FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entecavir Kern Pharma 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Entecavir Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Entecavir Kern Pharma 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 0,5 mg de entecavir (como monohidrato).

Entecavir Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 1 mg de entecavir (como monohidrato).

Excipientes de efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película de 0,5 mg contiene 92 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de 1 mg contiene 184 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Entecavir Kern Pharma 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido triangular blanco o blanquecino, de 0,826 x 0,856 cm, con "ENT" grabado en una cara y "0.5" en la otra cara.

Entecavir Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimido triangular rosa, de 1,05 x 1,09 cm, con "ENT" grabado en una cara y "1" en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos
Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) (ver sección 5.1) en adultos con:

- enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.
- enfermedad hepática descompensada (ver sección 4.4)

Esta indicación en enfermedad hepática compensada y descompensada, se basa en datos de ensayos clínicos realizados en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, con infección por el VHB, tanto positiva como negativa para el antígeno e (HBeAg). Con respecto a pacientes con hepatitis B refractaria a lamivudina, ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1.

Población pediátrica
Tratamiento de la infección crónica por el VHB en pacientes pediátricos de 2 a menos de18 años de edad, sin tratamiento previo con nucleósidos y que tengan enfermedad hepática compensada con replicación viral activa y niveles de ALT sérica persistentemente elevados, o en los que la histología hepática muestra inflamación de moderada a grave y/o fibrosis. Con respecto a la decisión de iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos, ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1.

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Posología

Enfermedad hepática compensada

Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: la dosis recomendada en adultos es de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos.

Pacientes refractarios a lamivudina (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDr]) (ver secciones 4.4 y 5.1): la dosis recomendada en adultos es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes y más de 2 horas después de una comida) (ver sección 5.2). En presencia de mutaciones LVDr, el uso combinado de entecavir más un segundo agente antiviral (que no tenga resistencia cruzada ni con entecavir ni con lamivudina) debe considerarse como preferente respecto a la monoterapia con entecavir (ver sección 4.4).

Enfermedad hepática descompensada

La dosis recomendada para pacientes adultos con enfermedad hepática descompensada es de 1 mg una vez al día, que debe tomarse con el estómago vacío (más de 2 horas antes y más de 2 horas después de una comida) (ver sección 5.2). Para pacientes con hepatitis B, refractaria a lamivudina, ver secciones 4.4 y 5.1.

Duración del tratamiento
Se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En pacientes adultos HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta 12 meses después de que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia (ver sección 4.4).
- En pacientes adultos HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

Para una adecuada dosificación en la población pediátrica, entecavir 0,5 mg comprimidos recubiertos con película están disponibles y para dosis inferiores a 0,5 mg una solución oral puede estar disponible.

La decisión de tratar pacientes pediátricos se debe basar en una consideración cuidadosa de las necesidades individuales del paciente y en base a las guías actuales de tratamiento pediátrico, incluyendo el valor de la información histológica en la situación basal. Los beneficios de la supresión virológica a largo plazo con el tratamiento continuado se deben sopesar frente al riesgo del tratamiento prolongado, incluyendo la aparición de virus de hepatitis B resistentes.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los niveles séricos de ALT deben estar persistentemente elevados durante al menos 6 meses antes del tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad hepática compensada debida a hepatitis B crónica HBeAg positiva y durante al menos 12 meses en pacientes con enfermedad HBeAg negativa.

Los pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 32,6 kg deben recibir una dosis diaria de un comprimido de 0,5 mg o 10 ml (0,5 mg) de la solución oral, con o sin alimentos. La solución oral se debe usar en pacientes con un peso corporal inferior a 32,6 kg.

Duración del tratamiento en pacientes pediátricos
Se desconoce la duración óptima del tratamiento. De acuerdo a las guías actuales de práctica pediátrica, se puede considerar la interrupción del tratamiento como se describe a continuación:

- En pacientes pediátricos HBeAg positivos, el tratamiento se debe administrar durante al menos 12 meses después de conseguir niveles indetectables de ADN del VHB y seroconversión del HBeAg (pérdida de HBeAg junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas al menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o si hay pérdida de eficacia. Se deben monitorizar regularmente los niveles séricos de ALT y ADN del VHB tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).
- En pacientes pediátricos HBeAg negativos, el tratamiento se debe administrar hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes pediátricos con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar la dosis en función de la edad del paciente. La dosis debe ajustarse dependiendo de la función renal del paciente (ver recomendaciones de dosis en insuficiencia renal y sección 5.2).

Sexo y raza: no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo o la raza.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de la creatinina (ver sección 5.2). Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Se recomienda una reducción de la dosis diaria, utilizando para ello entecavir solución oral, según se detalla en la tabla siguiente. En el caso de que la solución oral no estuviera disponible, se puede, como alternativa, ajustar la dosis aumentando los intervalos de dosificación, como también se indica en la tabla. Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	**Dosis de entecavir***	
	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos	**Resistencia a lamivudina o enfermedad hepática descompensada**
≥ 50	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30-49	0,25 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 48 horas	0,5 mg una vez al día

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10-29	0,15 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 72 horas	0,3 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 48 horas
< 10 Hemodiálisis o DPAC**	0,05 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 5-7 días	0,1 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 72 horas

* para dosis < 0,5 mg, se recomienda entecavir solución oral.
** en los días de hemodiálisis, entecavir debe administrarse después de la hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Entecavir debe tomarse por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal: en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

Exacerbaciones de la hepatitis: las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios en los niveles de ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica puede aumentar en algunos pacientes al descender los niveles séricos del ADN del VHB (ver sección 4.8). En los pacientes tratados con entecavir, la mediana del tiempo hasta la aparición de exacerbaciones durante el tratamiento fue de 4 a 5 semanas. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de la ALT sérica no van por lo general acompañados por un aumento de las concentraciones de la bilirrubina sérica o por descompensación hepática. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras una exacerbación de la hepatitis y, por consiguiente, deben estar bajo estrecha monitorización durante el tratamiento.

También se ha notificado una exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B (ver sección 4.2). Las exacerbaciones post-tratamiento se asocian normalmente con una elevación de los niveles de ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han notificado casos de exacerbaciones graves, incluso mortales.

En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la mediana del tiempo hasta la aparición de exacerbaciones post-tratamiento fue de 23 a 24 semanas, y la mayoría se notificó en pacientes HBeAg negativos (ver sección 4.8). La función hepática debe monitorizarse a intervalos periódicos mediante el seguimiento clínico y con pruebas de laboratorio durante un mínimo de 6 meses después de interrumpir el tratamiento de la hepatitis B. En determinados casos, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificada.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con enfermedad hepática descompensada: se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos hepáticos graves (sin tener en cuenta la causalidad), en pacientes con enfermedad hepática descompensada, en particular en aquellos con enfermedad clase C de acuerdo con la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Además, los pacientes con enfermedad hepática descompensada pueden tener mayor riesgo de acidosis láctica y de acontecimientos adversos específicos renales como el síndrome hepatorrenal. Por tanto, los parámetros clínicos y de laboratorio deben monitorizarse estrechamente en esta población de pacientes (ver también las secciones 4.8 y 5.1).

