi avaliado comparando indivíduos idosos de idades entre 65 - 83 anos (idade média dos indivíduos do sexo feminino 69 anos, do sexo masculino 74 anos) com indivíduos jovens de idades entre 20 - 40 anos (idade média dos indivíduos do sexo feminino 29 anos, do sexo masculino 25 anos). A AUC foi 29% mais elevada nos indivíduos idosos do que nos jovens, principalmente devido a diferenças na função renal e no peso. Após acerto para diferenças na depuração da creatinina e no peso corporal, os indivíduos idosos tiveram uma AUC 12,5% superior à dos indivíduos jovens. A análise da farmacocinética da população englobando doentes com idades entre 16 - 75 anos não identificou a idade como influenciando significativamente a farmacocinética do entecavir.

Raça

A análise da farmacocinética da população não identificou a raça como influenciando significativamente a farmacocinética do entecavir. No entanto, apenas podem ser tiradas conclusões dos grupos Caucasianos e Asiáticos uma vez que houve muito poucos indivíduos nas outras categorias.

População pediátrica

Foi avaliada a farmacocinética de estado estacionário no entecavir (estudo 028) em 24 doentes pediátricos sem terapêutica prévia com nucleósidos e 19 doentes pediátricos previamente tratados com lamivudina AgHBe positivos dos 2 anos até < 18 anos de idade com doença hepática compensada. A exposição a entecavir nos indivíduos sem terapêutica prévia com nucleósidos a receber uma vez por dia doses de entecavir de 0,015 mg/kg até uma dose máxima de 0,5 mg foi semelhante à exposição atingida em adultos a receber uma vez por dia doses de 0,5 mg. C_{max}, AUC(0-24), e C_{min} para estes indivíduos foi de 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml, e 0,28 ng/ml, respetivamente. A exposição a entecavir entre os indivíduos previamente tratados com lamivudina a receber uma vez por dia doses de entecavir de 0,030 mg/kg até uma dose máxima de 1,0 mg foi semelhante à exposição atingida em adultos a receber doses de 1,0 mg uma vez por dia. O C_{max}, AUC(0-24), and C_{min} para estes indivíduos foi de 14,48 ng/ml, 38,58 ng·h/ml, e 0,47 ng/ml, respetivamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida efetuados no cão foi observada inflamação perivascular reversível no sistema nervoso central, para a qual as doses sem efeito corresponderam a exposições 19 e 10 vezes as do ser humano (com 0,5 e 1 mg, respetivamente). Estes resultados não foram observados em estudos de dose repetida noutras espécies, incluindo macacos aos quais foi administrado entecavir diariamente durante 1 ano com exposições \geq 100 vezes as do ser humano.

Em estudos de toxicidade reprodutiva nos quais foi administrado entecavir a animais até 4 semanas, não foi observada evidência de alteração na fertilidade em ratos do sexo masculino ou feminino com exposições elevadas. Nos estudos de toxicidade de dose repetida em roedores e cães foram evidentes alterações testiculares (degeneração tubular seminífera) com exposições \geq 26 vezes as do ser humano. Num estudo de 1 ano em macacos não foram evidentes alterações testiculares.

Com a administração de entecavir em ratos e coelhos gestantes em exposições \geq 21 vezes as do ser humano não se atingiram níveis para efeitos embriotóxicos nem para toxicidade materna. Nos ratos, com exposições elevadas, foi observada toxicidade materna, toxicidade embriofetal (reabsorções), peso corporal do feto baixo, malformações da cauda e vértebras, ossificação reduzida (vértebras, esterno e falanges), e costelas e vértebras extra lombares. Nos coelhos, com exposições elevadas, foi observada toxicidade embriofetal (reabsorções), ossificação reduzida (hioide), e um aumento na incidência da 13^a costela. Num estudo peri-postnatal em ratos, não foram observados

efeitos adversos nas ninhadas. Num estudo separado em que foi administrado 10 mg/kg de entecavir a ratos do sexo feminino em gestação a amamentar, foi demonstrada exposição fetal ao entecavir e secreção do entecavir no leite. Em ratos jovens administrados com entecavir do dia 4 até ao dia 80 pós-natal, foi observada uma resposta reflexo acústico durante o período de recuperação (dias 110 a 114 pós-natal) mas não durante o período de dose a valores de AUC \geq 92 vezes superiores aos dos humanos a uma dose de 0,5 mg ou à dose pediátrica equivalente. Tendo em conta a margem de exposição, esta descoberta é considerada de significância pouco provável.

Não foi observada evidência de genotoxicidade no teste de mutagenicidade mitocondrial de Ames, num teste de mutação de genes em células de mamíferos, e num teste de transformação com células embrionárias de hamster Syrian. Foram também negativos um estudo de micronúcleo e um estudo de reparação de ADN efetuados em ratos. O entecavir foi clastogénico para as células de linfócitos humanos em concentrações substancialmente superiores às atingidas clinicamente.

Estudos de carcinogenicidade de dois anos: em ratinhos do sexo masculino foram observados aumentos nas incidências de tumores no pulmão com exposições \geq 4 e \geq 2 vezes as do ser humano com 0,5 mg e 1 mg, respetivamente. O desenvolvimento de tumores foi precedido de proliferação pneumocítica no pulmão, que não foi observada em ratos, cães ou macacos, indicando que um acontecimento chave no desenvolvimento de tumores do pulmão observado no ratinho provavelmente foi específico da espécie. Incidências aumentadas de outros tumores incluindo gliomas cerebrais no rato do sexo masculino e feminino, carcinomas hepáticos no ratinho do sexo masculino, tumores vasculares benignos no ratinho do sexo feminino e adenomas hepáticos e carcinomas hepáticos em ratos de sexo feminino foram apenas observados com exposições elevadas durante a vida. No entanto, os níveis sem efeito não puderam ser estabelecidos com precisão. Não é conhecida a previsibilidade destes dados para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Carbonato de cálcio

Amido pré-gelificado

Carmelose sódica

Ácido cítrico mono-hidratado

Fumarato sódico de estearilo

Polissacarídeos de soja

Revestimento do comprimido:

Dióxido de titânio (E171)

Hipromelose

Macrogol

Polissorbato 80

Núcleo do comprimido:

Carbonato de cálcio

Amido pré-gelificado

Carmelose sódica

Ácido cítrico mono-hidratado

Fumarato sódico de estearilo

Polissacarídeos de soja

Revestimento do comprimido:

Dióxido de titânio (E171)

Hipromelose

Macrogol

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após abertura do frasco, os comprimidos deverão ser utilizados no prazo de 90 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos em blisters de Alu/Alu.

Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE), com forro interior de celulose, resistente à abertura por crianças, com exsicante de sílica gel contendo 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 27-04-2018 INFARMED

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO