

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entecavir Mylan 0,5 mg compresse rivestite con film
Entecavir Mylan 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene entecavir monoidrato equivalente a 0,5 mg di entecavir.

1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene entecavir monoidrato equivalente a 1 mg di entecavir.

Eccipiente con effetti noti:

0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di lattosio monoidrato.

1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

0,5 mg compresse rivestite con film

Compressa bianca, rivestita con film, rotonda, biconvessa, con bordo smussato e con impresso "M" su un lato e "EA" sull'altro lato. Diametro: 6,8 mm circa.

1 mg compresse rivestite con film

Compressa bianca, rivestita con film, rotonda, biconvessa, con bordo smussato e con impresso "M" su un lato e "EB" sull'altro lato. Diametro: 8,8 mm circa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Entecavir Mylan è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) (vedere paragrafo 5.1) in adulti con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
- malattia epatica scompensata (vedere paragrafo 4.4)

Sia per la malattia epatica compensata che scompensata, questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti mai trattati prima con nucleosidici con infezione da virus dell'epatite B HBeAg positivi e HBeAg negativi. Per quanto riguarda i pazienti con epatite B refrattari alla lamivudina vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1.

Entecavir Mylan è indicato anche per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in pazienti pediatrici dai 2 anni in su e al di sotto dei 18 anni, mai trattati prima con nucleosidi, con malattia epatica compensata e con evidenza di replicazione virale attiva e livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) o evidenza istologica di infiammazione da moderata a severa e/o di fibrosi. Per quanto riguarda la decisione di iniziare il trattamento nei pazienti pediatrici, vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B.

Entecavir Mylan è disponibile esclusivamente sotto forma di compresse rivestite con film da 0,5 e da 1 mg. Per i pazienti che non sono in grado di inghiottire compresse, o per coloro a cui è raccomandata una riduzione della dose, possono essere disponibili altri prodotti contenenti entecavir con una formulazione più adatta.

Posologia

Malattia epatica compensata

Pazienti mai trattati con nucleosidi: la dose raccomandata negli adulti è di 0,5 mg una volta al giorno, con o senza cibo.

Pazienti refrattari alla lamivudina (cioè con evidenza di viremia durante il trattamento con lamivudina o con la presenza di mutazioni che conferiscono resistenza alla lamivudina [LVDr]) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1): la dose raccomandata negli adulti è di 1 mg una volta al giorno da assumere a stomaco vuoto (più di 2 ore prima e più di 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2). In presenza di mutazioni della resistenza alla lamivudina (LVDr) l'uso combinato di entecavir e di un secondo agente antivirale (che non mostri resistenza crociata con lamivudina o entecavir) deve essere preferito rispetto alla monoterapia con entecavir (vedere paragrafo 4.4).

Malattia epatica scompensata

La dose raccomandata per pazienti adulti con malattia epatica scompensata è di 1 mg una volta al giorno da assumere a stomaco vuoto (più di 2 ore prima e più di 2 ore dopo un pasto) (vedere paragrafo 5.2). Per quanto riguarda i pazienti con epatite B refrattari alla lamivudina, vedere paragrafi 4.4 e 5.1

Durata della terapia

La durata ottimale del trattamento non è nota. Il trattamento si può interrompere:

- in pazienti adulti HBeAg positivi, il trattamento deve essere continuato almeno fino a 12 mesi dopo il raggiungimento della sieroconversione dell'HBe (perdita dell'HBeAg e negativizzazione dell'HBV DNA con comparsa di anti HBe in 2 misurazioni sieriche consecutive ripetute ad almeno 3 - 6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione dell'HBs o in caso di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4.).
- in pazienti adulti HBeAg negativi, il trattamento deve essere continuato almeno fino alla sieroconversione dell'HBs o se c'è evidenza di perdita di efficacia. Nei trattamenti prolungati per più di 2 anni si raccomanda una rivalutazione periodica per confermare che il proseguimento della terapia scelta sia l'opzione adeguata per il paziente.

In pazienti con malattia epatica scompensata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata.

Popolazione pediatrica

Per la somministrazione della dose corretta nella popolazione pediatrica sono disponibili le compresse rivestite con film da 0.5 mg di Entecavir Mylan e per i dosaggi inferiori a è disponibile la soluzione orale.

La decisione di trattare pazienti pediatrici deve essere basata su un'attenta considerazione delle esigenze individuali del paziente e riferendosi alle attuali linee guida di trattamento pediatriche compreso il valore delle informazioni di base istologica. Con il proseguimento della terapia i vantaggi della soppressione virologica a lungo termine devono essere valutati considerando il rischio di trattamento prolungato, compresa la comparsa di resistenza del virus dell'epatite B.

I livelli dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) devono essere persistentemente elevati, per almeno 6 mesi prima del trattamento, nei pazienti pediatrici con malattia epatica compensata dovuta a epatite B cronica e HBeAg positivi e per almeno 12 mesi in quelli con epatite B cronica e HBeAg negativi.

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo di almeno 32,6 kg deve essere somministrata una dose giornaliera di una compressa da 0,5 mg con o senza cibo. La soluzione orale deve essere usata per pazienti di peso corporeo inferiore a 32,6 kg.

Durata della terapia nei pazienti pediatrici

La durata ottimale del trattamento non è nota. In accordo con le attuali linee guida pediatriche, il trattamento si può interrompere come segue:

- in pazienti pediatrici HBeAg positivi, il trattamento deve essere continuato per almeno 12 mesi dopo il raggiungimento della scomparsa di HBV DNA e alla sieroconversione dell'HBeAg (perdita dell'HBeAg e comparsa di anti HBe in 2 misurazioni sieriche consecutive ripetute ad almeno 3 - 6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione dell'HBs o in caso di perdita di efficacia. I livelli dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) e dell'HBV DNA devono essere controllati regolarmente dopo interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- in pazienti pediatrici HBeAg negativi, il trattamento deve essere continuato almeno fino alla sieroconversione dell'HBsAg o se c'è evidenza di perdita di efficacia.

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici con compromissione renale o epatica non è stata studiata.

Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base all'età. La dose deve essere aggiustata in accordo alla funzione renale del paziente (vedere le raccomandazioni per il dosaggio nell'insufficienza renale e paragrafo 5.2)

Sesso e razza: non sono richiesti aggiustamenti della dose in base al sesso o alla razza.

Compromissione renale: la clearance di entecavir si riduce con il ridursi della clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min, inclusi i pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Si raccomanda una riduzione della dose giornaliera mediante l'utilizzo di una soluzione orale. In alternativa, nel caso non sia disponibile la soluzione orale, il dosaggio può essere aggiustato aumentando l'intervallo tra le dosi, come descritto nella tabella. Le modifiche proposte per il dosaggio si basano sull'estrapolazione di dati limitati e la relativa sicurezza ed efficacia non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta virologica deve essere attentamente controllata.

Clearance della creatinina (mL/min)	Dosaggio di entecavir*	
	Pazienti mai trattati prima con nucleosidi	Pazienti refrattari alla lamivudina o con malattia epatica scompensata

≥ 50	0,5 mg una volta al giorno	1 mg una volta al giorno
30-49	0,25 mg una volta al giorno* OPPURE 0,5 mg ogni 48 ore	0,5 mg una volta al giorno
10-29	0,15 mg una volta al giorno* OPPURE 0,5 mg ogni 72 ore	0,3 mg una volta al giorno* OPPURE 0,5 mg ogni 48 ore
< 10 Emodialisi o dialisi peritoneale continua ambulatoriale CAPD**	0,05 mg una volta al giorno* OPPURE 0,5 mg ogni 5-7 giorni	0,1 mg una volta al giorno* OPPURE 0,5 mg ogni 72 ore

* per dosaggi < 0,5 mg è raccomandato entecavir soluzione orale.

** nei giorni di emodialisi, somministrare entecavir dopo l'emodialisi.

Compromissione epatica: non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Entecavir Mylan deve essere assunto per via orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Danno renale

si raccomanda l'aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). Le modifiche proposte per il dosaggio si basano sull'extrapolazione di dati limitati e la relativa sicurezza ed efficacia non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta virologica deve essere attentamente controllata.

Riacutizzazione dell'epatite:

nell'epatite B cronica sono relativamente comuni le riacutizzazioni, caratterizzate da incrementi transitori delle ALT sieriche. Dopo l'inizio della terapia antivirale, in alcuni pazienti possono aumentare le ALT sieriche come diminuire i livelli di HBV DNA (vedere paragrafo 4.8). Tra i pazienti trattati con entecavir le riacutizzazioni durante il trattamento hanno avuto una mediana di insorgenza di 4 - 5 settimane. In pazienti con malattia epatica compensata, questi incrementi delle ALT sieriche generalmente non sono accompagnati da un aumento delle concentrazioni di bilirubina sierica o da scompenso epatico. I pazienti con malattia epatica in fase avanzata o cirrosi possono essere a più alto rischio di scompenso epatico a seguito di riacutizzazione dell'epatite, e quindi dovranno essere strettamente controllati durante la terapia.

È stata riportata riacutizzazione acuta di epatite anche in pazienti che avevano interrotto la terapia per l'epatite B (vedere paragrafo 4.2). Le riacutizzazioni dopo trattamento sono di solito associate con l'innalzamento dell'HBV DNA, e la maggior parte di esse è risultata auto-limitante. Tuttavia, si sono osservate riacutizzazioni gravi, inclusi decessi.

Tra i pazienti trattati con entecavir che non hanno mai ricevuto nucleosidi, le riacutizzazioni dopo trattamento hanno avuto una mediana di insorgenza di 23 - 24 settimane e la maggior parte è stata riscontrata in pazienti HBeAG negativi (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità epatica deve essere controllata a intervalli ripetutamente con follow-up sia clinici che di laboratorio per almeno 6 mesi

dopo l'interruzione della terapia per l'epatite B. Se è il caso si può raccomandare la ripresa della terapia per l'epatite B.

Pazienti con malattia epatica scompensata:

è stata osservata un'alta percentuale di eventi avversi epatici gravi (indipendentemente dal nesso di causalità) in pazienti con malattia epatica scompensata, in particolare quelli con malattia Child-Turcotte-Pugh (CTP) di classe C, in confronto alle percentuali riscontrate in pazienti con funzionalità epatica compensata. Inoltre, pazienti con malattia epatica scompensata possono avere un rischio più elevato di acidosi lattica ed eventi avversi renali specifici come la sindrome epatorenale. Pertanto, i parametri clinici e di laboratorio devono essere strettamente monitorati in questa popolazione di pazienti (vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1).

Acidosi lattica ed epatomegalia grave con steatosi:

con l'uso di analoghi nucleosidici è stata riportata insorgenza di acidosi lattica (in assenza di ipossemia), a volte fatale, di solito associata a epatomegalia grave e a steatosi epatica. Dato che entecavir è un analogo nucleosidico, questo rischio non può essere escluso. Il trattamento con analoghi nucleosidici deve essere interrotto in caso di aumento dei livelli di aminotransferasi, di epatomegalia progressiva o di acidosi metabolico/lattica di eziologia sconosciuta. Sintomi digestivi benigni, come nausea, vomito e dolore addominale, possono indicare sviluppo di acidosi lattica. Casi gravi, a volte con esito fatale, sono stati associati a pancreatite, insufficienza epatica/steatosi epatica, insufficienza renale e livelli elevati di acido lattico sierico. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per patologia epatica. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente.

Per differenziare gli incrementi delle aminotransferasi dovuti alla risposta al trattamento da quelli potenzialmente correlati all'acidosi lattica, i medici si dovranno accertare che le variazioni delle ALT siano associate ad incrementi di altri marker di laboratorio dell'epatite B cronica.

Resistenza e precauzione particolare per pazienti refrattari alla lamivudina:

mutazioni nella polimerasi dell'HBV che decodifica le sostituzioni della resistenza alla lamivudina possono condurre alla conseguente insorgenza di sostituzioni secondarie, incluse quelle associate a resistenza ad entecavir (ETVr). In una piccola percentuale di pazienti refrattari alla lamivudina, le mutazioni ETVr, ai residui rtT184, rtS202 o rtM250, erano presenti al basale. Pazienti con HBV resistenti alla lamivudina sono ad alto rischio di sviluppare una successiva resistenza a entecavir rispetto a pazienti non resistenti alla lamivudina. La probabilità cumulativa di emergenza di genotipi resistenti a entecavir dopo 1, 2, 3, 4 e 5 anni di trattamento in studi su pazienti refrattari a lamivudina è stata, rispettivamente, del 6%, 15%, 36%, 47% e 51%. La risposta virologica deve essere controllata frequentemente nella popolazione refrattaria alla lamivudina e devono essere effettuati appropriati test di resistenza. In pazienti con una risposta virologica subottimale dopo 24 settimane di trattamento con entecavir, si deve prendere in considerazione un aggiustamento del trattamento (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Quando si inizia una terapia in pazienti con una storia documentata di HBV lamivudina-resistente, l'uso in associazione di entecavir più un secondo agente antivirale (che non mostri resistenza crociata con lamivudina o entecavir) deve essere preferito rispetto alla monoterapia con entecavir.

La pre-esistenza di HBV-lamivudina resistente è associata ad un aumento del rischio di successiva resistenza ad entecavir indipendentemente dal grado di malattia epatica; in pazienti con malattia epatica scompensata il breakthrough virologico può essere associato a complicazioni cliniche gravi della malattia epatica di base. Pertanto, in pazienti con malattia epatica scompensata e HBV lamivudina-resistente, l'uso combinato di entecavir più un secondo agente antivirale (che non mostri resistenza crociata con lamivudina o entecavir) deve essere preferito rispetto alla monoterapia con entecavir.

Popolazione pediatrica

Un minore tasso di risposta virologica (DNA di HBV < 50 UI/mL) è stato osservato in pazienti pediatrici con DNA di HBV basale $\geq 8.0 \log_{10}$ UI/mL (vedere paragrafo 5.1). Entecavir deve essere usato in questi pazienti solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi nel bambino (es. resistenza). Poiché alcuni pazienti pediatrici possono richiedere un trattamento a lungo termine oppure il trattamento a vita dell'epatite B cronica attiva, deve essere considerato l'effetto di entecavir sulle future opzioni di trattamento.

Trapianto di fegato:

la funzione renale deve essere attentamente valutata prima e durante la terapia con entecavir nei trapiantati di fegato in terapia con ciclosporina o tacrolimo (vedere paragrafo 5.2).

Co-infezione con epatite C o D:

non ci sono dati sull'efficacia di entecavir in pazienti co-infetti dai virus dell'epatite C o D.

Pazienti co-infetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/HBV non sottoposti contemporaneamente a terapia antiretrovirale:

entecavir non è stato valutato in pazienti co-infetti da HIV/HBV non sottoposti contemporaneamente ad un efficace trattamento per l'HIV. È stata osservata insorgenza di resistenza all'HIV quando entecavir è stato usato per trattare l'infezione da epatite cronica B in pazienti con infezione da virus dell'HIV che non ricevevano terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, la terapia con entecavir non deve essere utilizzata per pazienti co-infetti da HIV/HBV che non siano in trattamento con HAART. Entecavir non è stato studiato per il trattamento dell'infezione da virus dell'HIV e non è raccomandato per quest'uso.

Pazienti co-infetti da HIV/HBV sottoposti contemporaneamente a terapia antiretrovirale:

entecavir è stato studiato su 68 adulti co-infetti da HIV/HBV in trattamento con HAART contenente lamivudina (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati sull'efficacia di entecavir in pazienti HBeAg negativi co-infetti dal virus dell'HIV. Sono disponibili dati limitati su pazienti co-infetti da HIV con bassa conta cellulare dei CD4 (< 200 cellule/mm³).

Generali:

i pazienti devono essere informati che la terapia con entecavir non ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di trasmissione dell'HBV e pertanto devono continuare ad essere adottate adeguate precauzioni.

Lattosio:

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza della totale lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che entecavir viene eliminato soprattutto attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2), la somministrazione con medicinali che riducono la funzione renale o che competono con la secrezione tubulare attiva può aumentare le concentrazioni sieriche di ambedue i medicinali. A parte lamivudina, adefovir dipivoxil e tenofovir disoproxil fumarato, non sono stati valutati gli effetti della co-somministrazione di entecavir con medicinali che vengono eliminati per via renale o che interessano la funzione renale. I pazienti devono essere controllati attentamente per gli effetti indesiderati che possono insorgere durante la co-somministrazione di entecavir con tali medicinali.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra entecavir e lamivudina, adefovir o tenofovir.

Entecavir non è un substrato, un induttore o un inibitore degli enzimi del citocromo P450 (CYP450) (vedere paragrafo 5.2). Pertanto è improbabile che si verifichino con entecavir interazioni farmacologiche veicolate dal CYP450.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili:

dato che i rischi potenziali per lo sviluppo del feto non sono conosciuti, le donne potenzialmente fertili devono fare uso di un contraccettivo efficace.

Gravidanza

non vi sono studi adeguati riguardanti l'uso di entecavir in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad alti dosaggi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Entecavir Mylan non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Non ci sono dati sugli effetti di entecavir sulla trasmissione dell'HBV dalla madre al neonato. Pertanto, si deve intervenire in modo appropriato per prevenire l'acquisizione neonatale dell'HBV.

Allattamento al seno

non è noto se entecavir venga escreto nel latte umano. I dati tossicologici disponibili negli animali hanno evidenziato escrezione di entecavir nel latte materno (per i dettagli vedere paragrafo 5.3). Non si possono escludere rischi per i bambini. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante la terapia con Entecavir Mylan.

Fertilità:

studi di tossicologia negli animali, ai quali è stato somministrato entecavir, non hanno mostrato evidenza di perdita di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiro, affaticamento e sonnolenza sono effetti indesiderati comuni che possono compromettere la capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

In studi clinici su pazienti con malattia epatica compensata, le reazioni avverse più comuni di qualsiasi gravità, con almeno una possibile relazione con entecavir, sono state: cefalea (9%), affaticamento (6%), capogiro (4%) e nausea (3%). È stata riportata esacerbazione dell'epatite durante e dopo interruzione della terapia con entecavir (vedere paragrafo 4.4 e *Descrizione di reazioni avverse selezionate*).

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse si basa sull'esperienza della sorveglianza postmarketing e su quattro studi clinici nei quali 1.720 pazienti con infezione da virus dell'epatite B cronica e malattia epatica compensata sono stati trattati in doppio cieco con entecavir (n = 862) o lamivudina (n = 858) fino a 107 settimane (vedere paragrafo 5.1). In questi studi, i profili di sicurezza, incluse le alterazioni dei parametri di laboratorio, sono risultati simili per entecavir 0,5 mg una volta al giorno (679 pazienti HBeAg positivi o negativi mai trattati con nucleosidi per una mediana di 53 settimane), entecavir 1 mg una volta al giorno (183 pazienti refrattari alla lamivudina trattati per una mediana di 69 settimane) e lamivudina.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento con entecavir sono elencate per classificazione per sistemi e organi. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	raro: reazione anafilattoide
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	comune: insonnia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	comune: cefalea, capogiro, sonnolenza
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	comune: vomito, diarrea, nausea, dispepsia
<i>Patologie epatobiliari:</i>	comune: transaminasi aumentate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	non comune: rash, alopecia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	comune: affaticamento

Sono stati riportati casi di acidosi lattica, spesso associati a scompenso epatico, altre gravi condizioni mediche o esposizione a farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento oltre le 48 settimane: il trattamento con entecavir continuato per una durata mediana di 96 settimane non ha mostrato alcun nuovo segnale sulla sicurezza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Alterazioni dei test di laboratorio:

in studi clinici in pazienti mai trattati con nucleosidi il 5% ha avuto innalzamenti delle ALT > 3 volte rispetto ai valori basali e una percentuale di pazienti $< 1\%$ ha avuto innalzamenti delle ALT > 2 volte rispetto ai valori basali insieme alla bilirubina totale > 2 volte i limiti superiori della norma (Upper Limit of Normal, ULN) e > 2 volte rispetto ai valori basali. Livelli di albumina < 2.5 g/dL si sono verificati in una percentuale dei pazienti $< 1\%$, livelli di amilasi > 3 volte rispetto ai valori basali nel 2% dei pazienti, livelli di lipasi > 3 volte rispetto ai valori basali nell'11% e piastrine $< 50\ 000/\text{mm}^3$ in una percentuale $< 1\%$ dei pazienti.

In studi clinici con pazienti refrattari alla lamivudina, il 4% ha avuto innalzamenti della ALT > 3 volte rispetto ai valori basali e una percentuale di pazienti $< 1\%$ ha avuto innalzamenti della ALT > 2 volte rispetto ai valori basali insieme alla bilirubina totale > 2 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) e > 2 volte rispetto ai valori basali. Livelli di amilasi > 3 volte rispetto ai valori basali si sono verificati nel 2% dei pazienti, livelli di lipasi > 3 volte rispetto ai valori basali nel 18% e piastrine $< 50\ 000/\text{mm}^3$ in una percentuale di pazienti $< 1\%$.

Riacutizzazioni durante il trattamento:

In studi con pazienti mai trattati con nucleosidi, durante il trattamento si sono verificati innalzamenti della ALT > 10 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) e > 2 volte rispetto ai valori

basali, nel 2% dei pazienti trattati con entecavir verso il 4% di pazienti trattati con lamivudina. In studi su pazienti refrattari alla lamivudina, durante il trattamento si sono verificati innalzamenti delle ALT > 10 volte i limiti superiori della norma e > 2 volte rispetto ai valori basali nel 2% dei pazienti trattati con entecavir verso l'11% di pazienti trattati con lamivudina. Tra i pazienti trattati con entecavir, durante il trattamento gli innalzamenti della ALT hanno avuto un tempo mediano di elevazione di 4-5 settimane, generalmente si sono risolti proseguendo la terapia e, nella maggior parte dei casi, erano associati a una riduzione della carica virale $\geq 2 \log_{10}$ copie/mL precedente o coincidente con l'innalzamento della ALT. Durante il trattamento, si raccomanda un controllo periodico della funzione epatica.

Riacutizzazioni dopo l'interruzione del trattamento:

nei pazienti che hanno interrotto il trattamento contro il virus dell'epatite B, inclusa la terapia con entecavir (vedere paragrafo 4.4), sono state riportate riacutizzazioni acute dell'epatite. In studi su pazienti mai trattati con nucleosidi, il 6% dei pazienti trattati con entecavir e il 10% dei pazienti trattati con lamivudina hanno avuto esperienza di innalzamenti delle ALT (> 10 volte i limiti superiori della norma e > 2 volte i valori di riferimento [valori minimi al basale o misurazioni all'ultima dose somministrata]) durante il follow-up successivo al trattamento. Tra i pazienti trattati con entecavir e mai trattati prima con nucleosidi, gli innalzamenti della ALT hanno avuto un tempo mediano di elevazione di 23-24 settimane, e l'86% (24/28) degli innalzamenti della ALT si sono verificati in pazienti HBeAg negativi. In studi su pazienti refrattari alla lamivudina, solo un numero limitato di pazienti ha avuto un follow-up, l'11% dei pazienti trattati con entecavir e nessuno dei pazienti trattati con lamivudina ha sviluppato innalzamenti delle ALT durante il follow-up successivo al trattamento.

Negli studi clinici il trattamento con entecavir è stato interrotto se i pazienti avevano raggiunto una risposta prespecifica. Se il trattamento è interrotto indipendentemente dalla risposta alla terapia, la percentuale degli innalzamenti delle ALT dopo trattamento potrebbe essere superiore.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di entecavir in pazienti pediatrici da 2 fino a <18 anni di età è basata su due studi clinici in soggetti con infezione cronica da HBV; uno studio di Fase 2 di farmacocinetica (studio 028) e uno studio di Fase 3 (studio 189). Questi studi hanno coinvolto 195 soggetti HBeAg positivi mai trattati prima con nucleosidi e in trattamento con entecavir per una durata mediana di 99 settimane. Le reazioni avverse osservate nei soggetti pediatrici che sono stati trattati con entecavir erano coerenti con quelle osservate negli studi clinici su entecavir negli adulti (vedere Riassunto del profilo di sicurezza e paragrafo 5.1) con la seguente eccezione nei pazienti pediatrici:

- reazioni avverse molto comuni: neutropenia.

Altre categorie particolari della popolazione

Esperienza in pazienti con malattia epatica scompensata: il profilo di sicurezza di entecavir in pazienti con malattia epatica scompensata è stato valutato in uno studio comparativo, randomizzato, in aperto in cui i pazienti sono stati trattati con entecavir 1 mg/giorno (n = 102) o adefovir dipivoxil 10 mg/giorno (n = 89) (studio 048). Rispetto alle reazioni avverse riportate nel paragrafo Elenco delle reazioni avverse, un'ulteriore reazione avversa [riduzione del bicarbonato ematico (2%)] è stata osservata nei pazienti trattati con entecavir fino alla settimana 48. Il tasso di mortalità cumulativa nel corso dello studio è stato del 23% (23/102), e le cause di morte in genere sono state correlate al fegato, come prevedibile in questa popolazione. Il tasso cumulativo di carcinoma epatocellulare (HCC) nel corso dello studio è stato del 12% (12/102). Eventi avversi gravi sono stati in genere correlati al fegato, con una frequenza cumulativa del 69% nel corso dello studio. Pazienti con un punteggio CTP elevato al basale hanno avuto un rischio maggiore di sviluppare eventi avversi gravi (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni dei test di laboratorio: tra i pazienti con malattia epatica scompensata trattati con entecavir fino alla settimana 48, nessuno ha avuto innalzamenti dell'ALT > 10 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) e > 2 volte rispetto ai valori basali, e l'1% dei pazienti ha avuto innalzamenti dell'ALT > 2 volte rispetto ai valori basali insieme alla bilirubina totale > 2 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) e > 2 volte rispetto ai valori basali. Livelli di albumina < 2.5 g/dL si sono

verificati nel 30% dei pazienti, livelli di lipasi > 3 volte rispetto ai valori basali nel 10% e piastrine < 50 000/mm³ nel 20%.

Esperienza in pazienti co-infettati con HIV:

il profilo di sicurezza dell'entecavir in un numero limitato di pazienti co-infettati con HIV/HBV sottoposti ad un trattamento HAART (terapia antiretrovirale altamente attiva) è stato simile al profilo di sicurezza di pazienti monoinfettati con HBV (vedere paragrafo 4.4).

Sesso/età:

non c'è stata differenza apparente nel profilo di sicurezza di entecavir per quanto riguarda il sesso (≈ 25% donne negli studi clinici) o l'età (≈ 5% dei pazienti > 65 anni di età).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

I casi riportati di sovradosaggio da entecavir nei pazienti sono limitati. Soggetti sani che hanno ricevuto fino a 20 mg/die per 14 giorni e dosi singole fino a 40 mg non hanno avuto reazioni avverse inattese. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per segni di tossicità e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori nucleosidici e nucleotidici della transcriptasi inversa.

Codice ATC: J05AF10

Meccanismo d'azione:

entecavir, analogo nucleosidico della guanosina attivo contro l'HBV polimerasi, è efficientemente fosforilato nella forma attiva trifosfata (TP), che ha un'emivita intracellulare di 15 ore. Competendo con il substrato naturale deossiguanosina TP, entecavir-TP funzionalmente inibisce le 3 attività della polimerasi virale: (1) priming dell'HBV polimerasi, (2) trascrizione inversa del filamento negativo del DNA a partire dall'RNA messaggero pregenomico e (3) sintesi del filamento positivo dell'HBV DNA. La K_i dell'entecavir-TP per la HBV DNA-polimerasi è 0,0012 μM . Entecavir-TP è un inibitore debole delle DNA polimerasi cellulari α , β , e δ con valori K_i da 18 a 40 μM . Inoltre, alte esposizioni a entecavir non hanno avuto effetti avversi rilevanti sulla sintesi della polimerasi γ o del DNA mitocondriale in cellule HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Attività antivirale:

Entecavir ha inibito la sintesi dell'DNA di HBV (riduzione del 50%, EC_{50}) a una concentrazione di 0,004 μM in cellule umane HepG2 transinfettate con HBV wild-type. Il valore della mediana EC_{50} per entecavir contro LVD_r HBV (rtL 180M e rtM204V) era 0,026 μM (range 0,010 - 0,059 μM). I virus ricombinanti con sostituzioni adefovir-resistenti rtN236T o rtA181V sono rimasti pienamente suscettibili a entecavir.

Una analisi dell'attività inibitoria di entecavir verso un pannello di laboratorio e isolati clinici HIV-1 eseguita utilizzando differenti cellule e condizioni di analisi ha prodotto valori di EC_{50} tra 0,026 e > 10 μM ; i valori più bassi di EC_{50} sono stati osservati quando nel test sono stati utilizzati bassi livelli di

virus. In coltura cellulare, entecavir ha selezionato una sostituzione M184I a concentrazioni micromolari confermando la pressione inibitoria di entecavir ad alte concentrazioni. Le varianti di HIV contenenti la sostituzione M184V hanno mostrato perdita di suscettibilità ad entecavir (vedere paragrafo 4.4).

In saggi combinati dell'HBV in coltura cellulare, abacavir, didanosina, lamivudina, stavudina, tenofovir o zidovudina non sono stati antagonisti dell'attività anti-HBV di entecavir in un ampio range di concentrazioni. Nel saggio antivirale HIV, entecavir a concentrazioni micromolari non era antagonista all'attività anti-HIV in coltura cellulare di questi sei NRTIs o emtricitabina.

Resistenza in coltura cellulare:

relativamente all'HBV wild-type, i virus LVDr contenenti le sostituzioni rtM204V e rtL180M all'interno della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione della suscettibilità a entecavir di 8 volte. L'incorporazione di ulteriori sostituzioni aminoacidiche rtT184, rtS202 e/o rtM250 provoca una diminuzione della suscettibilità a entecavir in coltura cellulare. Le sostituzioni osservate negli isolati clinici (rtT184A, C, F, G, I, L, M o S; rtS202 C, G o I; e/o rtM250I, L o V) hanno provocato una ulteriore diminuzione della suscettibilità di entecavir da 16 a 741 volte rispetto al virus wild-type. I ceppi resistenti a lamivudina che esprimono rtL180M più rtM204V in combinazione con la sostituzione degli amminoacidi rtA181C conferiscono riduzioni da 16 a 122 volte nella suscettibilità fenotipica di entecavir. Le singole sostituzioni di ETVr (resistenza ad entecavir) rtT184, rtS202 e rtM250 hanno solo un modesto effetto sulla suscettibilità ad entecavir e non sono state osservate in assenza di sostituzioni di LVDr (resistenza a lamivudina) in più di 1000 campioni di pazienti. La resistenza è mediata da un ridotto legame inibitore alla alterata trascrittasi inversa di HBV e l'HBV resistente mostra nella coltura cellulare una ridotta capacità di replicazione.

Esperienza clinica:

la dimostrazione del beneficio si basa sulle risposte istologiche, virologiche, biochimiche e sierologiche dopo 48 settimane di trattamento in studi clinici attivi controllati su 1.633 adulti con infezione da epatite B cronica, evidenza di replicazione virale e malattia epatica compensata. La sicurezza ed efficacia di entecavir sono state inoltre valutate in uno studio clinico controllato su 191 pazienti infetti da HBV con malattia epatica scompensata ed in uno studio clinico su 68 pazienti co-infetti da HBV ed HIV.

Negli studi in pazienti con malattia epatica compensata, il miglioramento istologico definito come riduzione ≥ 2 -punti secondo l'indice necro-infiammatorio di Knodell rispetto al basale senza peggioramento dello score di Knodell per la fibrosi. Le risposte per i pazienti con al basale uno score di fibrosi secondo Knodell di 4 (cirrosi) erano comparabili con tutte le risposte su tutte le misure risultate sull'efficacia (tutti i pazienti avevano malattia epatica compensata). Alti punteggi dell'indice di attività istologica Knodell (HAI) (> 10) al basale erano associati ad un maggior miglioramento istologico in pazienti mai trattati con nucleosidi. In pazienti HBeAg positivi mai trattati con nucleosidi, livelli di ALT al basale ≥ 2 volte il limite superiore della norma e DNA di HBV al basale $\leq 9,0 \log_{10}$ copie/mL sono stati entrambi associati a percentuali maggiori di risposta virologica (settimana 48, DNA di HBV < 400 copie/mL). Indipendentemente dalle caratteristiche al basale, la maggior parte dei pazienti ha mostrato risposte istologiche e virologiche al trattamento.

Esperienza in pazienti mai trattati con nucleosidi con malattia epatica compensata

I risultati di studi randomizzati, in doppio cieco, a 48 settimane, di confronto tra entecavir (ETV) e lamivudina (LVD) in pazienti HBeAg positivi (022) e pazienti HBeAg negativi (027) sono riportati nella tabella che segue:

	Mai trattati con nucleosidi	
	HBeAg positivi (studio 022)	HBeAg negativi (studio 027)

	ETV 0,5 mg una volta al giorno	LVD 100 mg una volta al giorno	ETV 0,5 mg una volta al giorno	LVD 100 mg una volta al giorno
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Miglioramento istologico ^b	72%*	62%	70%*	61%
Miglioramento del punteggio di Ishak per la fibrosi	39%	35%	36%	38%
Peggioramento de punteggio di Ishak per la fibrosi	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Riduzione della carica virale (log ₁₀ copie/mL) ^c	-6,86*	-5.39	-5,04*	-4.53
DNA di HBV non rilevabile (< 300 copie/mL con PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalizzazione dell'ALT (≤ 1 volta il limite superiore della norma)	68%*	60%	78%*	71%
Sieroconversione dell'HBeAg	21%	18%		

*p valore vs lamivudina < 0,05

^a pazienti con istologia valutabile al basale (punteggio di Knodell per la necroinfiammazione al basale ≥ 2)

^b uno degli endpoint primari

^c Saggio di PCR Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 copie/mL)

Esperienza in pazienti refrattari a lamivudina con malattia epatica compensata:

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, su pazienti HBeAg positivi refrattari a lamivudina (026), con l'85% dei pazienti con mutazioni LVDr al basale, i pazienti che prendevano lamivudina al momento dell'ingresso nello studio sono stati spostati a entecavir 1 mg una volta al giorno, senza washout né periodo di sovrapposizione (n = 141), o hanno continuato con lamivudina 100 mg una volta al giorno (n = 145). I risultati a 48 settimane sono riportati nella tabella che segue.

	Refrattari a lamivudina	
	HBeAg positivi (studio 026)	
	ETV 1,0 mg volta al giorno	LVD 100 mg una volta al giorno
n	124 ^a	116 ^a
Miglioramento istologico ^b	55%*	28%
Miglioramento del punteggio di Ishak per la fibrosi	34%*	16%
Peggioramento de punteggio di Ishak per la fibrosi	11%	26%
n	141	145
Riduzione della carica virale (log ₁₀ copie/mL) ^c	-5,11*	-0.48
DNA di HBV non rilevabile (< 300 copie/mL con PCR) ^c	19%*	1%
Normalizzazione dell'ALT (≤ 1 volta il limite superiore della norma)	61%*	15%

Sieroconversione dell'HBeAg	8%	3%
-----------------------------	----	----

* p valore vs lamivudina < 0,05

^a pazienti con istologia valutabile al basale (punteggio di Knodell per la necroinfiammazione al basale ≥ 2)

^b uno degli endpoint primari

^c Saggio di PCR Roche Cobas Amplicor (LLOQ = 300 copie/mL)

Risultati oltre le 48 settimane di trattamento

Il trattamento è stato interrotto quando i criteri di risposta prespecifici sono stati raggiunti a 48 settimane o durante il secondo anno di terapia. I criteri di risposta sono stati la soppressione virologica dell'HBV (DNA di HBV < 0,7 MEq/mL con bDNA) e la riduzione dell'HBeAg (in pazienti HBeAg positivi) o della ALT < 1,25 volte il limite massimo della norma (in pazienti HBeAg negativi). I pazienti che hanno risposto alla terapia sono stati seguiti per ulteriori 24 settimane fuori trattamento. I pazienti che hanno soddisfatto i criteri di risposta virologici ma non quelli sierologici o biochimici hanno continuato il trattamento in cieco. Ai pazienti che non hanno ottenuto una risposta virologica è stato offerto un trattamento alternativo.

Mai trattati prima con nucleosidi

HBeAg positivi (studio 022): il trattamento con entecavir fino a 96 settimane (n = 354) è risultato in una percentuale di risposta cumulativa dell'80% per HBV DNA < 300 copie/mL con il PCR dell'87% per la normalizzazione delle ALT, del 31% per la sieroconversione dell'HBeAg e 2% per la sieroconversione dell'HBsAg (5% per la perdita dell'HBsAg). Per lamivudina (n = 355) la percentuale di risposta cumulativa è stata del 39% per HBV DNA < 300 copie/mL con il PCR, del 79% per la normalizzazione delle ALT, del 26% per la sieroconversione dell'HBeAg e del 2% per la sieroconversione dell'HBsAg (3% per la perdita di HBsAg).

Al termine della somministrazione, tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento oltre le 52 settimane (mediana di 96 settimane), l'81% dei 243 pazienti trattati con entecavir e il 39% dei 164 pazienti trattati con lamivudina avevano DNA di HBV < 300 copie/mL con PCR mentre la normalizzazione della ALT (≤ 1 volta il limite massimo della norma) è stata raggiunta nel 79% dei pazienti trattati con entecavir e nel 68% di quelli trattati con lamivudina.

HBeAg negativi (studio 027): il trattamento con entecavir fino a 96 settimane (n = 325) è risultato in una percentuale di risposta cumulativa del 94% per HBV DNA < 300 copie/mL con il PCR e dell'89% per la normalizzazione delle ALT verso il 77% per HBV DNA < 300 copie/mL con il PCR e dell'84% per la normalizzazione delle ALT per i pazienti trattati con lamivudina (n = 313).

Per i 26 pazienti trattati con entecavir e i 28 trattati con lamivudina che hanno continuato il trattamento oltre le 52 settimane (mediana di 96 settimane), il 96% dei pazienti trattati con entecavir e il 64% di quelli trattati con lamivudina alla fine della somministrazione avevano DNA di HBV < 300 copie/mL con PCR. La normalizzazione delle ALT (≤ 1 volta il limite massimo della norma) è stata raggiunta alla fine della somministrazione nel 27% dei pazienti trattati con entecavir e nel 21% di quelli trattati con lamivudina.

Per i pazienti che hanno soddisfatto i criteri di risposta definiti nel protocollo, la risposta è stata mantenuta per tutte le 24 settimane di follow-up dopo il trattamento nel 75% (83/111) di coloro che hanno risposto al trattamento con entecavir verso il 73% (68/93) di coloro che hanno risposto al trattamento con lamivudina nello studio 022, e nel 46% (131/286) di coloro che hanno risposto al trattamento con entecavir verso il 31% (79/253) di quelli che hanno risposto al trattamento con lamivudina nello studio 027. Entro 48 settimane di follow-up successivo alla fine del trattamento, un numero sostanziale di pazienti HBeAg negativi ha perso la risposta.

Risultati della biopsia epatica: 57 pazienti degli studi registrativi condotti in pazienti mai trattati con nucleosidi 022 (HBeAg positivi) e 027 (HBeAg negativi), arruolati in uno studio di rollover a lungo termine, sono stati valutati sui risultati istologici epatici a lungo termine. Negli studi registrativi il dosaggio di entecavir era stato di 0,5 mg al giorno (esposizione media 85 settimane) e nello studio di

rollover di 1 mg al giorno (esposizione media 177 settimane) e inizialmente 51 pazienti nello studio di rollover hanno ricevuto anche lamivudina (durata mediana di 29 settimane). Di questi pazienti, 55/57 (96%) hanno avuto un miglioramento istologico come definito precedentemente (vedere sopra) e 50/57 (88%) hanno mostrato una diminuzione del punteggio di Ishak per la fibrosi ≥ 1 punto. Fra i pazienti con score di Ishak per la fibrosi ≥ 2 al basale, 25/43 (58%) hanno mostrato una diminuzione ≥ 2 punti. Tutti i pazienti (10/10) con al basale fibrosi o cirrosi in stato avanzato (score di Ishak per la fibrosi pari a 4, 5 o 6) hanno avuto una diminuzione ≥ 1 punto (la diminuzione mediana dal basale è stata di 1,5 punti). Al momento della biopsia a lungo termine, tutti i pazienti avevano HBV DNA < 300 copie/mL e 49/57 (86%) ALT sieriche ≤ 1 volta ULN. Tutti i 57 pazienti sono rimasti HBsAg positivi.

Refrattari a lamivudina

HBeAg positivi (studio 026): il trattamento con entecavir fino a 96 settimane (n = 141) ha comportato una velocità di risposta cumulativa del 30% per HBV DNA < 300 copie/mL tramite PCR e dell'85% per normalizzazione ALT e nel 17% si è verificata una siero conversione HBeAg.

Per i 77 pazienti che hanno continuato il trattamento con entecavir oltre le 52 settimane (mediana di 96 settimane), il 40% dei pazienti ha manifestato HBV DNA < 300 copie/mL tramite PCR e l'81% ha manifestato normalizzazione ALT (≤ 1 volta ULN) alla fine del dosaggio.

Età/sexo

Non c'è stata apparente differenza in efficacia per entecavir per quanto concerne le differenze in sesso ($\approx 25\%$ donne negli studi clinici) o età ($\approx 5\%$ dei pazienti > 65 anni).

Studio di Follow-Up a lungo termine

Lo studio 080 è uno studio di fase 4, randomizzato, osservazionale in aperto, per valutare i rischi a lungo termine del trattamento con entecavir (ETV, n=6.216) o di altri trattamenti standard di terapia con nucleosidici (acido) anti-HBV (non-ETV) (n=6.162) fino a 10 anni in soggetti con infezione cronica HBV (CHB). I principali eventi clinici valutati nello studio sono state neoplasie maligne complessive (evento composto di neoplasie maligne HCC e non-HCC), progressione della malattia epatica correlata a HBV, neoplasie maligne non-HCC, HCC, e decessi, inclusi decessi correlati al fegato. In questo studio, ETV non è stato associato ad un aumentato rischio di neoplasie maligne rispetto all'uso di non-ETV, come valutato dall'endpoint composto delle neoplasie maligne complessive (ETV n=331, non-ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]), o dall'endpoint singolo della neoplasia maligna non-HCC (ETV n=95, non-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). Gli eventi riportati per la progressione della malattia al fegato correlata a HBV e gli HCC erano comparabili in entrambi i gruppi ETV e non-ETV. L'HCC è stata la più comune neoplasia riportata in entrambi i gruppi ETV e non-ETV seguita da neoplasie gastrointestinali.

Popolazioni speciali

Pazienti con malattia epatica scompensata:

Nello studio 048, 191 pazienti con infezione cronica da HBV HBeAg positivi o negativi e con evidenza di scompenso epatico, definito come un punteggio CTP di 7 o maggiore, hanno assunto entecavir 1 mg una volta al giorno o adefovir dipivoxil 10 mg una volta al giorno. I pazienti non avevano mai ricevuto un trattamento per HBV o erano già stati trattati in precedenza (escludendo il pretrattamento con entecavir, adefovir dipivoxil o tenofovir disoproxil fumarato). Al basale, i pazienti avevano un punteggio CTP medio di 8,59 ed il 26% di pazienti erano CTP classe C. Il punteggio Model for End Stage Liver Disease (MELD) medio al basale era 16,23. La concentrazione sierica media di DNA di HBV con PCR era pari a 7,83 \log_{10} copie/mL e la concentrazione sierica media della ALT era pari a 100 U/L; il 54% dei pazienti era HBeAg positivo e il 35% dei pazienti aveva sostituzioni di resistenza alla lamivudina (LVD_r) al basale. Entecavir è risultato superiore ad adefovir dipivoxil nell'endpoint primario di efficacia che valutava le variazioni medie rispetto al basale nella concentrazione sierica di HBV DNA tramite PCR alla settimana 24. I risultati di endpoint selezionati dello studio alle settimane 24 e 48 sono mostrati nella tabella.

	Settimana 24	Settimana 48
--	--------------	--------------

	ETV 1 mg una volta al giorno	Adefovir Dipivoxil 10 mg una volta al giorno	ETV 1 mg una volta al giorno	Adefovir Dipivoxil 10 mg una volta al giorno
n	100	91	100	91
DNA di HBV ^a				
Proporzione non rilevabile (< 300 copie/mL) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Variazione media rispetto al basale (log ₁₀ copie/mL) ^c	-4,48*	-3.40	-4.66	-3.90
Punteggio CTP stabile o migliorato ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Punteggio MELD Variazione media rispetto al basale ^{c,e}	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Riduzione dell'HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Normalizzazione di: ^f				
ALT (≤ 1 × limite superiore della norma) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina (≥ 1 × limite inferiore della norma) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubina (≤ 1 × limite superiore della norma) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Tempo di protrombina (≤ 1 × limite superiore della norma) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Saggio di PCR Roche COBAS Amplicor (LLOQ = 300 copie/mL).

^b NC = F (paziente che non ha completato = fallimento), significa che il trattamento ha subito interruzioni prima della settimana di analisi, sono considerate come fallimenti (es. DNA di HBV ≥ 300 copie/mL) eventualità quali morte, mancanza di efficacia, evento avverso, mancata compliance o perdita al follow-up.

^c NC = M (pazienti che non hanno completato = mancanti).

^d Definito come riduzione o nessuna variazione rispetto al basale del punteggio CTP.

^e Il punteggio MELD medio al basale era 17,1 per ETV e 15,3 per adefovir dipivoxil.

^f Il denominatore è il numero di pazienti con valori alterati al basale.

* p < 0,05

ULN=limite superiore della norma, LLN=limite inferiore della norma.

Il tempo di insorgenza di HCC o morte (quale dei due si sia verificato prima) è stato paragonabile nei due gruppi di trattamento; i tassi di mortalità cumulativa nel corso dello studio sono stati 23% (23/102) e 33% (29/89) per pazienti trattati con entecavir e adefovir dipivoxil, rispettivamente, e i tassi cumulativi di HCC nel corso dello studio sono stati 12% (12/102) e 20% (18/89) per entecavir ed adefovir dipivoxil, rispettivamente.

Per pazienti con sostituzioni LVD_r al basale, la percentuale di pazienti con HBV DNA <300 copie/mL era 44% per entecavir e 20% per adefovir alla settimana 24 e 50% per entecavir e 17% per adefovir alla settimana 48.

Pazienti co-infetti da HIV/HBV in concomitante trattamento con HAART

Lo studio 038 ha incluso 67 pazienti HBeAg positivi e 1 paziente HBeAg negativo co-infetti da HIV. I pazienti hanno mostrato stabile controllo dell'HIV (RNA di HIV < 400 copie/mL) con recidiva di viremia da HBV in un regime HAART contenente lamivudina. I regimi HAART non includevano

emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato. Al basale i pazienti trattati con entecavir avevano una durata mediana della precedente terapia con lamivudina di 4,8 anni e una conta mediana dei CD4 pari a 494 cellule/mm³ (con soli 5 soggetti aventi una conta dei CD4 < 200 cellule/mm³). I pazienti hanno proseguito il proprio regime a base di lamivudina ed è stato loro prescritto di aggiungere o entecavir 1 mg una volta al giorno (n = 51) o placebo (n = 17) per 24 settimane seguite da ulteriori 24 settimane durante le quali tutti hanno ricevuto entecavir. A 24 settimane, la riduzione della carica virale di HBV è stata significativamente maggiore con entecavir (-3,65 verso un incremento di 0,11 log₁₀ copie/mL). Per pazienti originariamente assegnati al trattamento con entecavir, la riduzione del DNA di HBV a 48 settimane è stata di -4,20 log₁₀ copie/mL, la normalizzazione della ALT è stata raggiunta nel 37% dei pazienti con alterazioni della ALT al basale e nessuno ha raggiunto la sierconversione dell'HBsAg.

Pazienti co-infetti da HIV/HBV non trattati in concomitanza con HAART

entecavir non è stato valutato in pazienti co-infetti da HIV/HBV non sottoposti contemporaneamente ad un efficace trattamento per l'HIV. Riduzioni dell'RNA di HIV sono state osservate in pazienti co-infetti da HIV/HBV in trattamento con entecavir in monoterapia senza HAART. In alcuni casi è stata osservata la selezione della variante M184V dell'HIV che può avere delle implicazioni nella selezione dei regimi HAART che il paziente potrebbe assumere in futuro. Pertanto, entecavir non deve essere usato in questo tipo di popolazione a causa del potenziale sviluppo di resistenza all'HIV (vedere paragrafo 4.4).

Trapianto di fegato:

la sicurezza ed efficacia di entecavir 1 mg una volta al giorno sono state valutate in uno studio a singolo braccio in 65 pazienti che avevano ricevuto trapianto di fegato per complicazioni da infezione cronica da HBV e mostravano HBV DNA < 172 IU/mL (circa 1000 copie/mL) al momento del trapianto. La popolazione in studio era costituita per l'82% da maschi, 39% caucasici e 37% asiatici, con età media 49 anni: l'89% dei pazienti era HBsAg-negativo al momento del trapianto. Dei 61 pazienti valutabili per l'efficacia (hanno ricevuto entecavir per almeno 1 mese), 60 hanno anche ricevuto immunoglobuline dell'epatite B (HBIG) come parte del regime di profilassi post-trapianto. Di questi 60 pazienti, 49 hanno ricevuto terapia HBIG per più di 6 mesi. Alla settimana 72 post-trapianto, nessuno dei 55 casi osservati ha mostrato riattivazione della replicazione virale [definita come HBV DNA ≥ 50 IU/mL (circa 300 copie/mL)], e non è stata riportata nessuna riattivazione virologica dell'HBV nei restanti 6 pazienti esclusi. Tutti i 61 pazienti hanno mostrato perdita di HBsAg post-trapianto, e 2 di questi sono diventati HBsAg positivi pur mantenendo livelli non rilevabili di HBV DNA (< 6 IU/mL). La frequenza e natura degli eventi avversi in questo studio sono stati in linea con quelli attesi nei pazienti che avevano ricevuto un trapianto di fegato e con il noto profilo di sicurezza di entecavir.

Popolazione pediatrica

Lo studio 189 è uno studio sull'efficacia e la sicurezza di entecavir che coinvolge 180 soggetti fra bambini e adolescenti, dai 2 anni in su e al di sotto dei 18 anni, mai trattati prima con nucleosidi, HBsAg positivi e affetti da infezione cronica da virus dell'epatite B, con malattia epatica compensata, e con livelli elevati di ALT. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere il trattamento in cieco con entecavir da 0,015 mg/kg fino a 0,5 mg/die (N = 120) o placebo (N = 60). La randomizzazione è stata stratificata per gruppi di età (da 2 a 6 anni; da > 6 a 12 anni; e da > 12 a <18 anni). I dati demografici al basale e le caratteristiche della malattia da HBV erano comparabili tra i 2 bracci di trattamento e fra i gruppi di età. All'inizio dello studio, nella popolazione in esso coinvolta, la media del DNA di HBV era 8,1 log₁₀ UI/mL e la media della ALT era 103 U/L. I risultati per i principali endpoint di efficacia alla settimana 48 e alla settimana 96 sono presentati nella tabella seguente.

	Entecavir		Placebo*
	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48
n	120	120	60
DNA di HBV < 50 UI/mL e sierconversione dell'HBsAg ^a	24,2%	35,8%	3,3%
DNA di HBV < 50 UI/mL ^a	49,2%	64,2%	3,3%
Sierconversione dell'HBsAg ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Normalizzazione della ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%

DNA di HBV < 50 UI/mL ^a			
DNA di HBV al basale < 8 log ₁₀ UI/mL	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
DNA di HBV al basale ≥ 8 log ₁₀ UI/mL	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC = F (paziente che non ha completato = fallimento)

* I pazienti randomizzati a placebo che non hanno avuto sierconversione dell'HBe entro la settimana 48 sono stati passati a entecavir in aperto per il secondo anno dello studio; pertanto i dati di confronto randomizzati sono disponibili solo fino alla settimana 48.

La valutazione della resistenza pediatrica si basa su dati provenienti da pazienti pediatrici con infezione cronica da HBV, HBeAg positivi, naive al trattamento con nucleosidi, in due studi clinici (028 e 189). I due studi forniscono dati di resistenza in 183 pazienti trattati e monitorati nel primo anno e in 180 pazienti trattati e monitorati nel secondo anno. Sono state condotte valutazioni genotipiche per tutti i pazienti con campioni a disposizione che hanno avuto un breakthrough virologico entro la settimana 96 o con DNA di HBV ≥ 50 UI/mL alla settimana 48 o alla settimana 96. Durante l'anno 2, è stata rilevata resistenza genotipica a ETV in 2 pazienti (probabilità cumulativa di resistenza dell'1,1% durante l'anno 2).

Resistenza clinica negli Adulti:

i pazienti inizialmente trattati negli studi clinici con entecavir 0,5 mg (mai trattati con nucleosidici) o 1,0 mg (refrattari alla lamivudina) e con una misurazione, durante la terapia, dell'HBV DNA mediante PCR a 24 settimane o in seguito, sono stati monitorati per la resistenza.

Negli studi clinici fino a 240 settimane, in pazienti mai trattati con nucleosidici l'evidenza genotipica delle sostituzioni di ETVr in rT184, rtS202 o rM250 è stata identificata in 3 dei pazienti in terapia con entecavir, 2 dei quali hanno anche avuto breakthrough virologico (vedere tabella). Queste sostituzioni sono state osservate solo in presenza di sostituzioni LVDr (rtM204V e rL180M).

Resistenza genotipica a entecavir emergente fino all'anno 5, studi su pazienti mai trattati prima con nucleosidi					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3 ^a	Anno 4 ^a	Anno 5 ^a
Pazienti trattati e monitorati per quanto riguarda la resistenza ^b	663	278	149	121	108
Pazienti che in un dato anno presentavano:					
- resistenza genotipica a ETV emergente ^c	1	1	1	0	0
- resistenza genotipica a ETV ^c con breakthrough virologico ^d	1	0	1	0	0
Probabilità cumulativa di:					
- resistenza genotipica a ETV emergente ^c	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- resistenza genotipica a ETV ^c con breakthrough virologico ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a I risultati riflettono l'uso di una dose da 1 mg di entecavir per 147 dei 149 pazienti nell'anno 3 e per tutti i pazienti negli anni 4 e 5, e riflettono l'uso di una terapia di associazione con entecavir e lamivudina (seguita da una terapia a lungo termine con entecavir) per una mediana di 20 settimane per 130 dei 149 pazienti nell'anno 3 e per 1 settimana per 1 dei 121 pazienti nell'anno 4 in uno studio roll over.

^b Include i pazienti con almeno una misurazione del DNA di HBV mediante PCR durante il trattamento dalla settimana 24 inclusa alla 58 (anno 1), dalla settimana 58 esclusa alla 102 (anno

- 2), dalla settimana 102 esclusa alla 156 (anno 3) dalla settimana 156 esclusa alla 204 (anno 4) o dalla settimana 204 esclusa alla settimana 252 (anno 5).
- ^c Pazienti che hanno anche sostituzioni della resistenza a lamivudina (LVDr).
- ^d Aumento $\geq 1 \log_{10}$ al di sopra del nadir del DNA di HBV con PCR, confermato con misurazioni successive o alla fine del windowed time point.

Sostituzioni ETVr (oltre alle sostituzioni LVDr rtM204V/I \pm rtL180M) sono state osservate al basale in isolati da 10/187 (5%) pazienti refrattari alla lamivudina trattati con entecavir e monitorati per la resistenza, indicando che il precedente trattamento con lamivudina può selezionare queste sostituzioni di resistenza e che esse possono esistere ad una bassa frequenza prima del trattamento con entecavir. Durante le prime 240 settimane, 3 dei 10 pazienti hanno presentato breakthrough virologico (aumento $\geq 1 \log_{10}$ al di sopra del nadir). L'insorgenza di resistenza ad entecavir in studi su pazienti refrattari alla lamivudina durante 240 settimane è riassunta nella tabella che segue.

Resistenza genotipica a entecavir fino all'anno 5, studi su pazienti refrattari alla lamivudina.					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3 ^a	Anno 4 ^a	Anno 5 ^a
Pazienti trattati e monitorati per quanto riguarda la resistenza ^b	187	146	80	52	33
Pazienti che in un dato anno presentavano:					
- resistenza genotipica a ETV emergente ^c	11	12	16	6	2
- resistenza genotipica a ETV con breakthrough virologico ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Probabilità cumulativa di:					
- resistenza genotipica a ETV emergente ^c	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- resistenza genotipica a ETV ^c con breakthrough virologico ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a I risultati riflettono l'uso di una terapia di associazione con entecavir e lamivudina (seguita da una terapia a lungo termine con entecavir) per una mediana di 13 settimane per 48 degli 80 pazienti nell'anno 3, una mediana di 38 settimane per 10 dei 52 pazienti nell'anno 4, e per 16 settimane per 1 dei 33 pazienti nell'anno 5 in uno studio roll over.

^b Include i pazienti con almeno una misurazione del DNA di HBV mediante PCR durante il trattamento dalla settimana 24 inclusa alla 58 (anno 1), dalla settimana 58 esclusa alla 102 (anno 2), dalla settimana 102 esclusa alla 156 (anno 3) dalla settimana 156 esclusa alla 204 (anno 4) o dalla settimana 204 esclusa alla settimana 252 (anno 5).

^c Pazienti che hanno anche sostituzioni della resistenza alla lamivudina (LVDr).

^d Aumento $\geq 1 \log_{10}$ al di sopra del nadir del DNA di HBV con PCR, confermato con misurazioni successive o alla fine del windowed time point.

^e Resistenza a ETV emersa in uno qualunque degli anni, breakthrough virologico verificatosi nell'anno specificato.

Tra i pazienti refrattari alla lamivudina con DNA di HBV al basale $< 10^7 \log_{10}$ copie/mL, il 64% (9/14) ha raggiunto un livello di DNA di HBV < 300 copie/mL alla settimana 48. Questi 14 pazienti avevano un tasso inferiore di resistenza genotipica a entecavir (18,8% di probabilità cumulativa durante i 5 anni di follow-up) rispetto alla popolazione complessiva studiata (vedere tabella). Inoltre, i pazienti refrattari alla lamivudina che alla settimana 24 hanno raggiunto un valore del DNA di HBV $< 10^4 \log_{10}$ copie/mL con PCR avevano un tasso inferiore di resistenza rispetto a quelli che non hanno raggiunto tale valore (rispettivamente 17,6% di probabilità cumulativa a 5 anni [n=50] verso 60,5% [n=135]).

Analisi integrata di Studi Clinici di fase 2 e 3: In un'analisi integrata post-approvazione dei dati relativi alla resistenza ad entecavir da 17 studi clinici di fase 2 e 3, è stata rilevata la sostituzione rtA181C

associata a resistenza entecavir comparsa in 5 su 1461 soggetti durante il trattamento con entecavir. Questa sostituzione è stata rilevata solo in presenza di sostituzioni associate a resistenza alla lamivudina rtL180M più rtM204V.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Entecavir è assorbito rapidamente con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte in un tempo tra le 0,5 e 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta non è stata determinata. In base alla escrezione urinaria del farmaco immodificato, si stima che la biodisponibilità sia almeno del 70%. A seguito di somministrazioni multiple da 0,1 a 1 mg, si verifica un aumento proporzionato alla dose nei valori di C_{max} e AUC. Lo stato stazionario viene raggiunto tra i 6 e i 10 giorni dopo somministrazione unica giornaliera con ≈ 2 volte l'accumulo. C_{max} e C_{min} allo stato stazionario sono pari rispettivamente a 4,2 e 0,3 ng/mL per dosi da 0,5 mg e rispettivamente 8,2 e 0,5 ng/mL per dosi da 1 mg. La compressa e la soluzione orale si sono dimostrate bioequivalenti in soggetti sani, pertanto entrambe le forme farmaceutiche possono essere utilizzate in maniera intercambiabile.

La somministrazione di 0,5 mg di entecavir con un pasto standard ad alto contenuto di grassi (945 kcal, 54,6 g di grassi) o con un pasto leggero (379 kcal, 8,2 g di grassi) ha presentato un ritardo minimo nell'assorbimento (1 - 1,5 ore a stomaco pieno verso 0,75 ore a stomaco vuoto), una diminuzione di C_{max} del 44-46% e una diminuzione dell'AUC del 18-20%. I valori più bassi di C_{max} e dell'AUC legati all'assunzione con il cibo non sono considerati clinicamente rilevanti nei pazienti mai trattati prima con nucleosidi ma potrebbero influire sull'efficacia nei pazienti refrattari a lamivudina (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione:

il volume stimato di distribuzione per entecavir è in eccesso rispetto all'acqua totale corporea. Il legame con le proteine sieriche umane *in vitro* è $\approx 13\%$.

Biotrasformazione

entecavir non è un substrato, inibitore o induttore del sistema dell'enzima CPYP450. Dopo la somministrazione di ^{14}C -entecavir, non sono stati osservati metaboliti ossidativi o acetilati e sono state invece osservate quantità ridotte di metaboliti di fase II, glucuronide e coniugati solfati.

Eliminazione

entecavir è eliminato prevalentemente per via renale con recupero urinario del farmaco immodificato allo steady-state di circa il 75% della dose. La clearance renale è indipendente dalla dose e varia tra 360 e 471 mL/min suggerendo che entecavir subisce sia una filtrazione glomerulare che una netta secrezione tubulare. Dopo aver raggiunto livelli di picco, le concentrazioni plasmatiche di entecavir sono diminuite in modo bi-esponenziale con un'emivita terminale di eliminazione di ≈ 128 -149 ore. L'indice di accumulo osservato del farmaco è ≈ 2 volte col dosaggio unico giornaliero, suggerendo un'effettiva emivita di accumulo di circa 24 ore.

Compromissione epatica

I parametri farmacocinetici in pazienti con compromissione epatica moderata o grave sono stati simili a quelli in pazienti con funzione epatica normale.

Danno renale

la clearance di entecavir diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina. In una seduta di emodialisi di 4 ore è stato rimosso $\approx 13\%$ della dose e lo 0,3% è stato rimosso con dialisi peritoneale

continua ambulatoriale (CAPD). I dati di farmacocinetica di entecavir a seguito di una dose singola da 1 mg (in pazienti senza infezione da epatite B cronica) sono riportati nella tabella che segue:

	Clearance della creatinina al basale (mL/min)					
	Nessuno >80 (n = 6)	Lieve > 50; ≤ 80 (n = 6)	Moderato 30-50 (n = 6)	Grave 20- < 30 (n = 6)	Grave Gestito con Emodialisi (n = 6)	Grave Gestito con 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
Cl _t /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)

Trapianto di fegato:

l'esposizione a entecavir in pazienti infettati dall'HBV che hanno subito il trapianto epatico in terapia con un dosaggio stabile di ciclosporina A o tacrolimo (n = 9) è stata ≈ 2 volte l'esposizione in soggetti sani con funzione renale normale. L'alterata funzione renale ha contribuito ad aumentare l'esposizione di entecavir in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Sesso:

l'AUC è stato del 14% più alto nelle donne che negli uomini, a causa delle differenze nella funzione renale e nel peso. Dopo aggiustamenti nelle differenze della clearance della creatinina e del peso corporeo non ci sono state differenze nell'esposizione tra maschi e femmine.

Anziani

l'effetto sull'età nella farmacocinetica di entecavir è stato valutato confrontando soggetti anziani con un range di età compreso tra 65 e 83 anni (età media nelle femmine 69 anni, nei maschi 74) con soggetti giovani con un range di età compreso tra 20 e 40 anni (età media nelle femmine 29 anni, nei maschi 25). L'AUC è stato del 29% più alto negli anziani che nei soggetti giovani, dovuto soprattutto alle differenze nella funzione renale e nel peso. Dopo aggiustamenti per differenze della clearance della creatinina e del peso corporeo, i soggetti anziani hanno mostrato l'AUC più alta del 12,5% dei soggetti giovani. L'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con età tra 16 e 75 anni non ha dimostrato che l'età influenza significativamente la farmacocinetica di entecavir.

Razza:

l'analisi farmacocinetica della popolazione non ha dimostrato che la razza influenza significativamente la farmacocinetica di entecavir. Tuttavia si possono trarre conclusioni solo per i gruppi caucasico e asiatico in quanto i soggetti appartenenti ad altri gruppi erano troppo pochi.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di entecavir allo stato stazionario è stata valutata (studio 028)

in soggetti pediatrici HBeAg positivi, dai 2 anni in su e al di sotto dei 18 anni, con malattia epatica compensata, 24 dei quali mai trattati prima con nucleosidi. Nei soggetti mai trattati prima con nucleosidi l'esposizione a entecavir con una dose giornaliera da 0,015 mg/kg fino a un massimo di 0,5 mg era simile all'esposizione raggiunta negli adulti con una dose giornaliera da 0,5 mg. I valori di C_{max} , AUC (0-24), e C_{min} in questi soggetti erano pari rispettivamente a 6,31 ng/mL, 18,33 ng·h/mL e 0,28 ng/mL.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicologia con dose ripetuta sui cani, è stata osservata un'inflammatione perivascolare reversibile a livello del sistema nervoso centrale. Tale inflammatione non è stata però rilevata con dosi

9 e 10 volte superiori a quelle per gli esseri umani (somministrando rispettivamente dosi da 0,5 ed mg). Tale effetto non si è verificato negli studi a dose ripetuta in altre specie, incluse scimmie trattate con entecavir giornalmente per 1 anno a dosi ≥ 100 volte rispetto alle dosi somministrate negli esseri umani.

In studi di tossicologia riproduttiva in cui agli animali è stato somministrato entecavir per 4 settimane, non è stata osservata una perdita della fertilità in ratti maschi o femmine con dosi elevate. Modifiche ai testicoli (degenerazione tubulare seminifera) sono state osservate in studi di tossicologia con dose ripetuta sui roditori e sui cani con dosi superiori a ≥ 26 volte rispetto alle dosi somministrate negli esseri umani. Modifiche ai testicoli non sono state osservate in uno studio di 1 anno sulle scimmie.

Nei ratti e conigli gravidi a cui è stato somministrato entecavir, nessun livello effettivo di embriotossicità o tossicità materna corrispondeva a dosi ≥ 21 volte rispetto alle dosi somministrate negli esseri umani. Nei ratti sono state osservate ad alte dosi: tossicità materna, tossicità embrio-fetale (riassorbimenti), riduzioni del peso corporeo del feto, malformazioni della coda e delle vertebre, ridotta ossificazione (vertebre, sternebre e falangi), e vertebre lombari extra. Nei conigli sono stati osservati ad alte dosi: tossicità embrio-fetale (riassorbimenti), ridotta ossificazione (osso ioide) e aumento dei casi di 13^a costola. In uno studio peri-post natale sui ratti non è stato osservato alcun evento avverso sulla prole. In uno studio a parte in cui è stato somministrato, a ratti femmina in gravidanza ed allattamento, entecavir in dose di 10 mg/kg, sono state osservate sia esposizione fetale all'entecavir che secrezione di entecavir nel latte. Nei giovani ratti trattati con entecavir dal quarto all'ottantesimo giorno postnatale, è stata osservata una risposta moderatamente ridotta agli stimoli acustici durante il periodo di recupero (110-114 giorni postnatali) ma non durante il periodo di somministrazioni a valori di AUC ≥ 92 volte superiori a quelle nell'uomo alla dose di 0,5 mg o alla dose pediatrica equivalente. Dato il margine di esposizione, questo risultato è considerato di rilevanza clinica improbabile.

Non è stata osservata alcuna evidenza di genotossicità in un test di mutagenicità microbica di Ames, in un test di mutazione genica su cellule di mammifero, e in un test di trasformazione su cellule embrionali di criceto siriano. Sia uno studio sul micronucleo che uno studio sulla riparazione del DNA nei ratti, sono stati negativi. Entecavir si è dimostrato clastogenico nelle colture di linfociti umani a concentrazioni sostanzialmente più alte di quelle raggiunte in ambito clinico.

Negli studi di carcinogenità a due anni: sui topi maschi, un aumento dei casi di tumori al polmone, con dosi ≥ 4 e ≥ 2 volte le dosi negli esseri umani, rispettivamente con dosi da 0,5 mg e 1 mg. Lo sviluppo dei tumori è stato preceduto dalla proliferazione di pneumociti nel polmone, che non è stata comunque osservata nei ratti, nei cani o nelle scimmie; questo suggerisce che un evento chiave nello sviluppo di tumori al polmone nei topi è probabilmente specie-specifico. Sono stati osservati i seguenti effetti con somministrazioni per lunghi periodi di tempo: un aumento dei casi di altri tipi di tumore incluso glioma al cervello in ratti maschi e femmine, cancro al fegato in topi maschi, tumori benigni vascolari in topi femmine ed adenomi e carcinomi al fegato in ratti femmine. Comunque non può essere stabilito

precisamente nessun effetto sui livelli. La predittività di tali osservazioni sull'uomo non è nota. Per i dati clinici, vedere paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Macrogol 400
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni di blister in OPA/alluminio/pellicola in alluminio e PVC contenenti 30 compresse rivestite con film.

Confezioni di blister in OPA/alluminio/pellicola in alluminio e PVC, perforati, a dosaggio unitario, contenenti 30 × 1 o 90 × 1 compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene, contenente 30 o 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/004
EU/1/17/1227/005
EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/009
EU/1/17/1227/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: 18 Settembre 2017

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Ireland

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Hungary

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi possono essere presentati contemporaneamente.

Agenzia Italiana del Farmaco