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis: se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de nucleósidos. Como entecavir es un análogo de nucleósido, no puede descartarse este riesgo. Debe interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Los síntomas digestivos benignos, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y aumento del lactato sérico. Debe actuarse con precaución cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan un seguimiento riguroso.

Para diferenciar el aumento de las transaminasas debido a la respuesta al tratamiento del potencialmente relacionado con la acidosis láctica, los médicos deben asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

Resistencia y precaución específica para pacientes refractarios a lamivudina: las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que codifican sustituciones que confieren resistencia a lamivudina podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas asociadas a la resistencia a entecavir (ETVr). En un porcentaje pequeño de pacientes refractarios a lamivudina, la resistencia a entecavir (ETVr) derivada de sustituciones en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250 estaba ya presente al inicio del tratamiento con entecavir. Los pacientes con VHB resistentes a lamivudina tienen un riesgo mayor de desarrollar una posterior resistencia a entecavir que aquellos pacientes no resistentes a lamivudina. La probabilidad acumulada de desarrollar resistencia genotípica a entecavir después de 1, 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento en estudios realizados en pacientes refractarios a lamivudina fue del 6%, 15%, 36%, 47% y 51% respectivamente. La respuesta virológica debe monitorizarse frecuentemente en la población refractaria a lamivudina y deben realizarse los análisis correspondientes para detectar resistencias. En pacientes con una respuesta virológica subóptima, después de 24 semanas de tratamiento con entecavir, podría considerarse una modificación del tratamiento (ver secciones 4.5 y 5.1). Cuando se comienza el tratamiento en pacientes con antecedentes documentados de VHB resistentes a lamivudina, el uso combinado de entecavir más un segundo agente antiviral (que no tenga resistencia cruzada ni con entecavir ni con lamivudina) debe considerarse como preferente respecto a la monoterapia con entecavir.

La pre-existencia del VHB resistente a lamivudina está asociada con un mayor riesgo de resistencias posteriores a entecavir sin tener en cuenta el grado de enfermedad hepática; en pacientes con enfermedad hepática descompensada, el fallo virológico puede estar asociado con complicaciones clínicas graves de la enfermedad hepática subyacente. Por tanto, en pacientes con enfermedad hepática descompensada y VHB resistente a lamivudina, el uso combinado de entecavir más un segundo agente antiviral (que no tenga

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

resistencia cruzada ni con entecavir ni con lamivudina) debe considerarse como preferente respecto a la monoterapia con entecavir.

Población pediátrica: Se observó una tasa inferior de respuesta virológica (ADN del VHB < 50 UI/ml) en pacientes pediátricos con niveles basales de ADN del VHB $\geq 8{,}0$ $_{\log 10}$ UI/ml (ver sección 5.1). Sólo se debe usar entecavir en estos pacientes si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al niño (p.ej. resistencia). Puesto que algunos pacientes pediátricos pueden necesitar tratamiento de la hepatitis B crónica activa a largo plazo o incluso de por vida, se debe considerar el impacto de entecavir en opciones de tratamiento futuras.

Receptores de trasplante hepático: la función renal debe evaluarse minuciosamente antes y durante el tratamiento con entecavir en los receptores de un trasplante hepático tratados con ciclosporina o tacrolimus (ver sección 5.2).

Coinfección con hepatitis C o D: no existen datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C o D.

Pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/VHB que no estén recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral: entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se ha observado la aparición de VIH resistentes cuando entecavir se utilizó para tratar pacientes con infección por hepatitis B crónica y con infección por VIH que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (ver sección 5.1). Por lo tanto, no debe utilizarse entecavir en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estén recibiendo TARGA. Entecavir no ha sido estudiado como tratamiento para la infección por VIH y no se recomienda para este uso.

Pacientes coinfectados con VIH/VHB que están recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral: entecavir ha sido estudiado en 68 adultos con coinfección por VIH/VHB que estaban recibiendo un régimen TARGA conteniendo lamivudina (ver sección 5.1). No se dispone de datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes HBeAg negativos coinfectados con VIH. Se dispone de información limitada sobre pacientes coinfectados con VIH que tienen bajos recuentos celulares CD4 (< 200 células/mm^3).

Aspectos generales: debe advertirse a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento con entecavir reduzca el riesgo de transmisión del VHB, y que por lo tanto deben seguir tomando las medidas de precaución oportunas.

Lactosa: este medicamento contiene 92 mg de lactosa por cada dosis diaria de 0,5 mg o 184 mg de lactosa por cada dosis diaria de 1 mg.
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Para estas personas se encuentra disponible una solución oral de Entecavir sin lactosa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que entecavir se elimina predominantemente por el riñón (ver sección 5.2), la coadministración con medicamentos que afectan negativamente a la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de cualquiera de estos medicamentos. A excepción de lamivudina, adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato, no se han evaluado los efectos de la coadministración de entecavir con medicamentos que se excretan por vía renal o que afectan a la función

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

renal. Si entecavir se coadministra con este tipo de medicamentos, debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones adversas.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre entecavir y lamivudina, adefovir o tenofovir.

Entecavir no actúa como sustrato, inductor ni inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) (ver sección 5.2). Por consiguiente, es improbable que con entecavir se produzcan interacciones medicamentosas mediadas por CYP450.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil: puesto que se desconocen los riesgos potenciales para el desarrollo del feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo: no hay datos suficientes relativos al uso de entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Entecavir no debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario. No hay datos acerca del efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, debe recurrirse a las medidas apropiadas para impedir la infección del neonato con el VHB.

*Lactancia: s*e desconoce si entecavir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que entecavir se excreta en la leche (para mayor información, ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo en los lactantes. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con entecavir.

Fertilidad: los estudios de toxicología en animales a los que se ha administrado entecavir no han hallado señales de alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de entecavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Mareos, fatiga y somnolencia son reacciones adversas frecuentes que podrían alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad
En ensayos clínicos en pacientes con enfermedad hepática compensada, las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con entecavir, fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). También han sido notificadas exacerbaciones de la hepatitis durante y después de la interrupción del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4 y el apartado c. de esta sección *"Descripción de las reacciones adversas seleccionadas ").*

b. Tabla de reacciones adversas
La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia de la vigilancia post comercialización y en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hepática compensada recibieron tratamiento bajo régimen doble ciego con entecavir (n = 862) o lamivudina (n = 858) durante un período de hasta 107 semanas (ver sección 5.1). En estos estudios, los perfiles de seguridad, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron comparables para entecavir 0,5 mg, al día (679 pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, positivos o negativos para el HBeAg durante una mediana de 53 semanas), entecavir 1 mg al día (183 pacientes refractarios a lamivudina tratados durante una mediana de 69 semanas), y lamivudina.
Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia se define como muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico:	raras: reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos:	frecuentes: insomnio
Trastornos del sistema nervioso:	frecuentes: cefalea, mareos, somnolencia
Trastornos gastrointestinales:	frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
Trastornos hepatobiliares:	frecuentes: aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	poco frecuentes: erupción, alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	frecuentes: fatiga

Se han notificado casos de acidosis láctica, a menudo asociados con descompensación hepática, otras afecciones graves, o exposiciones a medicamentos (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento superior a 48 semanas: el tratamiento continuado con entecavir con una mediana de duración de 96 semanas no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, un 5% de los pacientes presentaron aumentos de la ALT > 3 veces el valor basal, y < 1% de los pacientes presentaron valores de ALT > 2 veces superiores al basal, junto con una bilirrubina total > 2 veces el límite superior del rango normal (LSN) y > 2 veces el valor basal. Se observaron niveles de albúmina < 2,5 g/dl en < 1% de los pacientes, niveles de amilasa > 3 veces el valor basal en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa > 3 veces el valor basal en el 11% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm^3 en < 1% de los pacientes.

En ensayos clínicos con pacientes refractarios a lamivudina, un 4% presentó aumentos de la ALT > 3 veces el valor basal, y en < 1% de los pacientes la ALT fue > 2 veces el valor basal, junto con una bilirrubina total > 2 veces el LSN y > 2 veces el valor basal. Se observaron niveles de amilasa > 3 veces el valor basal, en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa > 3 veces el valor basal en el 18% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm^3 en < 1% de los pacientes.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Exacerbaciones durante el tratamiento: en ensayos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, durante el tratamiento se produjeron aumentos de la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el valor basal en el 2% de los pacientes tratados con entecavir, frente al 4% de los pacientes tratados con lamivudina. En ensayos con pacientes refractarios a lamivudina, durante el tratamiento se produjeron aumentos de la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el valor basal en el 2% de los pacientes tratados con entecavir frente al 11% de los pacientes tratados con lamivudina. Entre los pacientes tratados con entecavir, la mediana del tiempo hasta el comienzo del aumento de la ALT durante el tratamiento fue de 4 - 5 semanas; en general se resolvieron mientras continuaban con el tratamiento y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción de la carga viral $\geq$ 2 $\log_{10}$/ml que precedió o coincidió con el aumento de la ALT. Se recomienda una monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Exacerbaciones después de suspender el tratamiento: se han notificado reagudizaciones de hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento contra el virus de la hepatitis B, incluido el tratamiento con entecavir (ver sección 4.4). En ensayos con pacientes que no han recibido tratamiento previo con nucleósidos, el 6% de los pacientes tratados con entecavir y el 10% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT (> 10 veces el LSN y > 2 veces el valor de referencia [nivel basal mínimo al inicio o la última medición al final del tratamiento]) durante el seguimiento post-tratamiento. En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la mediana del tiempo hasta el comienzo del aumento de la ALT fue de 23 - 24 semanas y el 86% (24/28) de las desviaciones de la ALT se notificaron en pacientes HBeAg negativos. En ensayos en pacientes refractarios a lamivudina, con sólo un número limitado de pacientes sometidos a seguimiento, el 11% de los pacientes tratados con entecavir y ninguno de los tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT durante el seguimiento post-tratamiento.

En los ensayos clínicos el tratamiento con entecavir se interrumpió si los pacientes alcanzaban una respuesta definida *a priori.* Si el tratamiento se interrumpe independientemente de la respuesta a la terapia, la incidencia de elevaciones de la ALT post-tratamiento, podría ser mayor.

d. Población pediátrica

La seguridad de entecavir en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad se basa en dos ensayos clínicos en sujetos con infección crónica por el VHB; un ensayo farmacocinético Fase 2 (ensayo 028) y un ensayo Fase 3 (ensayo 189). Estos ensayos proporcionan experiencia en 195 sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos, HBeAg positivos, tratados con entecavir durante una mediana de tiempo de 99 semanas. Las reacciones adveras observadas en sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con entecavir fueron consistentes con las observadas en los ensayos clínicos de entecavir en adultos (ver *a. Resumen del perfil de seguridad* y sección 5.1) , con la siguiente excepción en pacientes pediátricos:

- reacciones adversas muy frecuentes: neutropenia.

e. Otras poblaciones especiales

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada: el perfil de seguridad de entecavir en pacientes con enfermedad hepática descompensada se evaluó en un ensayo comparativo, randomizado, abierto, en el que los pacientes recibieron tratamiento con entecavir 1mg/día (n=102) o adefovir dipivoxil 10 mg/día (n=89) (ensayo 048). Con relación a las reacciones adversas incluidas en la sección b. *Tabla de reacciones adversas,* se observó una reacción adversa adicional [descenso en el bicarbonato en sangre (2%)] en pacientes tratados con entecavir a lo largo de 48 semanas. La tasa acumulada de muerte durante el ensayo fue del 23% (23/102), y la causa de muerte generalmente se relacionó con el hígado, como era de esperar en esta población. La tasa acumulada de carcinoma

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hepatocelular (CHC) durante el ensayo fue del 12% (12/102). Los acontecimientos adversos graves estuvieron generalmente relacionados con el hígado, con una frecuencia acumulada durante el ensayo del 69%. Los pacientes con una puntuación CTP basal alta, tuvieron un mayor riesgo de desarrollar acontecimientos adversos graves (ver sección 4.4).

Anormalidades en pruebas de laboratorio: entre los pacientes con enfermedad hepática descompensada y tratados con entecavir a lo largo de 48 semanas, ninguno tuvo elevaciones en la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el nivel basal, y un 1% de los pacientes tuvieron elevaciones > 2 veces el nivel basal junto con una bilirrubina total >2 veces el LSN y >2 veces el nivel basal. Se encontraron niveles de albúmina < 2,5 g/dl en un 30% de los pacientes, niveles de lipasa >3 veces el nivel basal en un 10% de los pacientes y plaquetas < 50.000/mm^3 en un 20%.

Experiencia en pacientes coinfectados con VIH: el perfil de seguridad de entecavir en un número limitado de pacientes coinfectados con VIH/VHB tratados con regímenes de TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) que incluían lamivudina fue similar al perfil de seguridad de entecavir en pacientes con monoinfección por VHB (ver sección 4.4).

Sexo/edad: no hubo diferencias aparentes en el perfil de seguridad de entecavir con respecto al sexo (~ 25% de mujeres en los ensayos clínicos) o la edad (~ 5% de pacientes > 65 años).
Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La experiencia en pacientes con sobredosis de entecavir notificada es limitada. Los voluntarios sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante períodos de hasta 14 días y dosis únicas de hasta 40 mg, no experimentaron reacciones adversas inesperadas. En caso de producirse una sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hubiera indicios de toxicidad y fuera necesario recurrir a una terapia de soporte estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, Código ATC: J05AF10

Mecanismo de acción

Entecavir, un nucleósido análogo de guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila eficazmente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado *(priming)* de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB. La K_i de entecavir-TP para la ADN-polimerasa del VHB es de 0,0012 µM. Entecavir-TP es un inhibidor débil de las ADN-polimerasas α, β y δ celulares con valores de la K_i entre 18 y 40 µM. Además, una exposición elevada a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa γ ni sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 (K_i > 160 µM).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Actividad antiviral

Entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, concentración efectiva 50 (CE_{50})) a una concentración de 0,004 µM en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo silvestre. La mediana de la CE_{50} para entecavir en el caso de los mutantes VHB resistentes a lamivudina LVDr (rtL180M y rtM204V) fue 0,026 µM (rango 0,010 - 0,059 µM). Las sustituciones en los virus recombinantes que confieren resistencia a adefovir, rtN236T o rtA181V, siguen siendo sensibles a entecavir.

El análisis de la actividad inhibitoria de entecavir frente a un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH- 1 utilizando varios tipos de células y condiciones experimentales dio como resultado valores de CE_{50} en un rango desde 0,026 a > 10 µM; los valores más bajos de CE_{50} se observaron al emplear títulos virales menores en el estudio. En cultivos celulares, concentraciones micromolares de entecavir seleccionaron una sustitución M184I, confirmando la presión inhibitoria a altas concentraciones de entecavir. Las variantes de VIH que contenían la sustitución M184V mostraron una pérdida de sensibilidad a entecavir (ver sección 4.4).

En los estudios de combinación VHB en cultivos celulares, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina no antagonizaron la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio rango de concentraciones. En ensayos de actividad antiviral frente al VIH, entecavir a concentraciones micromolares no antagonizó la actividad anti-HIV en cultivos celulares de estos seis inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIANs) o de emtricitabina.

Resistencia en cultivos celulares

Respecto a la cepa silvestre del VHB, los virus resistentes a lamivudina (LVDr) con las sustituciones rtM204V y rtL180M en la transcriptasa inversa, presentan un descenso de 8 veces en la sensibilidad a entecavir. La incorporación de cambios adicionales ETVr en los aminoácidos rtT184, rtS202 o rtM250 disminuye la susceptibilidad a entecavir en cultivos celulares. Las sustituciones observadas en los aislados clínicos (rtT184A, C, F, G, I, L, M o S; rtS202 C, G o I; y/o rtM250I, L o V) disminuyen la sensibilidad a entecavir de 16 a 741 veces con respecto al virus silvestre. Las cepas resistentes a lamivudina que contienen rtL180M más rtM204V en combinación con la sustitución de aminoácidos rtA181C, supusieron reducciones de 16 a 122 veces en la sensibilidad fenotípica de entecavir. Las sustituciones ETVr en los residuos rtT184, rtS202 y rtM250, tienen sólo un efecto modesto sobre la sensibilidad a entecavir y no se han observado en ausencia de sustituciones LVDr en más de 1.000 muestras de pacientes secuenciadas. La resistencia se debe a la reducción de la unión del inhibidor a la transcriptasa inversa del VHB mutada, y el VHB resistente presenta una menor tasa de replicación en cultivos celulares.

Experiencia clínica

La demostración del beneficio clínico se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica después de 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos frente a comparador activo en 1.633 adultos con hepatitis B crónica, evidencia de replicación vírica y enfermedad hepática compensada. La seguridad y eficacia de entecavir también se evaluaron en un ensayo clínico activo-controlado de 191 pacientes infectados por VHB con enfermedad hepática descompensada y en un ensayo clínico de 68 pacientes coinfectados con VHB y VIH.

En ensayos en pacientes con enfermedad hepática compensada, la mejoría histológica se definió como un descenso de $\geq$ 2 puntos en la escala necroinflamatoria de Knodell respecto al inicio del tratamiento, sin

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

empeoramiento en la escala de fibrosis de Knodell. La respuesta en los pacientes con índice de fibrosis de Knodell igual a 4 (cirrosis) al inicio fue comparable a la respuesta global en todas las medidas de resultados de eficacia (todos los pacientes tenían enfermedad hepática compensada). Una puntuación basal alta (> 10) en la escala necroinflamatoria de Knodell, se asoció con una mejora histológica más pronunciada en pacientes no tratados previamente con nucleósidos. Los niveles basales de ALT ≥ 2 veces el LSN y de ADN del VHB ≤ 9,0 $\log_{10}$ copias/ml se asociaron con una tasa de respuesta virológica mayor (semana 48, ADN del VHB < 400 copias/ml) en pacientes no tratados previamente con nucleósidos y HBeAg positivo. Independientemente de las características basales, la mayoría de los pacientes mostraron respuestas virológica e histológica al tratamiento.

Experiencia en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos y con enfermedad hepática compensada

En la tabla se presentan los resultados a las 48 semanas de dos ensayos aleatorizados, doble ciego en los que entecavir (ETV) se compara con lamivudina (LVD) en pacientes positivos para HBeAg (ensayo 022) y negativos para HBeAg (ensayo 027).

	Sin tratamiento previo con nucleósidos			
	Positivos para HBeAg (ensayo 022)		Negativos para HBeAg (ensayo 027)	
	ETV 0,5 mg una vez al día	LVD 100 mg una vez al día	ETV 0,5 mg una vez al día	LVD 100 mg una vez al día
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Mejora histológica[b]	72%*	62%	70%*	61%
Mejora del índice de fibrosis de Ishak	39%	35%	36%	38%
Empeoramiento del índice de fibrosis de Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Reducción de la carga viral ($\log_{10}$ copias/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
Normalización de la ALT (≤ 1 vez el LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Seroconversión HBeAg	21%	18%		

*valor de p frente a lamivudina < 0,05

[a] pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

[b] una variable de eficacia primaria

[c] Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

Experiencia en pacientes refractarios a lamivudina con enfermedad hepática compensada

En un ensayo aleatorizado, doble ciego en pacientes positivos para HBeAg y refractarios a lamivudina (ensayo 026), en el cual el 85% de los pacientes presentaba mutaciones LVDr al inicio, los pacientes tratados con lamivudina al entrar en el ensayo se cambiaron a entecavir 1 mg una vez al día, sin periodos de lavado ni solapamiento (n = 141) o continuaron con lamivudina 100 mg una vez al día (n = 145). En la tabla se presentan los resultados a las 48 semanas.

	Refractarios a lamivudina
	Positivos para HBeAg (ensayo 026)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	ETV 1 mg una vez al día	LVD 100 mg una vez al día
n	124[a]	116[a]
Mejora histológica[b]	55%*	28%
Mejora del índice de fibrosis de Ishak	34%*	16%
Empeoramiento del índice de fibrosis de Ishak	11%	26%
n	141	145
Reducción de la carga viral (log_{10} copias/ml)[c]	-5,11*	-0,48
ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR)[c]	19%*	1%
Normalización de la ALT (≤ 1 vez el LSN)	61%*	15%
Seroconversión HBeAg	8%	3%

* valor de p frente a lamivudina < 0,05

a pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

b una variable de eficacia primaria

c Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

Resultados posteriores a las 48 semanas de tratamiento

El tratamiento se interrumpió cuando se cumplían los criterios de respuesta pre-establecidos, bien a la semana 48 o bien durante el segundo año de tratamiento. Los criterios de respuesta fueron supresión virológica del VHB (ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb) y pérdida del HBeAg (en pacientes HBeAg positivos) o ALT < 1,25 veces el LSN (en pacientes HBeAg negativos). Los pacientes que respondían se siguieron durante 24 semanas más sin tratamiento. Los pacientes que cumplían los criterios de respuesta virológica pero no serológica o bioquímica, continuaron el tratamiento bajo régimen ciego. A los pacientes que no presentaron una respuesta virológica se les ofreció un tratamiento alternativo.

Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos:

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 022): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 354) consiguió tasas de respuesta acumulada del 80% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 87% para la normalización de la ALT, 31% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (5% para la pérdida del HBsAg). En pacientes tratados con lamivudina (n = 355), la tasa de respuesta acumulada fue del 39% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 79% para la normalización de la ALT, 26% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (3% para la pérdida del HBsAg).

Al finalizar el tratamiento, entre los pacientes que continuaron con el tratamiento superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 81% de los 243 pacientes tratados con entecavir y el 39% de los 164 pacientes tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, mientras que la ALT se normalizó (≤ 1 vez el LSN) en el 79% de los pacientes tratados con entecavir frente al 68% de los tratados con lamivudina.

Pacientes HBeAg negativos (ensayo 027): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 325) consiguió tasas de respuesta acumulada del 94% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 89% para la normalización de la ALT frente al 77% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y un 84% para la normalización de la ALT en pacientes tratados con lamivudina (n = 313).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

De los 26 pacientes tratados con entecavir y los 28 tratados con lamivudina superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 96% de los tratados con entecavir y el 64% de los tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR al final del tratamiento. La ALT se normalizó (≤ 1 vez el LSN) al final del tratamiento en el 27% de los pacientes tratados con entecavir frente al 21% de los tratados con lamivudina.

Para aquellos pacientes que cumplieron los criterios de respuesta definidos en el protocolo, la respuesta se mantuvo en el ensayo 022 a lo largo del período de seguimiento post-tratamiento de 24 semanas en el 75% (83/111) de los pacientes que respondieron a entecavir frente al 73% (68/93) de los que respondieron a lamivudina, mientras que en el ensayo 027 se mantuvo en el 46% (131/286) de los pacientes que respondieron a entecavir frente al 31% (79/253) de los pacientes que respondieron a lamivudina. A las 48 semanas de seguimiento post-tratamiento, un número considerable de pacientes HBeAg negativos perdieron la respuesta.

Resultados de biopsia hepática: 57 pacientes naïve (sin tratamiento previo con nucleósidos), procedentes de los estudios pivotales 022 (HBeAg positivo) y 027 (HBeAg negativo) fueron incluidos posteriormente en un estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar los resultados histológicos hepáticos a largo plazo. La dosis diaria administrada de entecavir fue de 0,5 mg en los estudios pivotales (exposición media de 85 semanas) y de 1 mg en el estudio de seguimiento (exposición media de 177 semanas); asimismo, 51 pacientes en el estudio de seguimiento, inicialmente también recibieron lamivudina de forma simultánea (mediana de duración de 29 semanas). De estos pacientes, 55 de 57 (96%) presentaron mejoría histológica según los criterios previamente establecidos (ver arriba), y en 50 de 57 (88%) se observó un descenso ≥ 1 punto en el índice de fibrosis de Ishak. De los pacientes con un índice de fibrosis de Ishak basal ≥ 2, 25 de 43 (58%) tuvieron un descenso ≥ 2 puntos. Todos los pacientes (10/10) que presentaban fibrosis avanzada o cirrosis basal (índice de fibrosis de Ishak de 4, 5 ó 6) tuvieron un descenso ≥ 1 punto (mediana del descenso respecto a los valores basales de 1,5 puntos). En el momento de la biopsia a largo plazo, todos los pacientes tenían ADN del VHB < 300 copias/ml y 49 de 57 (86%) tuvieron concentraciones sanguíneas de ALT≤ 1 vez el LSN. Todos los pacientes (57) continuaron siendo positivos para el HBsAg.

Pacientes refractarios a lamivudina:
Pacientes HBeAg positivos (ensayo 026): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 141) consiguió tasas de respuesta acumulada del 30% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 85% para la normalización de la ALT y 17% para la seroconversión del HBeAg. De los 77 pacientes que continuaron el tratamiento con entecavir superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 40% presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y la ALT se normalizó (≤ 1 vez LSN) en el 81% de los pacientes al final del tratamiento.

Edad/Sexo:
No hubo diferencias aparentes en la eficacia para entecavir en función del sexo (~ 25% de mujeres en los ensayos clínicos) o de la edad (~5% de los pacientes > 65 años).

Ensayo de seguimiento a largo plazo

El ensayo 080 fue un estudio aleatorizado, observacional, abierto, de Fase 4 para evaluar los riesgos a largo plazo del tratamiento con entecavir (ETV, n = 6.216) u otro tratamiento de referencia con un nucleósido (ácido) del VHB (no ETV) (n = 6.162) hasta 10 años en sujetos con infección crónica por VHB (HCB). Los principales resultados clínicos que se evaluaron en el estudio fueron neoplasias malignas de manera global (evento compuesto de neoplasias malignas tipo CHC y no CHC), progresión relacionada con el hígado de la infección por VHB, neoplasias malignas no CHC, CHC y muertes, incluidas las muertes relacionadas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con el hígado. En este estudio, ETV no se asoció con un mayor riesgo de neoplasias malignas en comparación con el uso de no ETV, según lo evaluado por la variable compuesta de neoplasias malignas de manera global (ETV n=331, no ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1.1]), o la variable individual de neoplasia maligna no CHC (ETV n=95, no ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). Los eventos notificados para la progresión de la infección por VHB relacionada con el hígado y el CHC fueron comparables en ambos grupos con ETV y sin ETV. La neoplasia maligna notificada con mayor frecuencia en ambos grupos con ETV y sin ETV fue CHC seguida de neoplasias gastrointestinales.*Poblaciones especiales*

Pacientes con enfermedad hepática descompensada: en el ensayo 048, 191 pacientes con infección por VHB crónica con HBeAg positivo o negativo y evidencia de descompensación hepática, definida como puntuación CTP de 7 o mayor, recibieron entecavir 1 mg una vez al día o adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día. Los pacientes incluidos fueron tanto sin tratamiento previo para el VHB como pretratados (excluyendo el pretratamiento con entecavir, adefovir dipivoxil, o tenofovir disoproxil fumarato). A nivel basal, los pacientes tuvieron una puntuación CTP media de 8,59 y un 26% de los pacientes fueron Clase C según la clasificación CTP. El nivel basal medio según la puntuación del Modelo para el Estadio Final de la Enfermedad Hepática (MELD) fue 16,23. La media del ADN VHB sérico por PCR fue 7,83 $\log_{10}$ copias/ml y la media de la ALT sérica fue 100 U/l; un 54% de los pacientes fue HBeAg positivo, y un 35% de los pacientes tuvieron sustituciones LVDr a nivel basal. Entecavir fue superior a adefovir dipivoxil en la variable principal de eficacia del cambio medio desde el nivel basal en el ADN del VHB del suero por PCR a la semana 24. Los resultados para las variables seleccionadas del ensayo a las semanas 24 y 48 se muestran en la tabla.

	Semana 24		Semana 48	
	ETV 1 mg una vez al día	Adefovir Dipivoxilo 10 mg una vez al día	ETV 1 mg una vez al día	Adefovir Dipivoxilo 10 mg una vez al día
n	100	91	100	91
ADN VHB[a]				
Proporción indetectable (<300 copias/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Cambio medio desde el nivel basal ($\log_{10}$ copias/ml)[c]	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Puntuación CTP estable o mejorada[b, d]	66%	71%	61%	67%
Puntuación MELD Cambio medio desde el basal[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Pérdida HBsAg[b]	1%	0	5%	0
Normalización de[f]:				
ALT (≤ 1 X LSN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albúmina (≥1 X LIN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤ 1 X LSN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Tiempo de Protrombina (≤ 1 X LSN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[a] Ensayo Roche COBAS Amplicor PCR (Límite Inferior de Cuantificación = 300 copias/ml).

[b]NC=F (no completados=fallo), significa interrupciones de tratamiento antes de la semana de análisis, incluyendo razones como muerte, falta de eficacia, acontecimiento adverso, no cumplimiento/pérdida de seguimiento, que se cuentan como fallos (p. ej., ADN del VHB ≥ 300 copias/ml)

[c]NC=M (no completados=perdidos)

[d]Definido como disminución o no cambio desde el nivel basal en la puntuación CTP.

[e] Media del nivel basal en la puntuación MELD fue de 17,1 para ETV y 15,3 para adefovir dipivoxil.

[f] Denominador son los pacientes con valores anormales en el nivel basal.

*p<0,05

LSN=límite superior del rango normal, LIN=límite inferior del rango normal.

El tiempo para que aparezca CHC o muerte (cualquiera que ocurra primero) fue comparable en los dos grupos de tratamiento; las tasas acumuladas de muerte durante el ensayo fueron 23% (23/102) y 33% (29/89) para pacientes tratados con entecavir y adefovir dipivoxil, respectivamente, y las tasas acumuladas de CHC durante el ensayo fueron 12% (12/102) y 20% (18/89) para entecavir y adefovir dipivoxilo, respectivamente.
Para pacientes con sustituciones LVDr a nivel basal, el porcentaje de pacientes con ADN VHB < 300 copias/ml fue 44% para entecavir y 20% para adefovir en la semana 24 y 50% para entecavir y 17% para adefovir en la semana 48.

Pacientes con coinfección VIH/VHB que reciben simultáneamente TARGA: el ensayo 038 incluyó a 67 pacientes HBeAg positivos y a 1 HBeAg negativo coinfectados con VIH. Los pacientes tenían controlado de forma estable el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) pero presentaban viremia recurrente del VHB mientras seguían un régimen TARGA que incluía lamivudina. Los regímenes TARGA no incluyeron emtricitabina ni tenofovir disoproxil fumarato. Al inicio del ensayo, los pacientes tratados con entecavir habían estado bajo tratamiento previo con lamivudina durante una mediana de 4,8 años y presentaban una mediana del recuento de CD4 de 494 células/mm^3 (solo 5 pacientes tenían un recuento de CD4 < 200 células/mm^3). Los pacientes continuaron con su régimen de lamivudina y fueron asignados a los grupos de tratamiento con entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de un periodo adicional de 24 semanas durante el cual todos fueron tratados con entecavir. A las 24 semanas, la reducción de la carga viral de VHB fue significativamente mayor con entecavir (-3,65 frente a un incremento de 0,11 $\log_{10}$ copias/ml). En los pacientes inicialmente asignados al grupo de tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue -4,20 $\log_{10}$ copias/ml y la normalización de la ALT se produjo en un 37% de los pacientes con niveles basales alterados y ninguno de los pacientes presentó seroconversión del HBeAg.

Pacientes coinfectados con VIH/VHB que no recibían simultáneamente TAR: entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se han notificado reducciones en el ARN del VIH en pacientes coinfectados con VIH/VHB que estaban recibiendo entecavir en monoterapia sin TAR. En algunos casos, se ha observado la selección de la variante M184V de VIH, lo cual tiene consecuencias para la elección de los futuros regímenes TAR del paciente. Por lo tanto, entecavir no debe utilizarse en estos casos debido al posible desarrollo de resistencias del VIH (ver sección 4.4).

Receptores de trasplante hepático: la seguridad y eficacia de entecavir 1 mg diario se evaluó en un ensayo con brazo único en 65 pacientes que recibieron trasplante de hígado por complicaciones de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B, VHB, que tenían ADN del VHB < 172 UI/ml (aproximadamente 1000 copias/ml) en el momento del trasplante. La población del estudio fue un 82% varones, un 39% caucásicos y un 37% asiáticos, con una media de edad de 49 años; un 89% de los pacientes tenían

MEDICAMENTO AJUSTADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

enfermedad HBeAg negativa en el momento del trasplante. De los 61 pacientes que fueron evaluados para ver la eficacia (recibieron entecavir durante 1 mes como mínimo), 60 recibieron también inmunoglobulina de hepatitis B (HBIg) como parte del régimen profilactico post trasplante. De estos 60 pacientes, 49 recibieron más de seis meses de tratamiento con HBIg. En la semana 72 posterior al trasplante, ninguno de los 55 casos observados tuvo recurrencia virológica de VHB [definida como ADN del VHB ≥ 50 UI/ml (aproximadamente 300 copias por ml)] y no se notificó recurrencia virológica en el momento de censura para los 6 pacientes restantes. Todos los 61 pacientes tuvieron pérdida de HBsAg post trasplante, y 2 de estos empezaron a ser HBsAg positivos más tarde a pesar de mantenerse indetectable el ADN del VHB (< 6 UI/ml). La frecuencia y naturaleza de los efectos adversos en este ensayo fueron consistentes con aquellos esperados en pacientes que habían recibido un trasplante de hígado y con el perfil de seguridad conocido de entecavir.

Población pediátrica: el ensayo 189 para evaluar la eficacia y seguridad de entecavir en 180 niños y adolescentes de 2 a menos de 18 años de edad sin tratamiento previo con nucleósidos, con infección por hepatitis B crónica HBeAg-positiva, enfermedad hepática compensada y niveles elevados de ALT. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tratamiento ciego con entecavir de 0,015 mg/kg a 0,5 mg/día (N = 120) o placebo (N = 60). La aleatorización se estratificó por grupos de edad (2 a 6 años; > 6 a 12 años; y > 12 a < 18 años). Las características demográficas y de la enfermedad por el VHB al inicio eran comparables entre los dos brazos de tratamiento y entre los grupos de edad. Al comienzo del estudio, el valor medio de ADN del VHB era 8,1 $\log_{10}$ UI/ml y el valor medio de la ALT era 103 U/l entre la población del estudio. Los resultados de las principales variables de eficacia en la Semana 48 y Semana 96 se presentan en la siguiente tabla.

	Entecavir		**Placebo***
	Semana 48	Semana 96	Semana 48
n	120	120	60
ADN VHB < 50 UI/ml y seroconversión HBeAg[a]	24,2%	35,8%	3,3%
ADN VHB < 50 UI/ml[a]	49,2%	64,2%	3,3%
Seroconversión HBeAg[a]	24,2%	36,7%	10,0%
Normalización de la ALT[a]	67,5%	81,7%	23,3%
ADN VHB < 50 UI/ml[a]			
ADN VHB basal < 8 $\log_{10}$ UI/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
ADN VHB basal ≥ 8 $\log_{10}$ UI/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a] NC=F (no completados=fallo)

* Los pacientes aleatorizados a placebo que no tuvieron seroconversión HBe a la Semana 48 se cambiaron a entecavir durante el segundo año del estudio; por lo tanto, sólo se dispone de datos comparativos aleatorizados hasta la Semana 48.

La evaluación de la resistencia pediátrica se basa en datos de pacientes pediátricos sin tratamiento previo con nucleósidos con infección crónica por el VHB HBeAg positiva de dos ensayos clínicos en marcha (028 y 189). Los dos ensayos aportan datos de resistencia en 183 pacientes tratados y monitorizados en el Año 1 y 180 pacientes tratados y monitorizados en el Año 2. Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes con muestras disponibles que tuvieron fallo virológico hasta la Semana 96 o ADN del VHB ≥ 50 UI/ml en la Semana 48 o Semana 96. Durante el Año 2, se detectó resistencia genotípica a ETV en 2 pacientes (probabilidad acumulada de resistencia de 1,1% hasta el Año 2).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resistencia clínica en adultos: en los ensayos clínicos se monitorizó la resistencia de aquellos pacientes tratados inicialmente con dosis de entecavir de 0,5 mg (sin tratamiento previo con nucleósidos) ó 1,0 mg (refractarios a lamivudina) para los que se había realizado durante el tratamiento una determinación por PCR del ADN del VHB, en la semana 24 o posterior.
En la semana 240 en ensayos en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos se identificaron evidencias genotípicas de sustituciones ETVr en rtT184, rtS202, o rtM250, en 3 pacientes tratados con entecavir, 2 de los cuales experimentaron fallo virológico (ver tabla). Estas sustituciones sólo se observaron en presencia de sustituciones LVDr (rtM204 y rtL180M).

Resistencia Genotípica Emergente a Entecavir (ETVr) en 5 años en ensayos en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos					
	Año 1	Año 2	Año 3[a]	Año 4[a]	Año 5[a]
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia[b]	663	278	149	121	108
Pacientes en año específico con:					
- ETVr[c] Genotípica Emergente	1	1	1	0	0
- Fallo virológico[d] debido a la ETVr[c] genotípica	1	0	1	0	0
Probabilidad acumulada de:					
- ETVr[c] Genotípica Emergente	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- Fallo virológico[d] debido a la ETVr[c] genotípica	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Los resultados se refieren al uso de una dosis de 1 mg de entecavir en 147 de 149 pacientes en el año 3 y todos los pacientes en los años 4 y 5 y un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento a largo plazo con entecavir) durante una mediana de 20 semanas para 130 de 149 pacientes en el año 3 y de una semana para 1 de 121 pacientes en el año 4 en un estudio de extensión.

[b] Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, a la semana 24 o hasta la 58 (año 1), desde la semana 58 hasta la 102 (año 2), desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) o desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

[c] Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

[d] Incremento $\geq 1_{\log 10}$ por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

Se observaron sustituciones ETVr (además de sustituciones LVDr rtM204V/I ± rtL180M) a nivel basal en aislados procedentes de 10/187 (5%) pacientes refractarios a lamivudina tratados con entecavir y en los que se había monitorizado la resistencia, indicando que el tratamiento previo con lamivudina puede seleccionar dichas sustituciones de resistencia y que pueden existir con baja frecuencia antes del tratamiento con entecavir. Hasta la semana 240, 3 de los 10 pacientes experimentaron fallo virológico (aumento ~ $1_{\log 10}$ por encima del punto más bajo). La resistencia a entecavir emergente en los ensayos hasta la semana 240 en pacientes refractarios a lamivudina, se resume en la siguiente tabla.

Resistencia Genotípica a Entecavir en 5 años, ensayos en refractarios a Lamivudina					
	Año 1	Año 2	Año 3[a]	Año 4[a]	Año 5[a]
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia[b]	187	146	80	52	33
Pacientes en año específico con:					
- ETVr[c] Genotípica Emergente	11	12	16	6	2

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Fallo virológico[d] debido a la ETVr[c] genotípica	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Probabilidad acumulada de:					
- ETVr[c] Genotípica Emergente	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- Fallo virológico[d] debido a la ETVr[c] genotípica	1,1%[e]	10,7%[e]	27%[e]	41,3%[e]	43,6%[e]

[a] Los resultados reflejan el uso de un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento con entecavir a largo plazo) durante una mediana de 13 semanas para 48 de 80 pacientes en el año 3, una mediana de 38 semanas para 10 de 52 pacientes en el año 4 y de 16 semanas para 1 de 33 pacientes en el año 5 en un estudio de extensión.

[b] Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, a la semana 24 o hasta la 58 (año 1), desde la semana 58 hasta la 102 (año 2), desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) o desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

[c] Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

[d] Incremento ≥1 $_{log10}$ por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

[e] ETVr en cualquier año, fallo virológico en un año específico

Entre los pacientes refractarios a lamivudina con nivel basal ADN VHB < 10^7 log_{10} copias/ml, un 64% (9/14) alcanzó ADN VHB < 300 copias/ml en la semana 48. Estos 14 pacientes tuvieron una tasa menor de resistencia genotípica a entecavir (probabilidad acumulada del 18,8% en 5 años de seguimiento) que la población general del estudio (ver tabla). Además, los pacientes refractarios a lamivudina que alcanzaron ADN VHB < 10^4 log_{10} copias/ml, por PCR en la semana 24 tuvieron una tasa de resistencia menor que aquellos que no la alcanzaron (probabilidad acumulada en 5 años de 17,6%[n= 50] frente a un 60,5%[n= 135], respectivamente).

Análisis Integrado de Ensayos Clínicos de Fase 2 y 3: en un análisis integrado de datos de resistencia a entecavir de 17 ensayos clínicos de fase 2 y 3 posterior a la aprobación, se detectó una sustitución emergente asociada a resistencia a entecavir, rtA181C, en 5 de 1461 sujetos durante el tratamiento con entecavir. Esta sustitución se detectó solo en presencia de sustituciones rtL180M más rtM204V asociadas a la resistencia a lamivudina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción: entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de $C_{máx}$ y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble. Los valores de $C_{máx}$ y $C_{mín}$ en el estado estacionario para la dosis de 0,5 mg son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente y para la dosis de 1 mg se alcanzan 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por consiguiente, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

La administración de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasas) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasas) dio lugar a un retraso mínimo en la absorción (1 - 1,5 horas con alimentos frente a 0,75 horas en ayunas), un descenso en la $C_{máx}$ de 44 - 46% y un descenso en el AUC del 18 - 20%. La disminución de $C_{máx\ x}$ y AUC cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes refractarios a lamivudina (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

MEDICAMENTO ANULADO

Distribución: el volumen de distribución estimado para entecavir excede del agua corporal total. La unión a proteínas séricas humanas *in vitro* es ~ 13%.

Biotransformación: entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C^{14}, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucuronidados y sulfatados.

Eliminación: entecavir se elimina predominantemente por el riñón con una recuperación del fármaco inalterado en orina que en estado de equilibrio alcanza aproximadamente el 75% de la dosis. El aclaramiento renal es independiente de la dosis y oscila entre 360 - 471 ml/min, lo que sugiere que entecavir sufre filtración glomerular y secreción tubular neta. Después de alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas de entecavir descendieron de manera biexponencial con una semivida de eliminación terminal de ~ 128 - 149 horas. El índice de acumulación de fármaco observado es ~ 2 veces con administración única diaria, lo que sugiere una semivida de acumulación efectiva de alrededor de 24 horas.

Insuficiencia hepática: los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los de los pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina. Un periodo de hemodiálisis de 4 horas eliminó ~ 13% de la dosis, mientras que con la Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (DPAC) se eliminó un 0,3%. En la tabla siguiente se muestra la farmacocinética de entecavir tras una dosis única de 1 mg en pacientes (sin hepatitis B crónica):

Aclaramiento de creatinina al inicio (ml/min)						
	No afectado > 80	**Leve** > 50; ≤ 80	**Moderado** 30-50	**Grave** 20- < 30	**Grave Tratado con hemodiálisis**	**Grave Tratado Con DPAC**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(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)

Post-trasplante hepático: la exposición a entecavir en los receptores de un trasplante hepático infectados por VHB que reciben una dosis estable de ciclosporina A o tacrolimus (n = 9) fue ~ 2 veces la exposición en voluntarios sanos con función renal normal. La función renal alterada contribuyó al aumento de la exposición a entecavir en estos pacientes (ver sección 4.4).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sexo: el AUC fue un 14% mayor en mujeres que en hombres debido a las diferencias en la función renal y el peso. Después de ajustar las diferencias en el aclaramiento de creatinina y el peso corporal, no hubo diferencias entre ambos sexos.

Pacientes de edad avanzada: se evaluó el efecto de la edad en la farmacocinética del entecavir comparando sujetos de edad avanzada en el rango de edad de 65 - 83 años (edad media en mujeres 69 años, y de 74 en varones) y sujetos jóvenes en el rango de edad de 20 - 40 años (edad media en mujeres 29 años y de 25 en varones). El AUC fue un 29% mayor en pacientes de edad avanzada que en sujetos jóvenes, principalmente debido a las diferencias en la función renal y el peso. Después de ajustar las diferencias en el aclaramiento de creatinina y peso corporal, el AUC de los pacientes de edad avanzada fue 12,5% mayor que en los jóvenes. El análisis farmacocinético poblacional, en los pacientes en el rango de edad de 16 a 75 años, no identificó la edad como un parámetro farmacocinético que influya significativamente en la farmacocinética del entecavir.

Raza: el análisis farmacocinético poblacional no identificó la raza como un parámetro que influya significativamente en la farmacocinética de entecavir. Sin embargo, estas conclusiones sólo pueden aplicarse a los grupos caucásicos y asiáticos, ya que no se estudiaron suficientes sujetos de otras razas.
Población pediátrica: se evaluó la farmacocinética de entecavir en el estado estacionario (estudio 028) en 24 pacientes pediátricos sin tratamiento previo con nucleósidos, HBeAg positivos, de 2 a menos de 18 años de edad con enfermedad hepática compensada. La exposición a entecavir en los pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos que recibieron dosis diarias únicas de entecavir de 0,015 mg/kg hasta una dosis máxima de 0,5 mg fue similar a la exposición alcanzada en adultos que recibieron una dosis diaria única de 0,5 mg. La C_{max}, AUC(0-24) y C_{min} para estos pacientes fue 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml y 0,28 ng/ml, respectivamente..

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología de dosis repetidas en perros, se observó inflamación perivascular reversible en el sistema nervioso central, para la cual se estableció que las dosis sin efecto correspondían a exposiciones 19 y 10 veces mayores que las alcanzadas en humanos (con 0,5 y 1 mg respectivamente). Esta forma de toxicidad no se observó en estudios de dosis repetidas en otras especies, incluidos los monos, a los que se administró entecavir diariamente durante 1 año con exposiciones ≥ 100 veces las alcanzadas en humanos.

En estudios de toxicología en la reproducción en los cuales se administró entecavir a animales durante períodos de hasta 4 semanas, no hubo indicios de alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra con altas exposiciones. Se observaron cambios testiculares (degeneración de los túbulos seminíferos) en los estudios de toxicología de dosis repetidas en roedores y perros con exposiciones ≥ 26 veces las alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares evidentes en un estudio a 1 año en monos.

En ratas y conejos gestantes a las que se administraba entecavir, no se observó embriotoxicidad ni efectos sobre las madres con exposiciones ≥ 21 veces las alcanzadas en humanos. En ratas sometidas a exposiciones elevadas, se observó toxicidad maternal, toxicidad embriofetal (resorciones), reducción del peso fetal, malformaciones vertebrales y de la cola, osificación reducida (vértebras, esternón y falanges) y aparición de vértebras lumbares y costillas adicionales. En conejos sometidos a exposiciones elevadas, se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioides) y un aumento de la incidencia de la 13ª costilla. En un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, no se observaron efectos adversos para la progenie. En un estudio independiente en el cual se administró entecavir a ratas preñadas lactantes a dosis de 10 mg/kg, se demostró la exposición fetal a entecavir y la excreción de entecavir a la leche. En crías de rata a las que se les administró entecavir del día 4 al 80 post-natal, se observó una respuesta de

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sobresalto acústico moderadamente reducida durante el periodo de recuperación (día 110 a 114 post-natal) pero no durante el periodo de dosificación a valores de AUC ≥ 92 veces la dosis de 0,5 mg en humanos o la dosis pediátrica equivalente. Dado el margen de exposición, este hallazgo se considera de improbable significado clínico.

No se observaron indicios de genotoxicidad en ninguno de los siguientes estudios: test de Ames de mutagenicidad microbiana, mutagenicidad en células de mamífero, transformación en células embrionarias de hámster sirio. Los tests de micronúcleos y reparación de ADN en ratas también fueron negativos. Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos a concentraciones considerablemente más elevadas que las que se alcanzan en su uso clínico.

Estudios de carcinogenicidad de dos años: en ratones macho, se observaron aumentos en la incidencia de tumores pulmonares con exposiciones ≥ 4 veces las alcanzadas en humanos con 0,5 mg y ≥ 2 veces con 1 mg. El desarrollo de tumores estuvo precedido por la proliferación de neumocitos en el pulmón, lo que no se observó en ratas, perros o monos, indicando que un evento clave en la patogenia de los tumores pulmonares observados en los ratones es probablemente específico de la especie. Se observó una mayor incidencia de otros tipos de tumores, entre ellos gliomas cerebrales en ratas macho/hembras, carcinomas hepáticos en ratones macho, tumores vasculares benignos en ratones hembra y adenomas y carcinomas hepáticos en ratas hembra solamente con exposiciones elevadas. Sin embargo, los niveles sin efecto no pudieron ser establecidos con precisión. El valor predictivo de estas observaciones para su extrapolación a humanos no se conoce. Para datos clínicos, ver sección 5.1.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona (tipo A) (E1202)
Alcohol etilico anhidro
Estearato de magnesio

Entecavir Kern Pharma 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
Cubierta pelicular:
Opadry II white 85F28751, conteniendo:
- Alcohol polivinílico (E1203)
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol/PEG 3000 (E1521)
- Talco (E553b)

Entecavir Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película
Cubierta pelicular:
Opadry II pink 85F24151, conteniendo:
- Alcohol polivinílico (E1203)
- Dioxido de titanio (E171)
- Macrogol/PEG 3000 (E1521)
- Talco (E553b)
- Oxido de hierro rojo (E172)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 36 meses
Frasco: 36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: No requiere condiciones especiales de conservación.
Frasco: No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres Alu/Alu que contienen 30 ó en blísteres Alu/Alu unidosis que contienen 30 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Frasco redondo y blanco de polietileno de alta densidad (HDPE), con tapa roscada de polipropileno a prueba de niños y desecante que contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene un frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios