

## entecavir monodratado

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

### APRESENTAÇÃO

Entecavir monodratado 0,5 mg é apresentado em frascos contendo 30 ou 90 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 0,5325 mg de entecavir monodratado que equivale a 0,5 mg de entecavir.

Excipientes ..... q.s.p 1 comprimido  
(lactose monodratada, celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol).

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Entecavir monodratado é indicado para o tratamento de infecção crônica pelo vírus da hepatite B<sup>1</sup> (VHB) em adultos com evidência de replicação viral ativa e também com evidências de elevações persistentes nas aminotransferases séricas ALT e AST ou doença histologicamente ativa.

<sup>1</sup>CID B18.1 - Hepatite crônica viral B sem agente Delta

Os seguintes pontos devem ser considerados quando é iniciada a terapia com entecavir monodratado:

- Esta indicação se baseia nas respostas histológicas, virologias, bioquímicas e sorológicas em pacientes adultos virgens de tratamento com nucleosídeos e pacientes adultos resistentes à lamivudina com infecção VHB crônica com HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo, com doença hepática compensada ou descompensada.
- Existem dados limitados de pacientes adultos com coinfeção HIV e VHB que tenham recebido terapia prévia com lamivudina.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Desfechos na semana 48

A segurança e a eficácia de entecavir monodratado foram avaliadas em três estudos Fase III de controle ativo. Esses estudos incluíram 1.633 pacientes com 16 anos de idade ou mais, com infecção crônica por hepatite B (HBsAg-positivo sérico durante pelo menos 6 meses) acompanhada por evidência de replicação viral (DNA do VHB sérico detectável, medido pela hibridização do bDNA ou por ensaio PCR). Os pacientes apresentaram níveis de ALT persistentemente elevados, ao menos 1,3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), e inflamação crônica na biópsia do fígado, compatível com um diagnóstico de hepatite viral crônica. A segurança e a eficácia de entecavir monodratado também foram avaliadas em um estudo com 191 pacientes, com doença hepática descompensada, infectados com VHB e em um estudo com 68 pacientes coinfectados com VHB e HIV.

### Pacientes virgens de nucleosídeo com doença hepática compensada

**HBeAg-positivo:** o AI 463022 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de entecavir monodratado 0,5 mg uma vez ao dia *versus* lamivudina 100 mg uma vez ao dia, por no mínimo 52 semanas, em 709 pacientes virgens de nucleosídeo (de 715 randomizados) com infecção crônica por hepatite B e HBeAg detectável. A idade média dos pacientes foi de 35 anos; 75% eram do sexo masculino; 57% eram asiáticos, 40% eram caucasianos e 13% haviam recebido anteriormente tratamento com interferon- $\alpha$ . No basal, os pacientes apresentaram uma média do Índice Necroinflamatório de *Knodell* de nível 7,8 de DNA de VHB sérico médio, avaliado por meio do ensaio Roche AmpliCor® PCR, de 9,66 log<sub>10</sub> cópias/mL e nível de ALT sérico médio de 143 U/L. Amostras de biópsia do fígado foram avaliadas em 89% dos pacientes.

**HBeAg-negativo (anti-HBe positivo/DNA do VHB positivo):** o AI 463027 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de entecavir monodratado 0,5 mg uma vez ao dia *versus* lamivudina 100 mg uma vez ao dia, por no mínimo 52 semanas, em 638 pacientes virgens de nucleosídeo (de 648 randomizados), com infecção crônica por hepatite B HBeAg-negativo (HBeAb-positivo). A idade média dos pacientes foi de 44 anos e 76% eram do sexo masculino; 39% eram asiáticos e 58% eram caucasianos; 13% haviam recebido anteriormente tratamento com interferon- $\alpha$ . No basal, os pacientes apresentaram uma média do Índice Necroinflamatório de *Knodell* de nível 7,8 de DNA de VHB sérico médio, avaliado por meio do ensaio Roche AmpliCor® PCR, de 7,58 log<sub>10</sub> cópias/mL e um nível médio de ALT sérica de 142 U/L. Amostras de biópsia do fígado foram avaliadas em 88% dos pacientes.

Nos Estudos AI 463022 e AI 463027, o entecavir monodratado foi superior à lamivudina no objetivo primário da eficácia de Melhora Histológica, definida como 2 pontos ou mais de redução no Índice Necroinflamatório de *Knodell*, sem piora no Índice de Fibrose de *Knodell* na semana 48 e no objetivo secundário de avaliações de eficácia de redução na carga viral e normalização de ALT. A Melhora Histológica e a alteração no Índice de Fibrose de *Ishak* são mostradas na Tabela 1. Avaliações dos resultados bioquímicos, virológicos e sorológicos são mostradas na Tabela 2.

**Tabela 1: Melhora Histológica e Alteração no Índice de Fibrose de *Ishak* na Semana 48, Pacientes Virgens de Nucleosídeo nos Estudos AI 463022 e AI 463027**

	Estudo AI 463022 (HBeAg-Positivo)		Estudo AI 463027 (HBeAg-Negativo)	
	entecavir monodratado 0,5 mg n = 314 <sup>a</sup>	lamivudina 100 mg n = 314 <sup>a</sup>	entecavir monodratado 0,5 mg n = 296 <sup>a</sup>	lamivudina 100 mg n = 287 <sup>a</sup>
<b>Melhora Histológica (Índices de <i>Knodell</i>)</b>				
Melhora <sup>b</sup>	72%*	62%	70%*	61%
Nenhuma melhora	21%	24%	19%	26%
<b>Índice de Fibrose de <i>Ishak</i></b>				
Melhora <sup>c</sup>	39%	35%	36%	38%
Nenhuma alteração	46%	40%	41%	34%
Piora <sup>c</sup>	8%	10%	12%	15%
Faltando biópsia da semana 48	7%	14%	10%	13%

<sup>a</sup> Pacientes com histologia basal avaliável (Índice Necroinflamatório de *Knodell* basal  $\geq 2$ ).

<sup>b</sup>  $\geq 2$  pontos de diminuição no Índice Necroinflamatório de *Knodell*, desde os valores basais, sem piora do Índice de Fibrose de *Knodell*.

<sup>c</sup> Para o Índice de Fibrose de *Ishak*, melhora  $= \geq 1$  ponto de diminuição desde o valor basal e piora  $= \geq 1$  ponto de aumento desde o valor basal.

\*  $p < 0,05$ .

**Tabela 2: Medidas dos Resultados Bioquímicos, Viroológicos e Sorológicos na Semana 48, Pacientes Virgens de Nucleosídeo nos Estudos AI 463022 e AI 463027**

	Estudo AI 463022 (HBeAg-Positivo)		Estudo AI 463027 (HBeAg-Negativo)	
	entecavir monoidratado 0,5 mg n = 354	lamivudina 100 mg n = 355	entecavir monoidratado 0,5 mg n = 325	lamivudina 100 mg n = 313
DNA do VHB <sup>a</sup> Proporção não detectável (< 300 cópias/mL)	67%*	36%	90%*	72%
Média de alteração a partir do basal (log <sub>10</sub> cópias/mL)	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Normalização da ALT ( $\leq 1 \times$ LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Soroconversão de HBeAg	21%	18%	NA	NA

<sup>a</sup> Ensaio Roche Amplicor<sup>®</sup> PCR (LLOQ = 300 cópias/mL).

\*  $p < 0,05$ .

A melhora histológica foi independente dos níveis basais de DNA de VHB ou de ALT.

#### **Pacientes resistentes à lamivudina com doença hepática compensada**

O AI 463026 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de entecavir monoidratado em 286 pacientes (de 293 randomizados) com infecção crônica por hepatite B resistente à lamivudina. Os pacientes que estavam recebendo lamivudina na admissão ao estudo trocaram pelo entecavir monoidratado 1 mg uma vez ao dia (sem um período de *washout* ou de sobreposição), ou continuaram com a lamivudina 100 mg por, no mínimo, 52 semanas. A idade média dos pacientes foi de 39 anos e 76% eram do sexo masculino; 37% eram asiáticos e 62% eram caucasianos; 52% haviam recebido anteriormente tratamento com interferon- $\alpha$ . A média de duração da terapia anterior com lamivudina foi 2,7 anos e 85% apresentavam mutações de resistência à lamivudina no basal em um exame investigacional. No basal, os pacientes apresentaram uma média de Índice Necroinflamatório de *Knodell* de nível 6,5 de DNA de VHB sérico médio, medido pelo ensaio Roche Amplicor<sup>®</sup> PCR, de 9,36 log<sub>10</sub> cópias/mL e um nível sérico de ALT de 128 U/L. Amostras de biópsia do fígado foram coletadas em 87% dos pacientes. Entecavir monoidratado foi superior à lamivudina nas avaliações primárias de Melhora Histológica (utilizando o Índice de *Knodell* na semana 48). Esses resultados e a alteração no

Índice de Fibrose de *Ishak* estão apresentados na Tabela 3. A Tabela 4 apresenta os resultados bioquímicos, virológicos e sorológicos.

<b>Tabela 3: Melhora Histológica e Alteração no Índice de Fibrose de <i>Ishak</i> na Semana 48, Pacientes Resistentes à lamivudina no Estudo AI 463026</b>		
	<b>entecavir monodratado 1 mg n = 124<sup>a</sup></b>	<b>Lamivudina 100 mg n = 116<sup>a</sup></b>
<b>Melhora Histológica (Índices de <i>Knodell</i>)</b>		
Melhora <sup>b</sup>	55%*	28%
Sem melhora	34%	57%
<b>Índice de Fibrose de <i>Ishak</i></b>		
Melhora <sup>c</sup>	34%*	16%
Sem alteração	44%	42%
Piora <sup>c</sup>	11%	26%
Faltou a biópsia da semana 48	11%	16%

<sup>a</sup> Pacientes com histologia basal avaliável (Índice Necroinflamatório de *Knodell* basal  $\geq 2$ ).

<sup>b</sup>  $\geq 2$  pontos de diminuição no Índice Necroinflamatório de *Knodell*, desde os valores basais, sem piora do Índice de Fibrose de *Knodell*.

<sup>c</sup> Para o Índice de Fibrose de *Ishak*, melhora é igual a  $\geq 1$  ponto de diminuição do basal e piora é igual a  $\geq 1$  ponto de aumento do basal.

\*  $p < 0,01$ .

<b>Tabela 4: Resultados Finais Bioquímicos, Virológicos e Solorógicos na Semana 48, Pacientes Resistentes à lamivudina no Estudo AI 463026</b>		
	<b>entecavir monodratado 1 mg n = 141</b>	<b>lamivudina 100 mg n = 145</b>
DNA do VHB <sup>a</sup> Porção não detectável (< 300 cópias/mL)	19%*	1%
Alteração média dos valores basais (log <sub>10</sub> cópias/mL)	-5,11*	-0,48
Normalização da ALT ( $\leq 1$ X LSN)	61%*	15%
Soroconversão de HBeAg	8%	3%

<sup>a</sup> Ensaio Roche Amplicor® PCR.

\*  $p < 0,0001$ .

A melhora histológica foi independente dos níveis basais de DNA de VHB ou de ALT.

#### **Desfechos além da semana 48**

A duração ideal de terapia com entecavir monodratado é desconhecida. De acordo com os critérios dos protocolos dos estudos de fase III, os pacientes descontinuaram o tratamento com entecavir monodratado ou com lamivudina após 52 semanas, de acordo com a definição de resposta baseada na supressão virológica do VHB (< 0,7 MEq/mL por ensaio de bDNA) e perda de HBeAg (em pacientes HBeAg-positivos) ou diminuição de ALT < 1,25 X LSN (em pacientes

HBeAg-negativos) na semana 48. Pacientes que atingiram supressão virológica, mas não resposta sorológica (HBeAg-positivos) ou não atingiram  $ALT < 1,25 \times LSN$  (HBeAg-negativos) continuaram recebendo dose cega por 96 semanas ou até a resposta ser atingida.

Estes guias de gerenciamento específicos para pacientes de protocolo não são destinados como guias de práticas clínicas.

**Pacientes virgens de tratamento com nucleosídeo:** entre pacientes HBeAg-positivos, virgens de tratamento (Estudo AI 463022), 243 (69%) dos pacientes tratados com entecavir monidratado e 164 (46%) tratados com lamivudina, continuaram em tratamento cego por até 96 semanas. Entre os pacientes que continuaram em tratamento cego no segundo ano, 180 (74%) e 60 (37%) dos pacientes tratados com entecavir monidratado e lamivudina, respectivamente, atingiram DNA de VHB  $< 300$  cópias/mL por PCR no final do tratamento (até 96 semanas). 193 (79%) dos pacientes tratados com entecavir monidratado atingiram  $ALT \leq 1 \times LSN$ , comparado a 112 (68%) dos pacientes tratados com lamivudina e soroconversão de HBeAg ocorreu em 26 (11%) e em 20 (12%) dos pacientes tratados com entecavir monidratado e lamivudina, respectivamente. Entre pacientes HBeAg-positivos, virgens de tratamento, 74 (21%) dos que receberam terapia com entecavir monidratado e 67 (19%) dos pacientes tratados com lamivudina, definiram resposta na 48ª semana, descontinuaram o uso do medicamento e foram acompanhados sem tratamento por 24 semanas. Entre os responsivos ao entecavir monidratado, 26 (35%) dos pacientes tiveram DNA de VHB  $< 300$  cópias/mL, 55 (74%) tiveram  $ALT \leq 1 \times LSN$  e 56 (76%) sustentaram soroconversão de HBeAg até o fim do acompanhamento. Entre os responsivos à lamivudina, 20 (30%) dos pacientes apresentaram DNA de VHB  $< 300$  cópias/mL, 41 (61%) apresentaram  $ALT \leq 1 \times LSN$  e 47 (70%) dos pacientes sustentaram soroconversão de HBeAg até o fim do acompanhamento.

Entre pacientes HBeAg-negativos (Estudo AI 463027), virgens de tratamento, 26 (8%) e 28 (9%) dos pacientes tratados com entecavir monidratado ou com lamivudina, respectivamente, continuaram em tratamento cego por até 96 semanas. Nesse pequeno tratamento contínuo de coorte no ano dois, 22 pacientes tratados com entecavir monidratado e 16 com lamivudina apresentaram DNA de VHB  $< 300$  cópias/mL por PCR e 7 e 6 pacientes, respectivamente, apresentaram  $ALT \leq 1 \times LSN$  no fim do tratamento (até 96 semanas).

Entre pacientes HBeAg-negativos, virgens de tratamento, 275 (85%) dos tratados com entecavir monidratado e 245 (78%) dos tratados com lamivudina definiram resposta na 48ª semana, descontinuaram o tratamento e foram acompanhados, sem tratamento, por 24 semanas. Nessa coorte, poucos pacientes em cada braço do tratamento tinham DNA de VHB  $< 300$  cópias/mL por PCR no final do acompanhamento. No fim do acompanhamento, 126 (46%) dos pacientes tratados com entecavir monidratado e 84 (34%) daqueles tratados com lamivudina apresentaram  $ALT \leq 1 \times LSN$ .

**Pacientes resistentes à lamivudina:** entre os pacientes resistentes à lamivudina (Estudo AI 463026), 77 (55%) dos tratados com entecavir monidratado e 3 (2%) dos tratados com lamivudina continuaram em tratamento cego por até 96 semanas. Nessa coorte de pacientes tratados com entecavir monidratado, 31 (40%) atingiram DNA de VHB  $< 300$  cópias/mL, 62 (81%) dos pacientes tiveram  $ALT \leq 1 \times LSN$  e 8 (10%) demonstraram soroconversão de HBeAg no fim do tratamento.

#### **Resultados de estudo de acompanhamento a longo prazo**

AI 463080 foi um estudo fase 4, randomizado, global, observacional e aberto, cujo objetivo foi avaliar os riscos e benefícios do tratamento com entecavir monidratado (0,5 mg/dia ou 1 mg/dia) a longo prazo, em comparação com outros padrões de tratamento análogos de nucleosídeos para Hepatite B, em indivíduos com infecção crônica por VHB (HBC).

Um total de 12.485 pacientes com HBC foram randomizados (1:1), dos quais 12.378 foram tratados com entecavir (n = 6.216) ou outro padrão de tratamento de VHB nucleosídeo não entecavir (n = 6.162), respectivamente. Os pacientes foram avaliados no estado basal e subsequentemente duas vezes por ano (a cada 6 meses) para eventos clínicos por até 10 anos durante o estudo. Os principais eventos clínicos avaliados no estudo foram neoplasias malignas gerais, progressão do VHB relacionada ao fígado, neoplasias malignas não carcinoma hepatocelular (não-CHC), carcinoma hepatocelular (CHC), progressão do VHB não-CHC e mortes, incluindo mortes relacionadas ao fígado. O estudo mostrou que entecavir não foi significativamente associado ao aumento de neoplasias malignas se comparado ao uso de outros padrões de tratamento para VHB análogos de nucleosídeos, conforme avaliado pelo desfecho composto das neoplasias malignas gerais ou pelo desfecho individual da neoplasia maligna não-CHC.

A neoplasia maligna mais comumente relatada foi CHC, seguido de neoplasias gastrointestinais com câncer colorretal e gástrico representando a maioria dos tipos de tumores observados no sistema gastrointestinal em ambos os grupos tratados com entecavir e terapia não-entecavir.

Os dados também mostraram que o uso prolongado de entecavir não foi associado a uma menor ocorrência de progressão da hepatite B ou a uma menor taxa de mortalidade geral. O tratamento com entecavir foi de modo geral bem tolerado, sendo os eventos relatados consistentes com a experiência de segurança acumulada.

Houve um número maior de eventos adversos graves relacionados ao tratamento nos indivíduos do grupo tratado com terapia padrão não-entecavir, quando comparado ao grupo tratado com entecavir (0,8% *versus* 0,2%), o que foi impulsionado principalmente por eventos neuropáticos e musculoesqueléticos que ocorreram em indivíduos tratados com os L-nucleosídeos (como, por exemplo, lamivudina, telbivudina e clevidina). A principal avaliação dos eventos clínicos é apresentada na tabela 5:

**Tabela 5: Principais análises do tempo para eventos adjudicados – indivíduos tratados randomizados**

Desfecho <sup>a</sup>	Número de indivíduos com eventos		Hazard Ratio [entecavir; não entecavir] (IC) <sup>b</sup>	P-valor <sup>c</sup>
	entecavir n = 6.216	Não-entecavir n = 6.162		
<b>Desfechos primários</b>				
Neoplasia maligna geral	331	337	0,93 (0,800, 1,084)	0,3553
Progressão da doença VHB relacionada ao fígado	350	375	0,89 (0,769, 1,030)	0,1182
Morte	238	264	0,85 (0,713, 1,012)	0,0676
<b>Desfechos secundários</b>				
Neoplasia maligna não-CHC	95	81	1,10 (0,817, 1,478)	
CHC	240 <sup>d</sup>	263	0,87 (0,727, 1,032)	

Mortes relacionadas ao fígado	46	48	0,91 (0,608, 1,365)	
<b>Desfecho exploratório pós-hoc</b>				
Progressão da doença VHB não CHC	137	146	0,90 (0,712, 1,135)	

<sup>a</sup> Neoplasia maligna geral é um evento composto por neoplasia maligna CHC ou não-CHC. A progressão da doença pelo VHB relacionada ao fígado é um evento composto de morte relacionada ao fígado, CHC ou progressão da doença pelo VHB não-CHC.

<sup>b</sup> IC 95,03% para neoplasia maligna geral, morte e progressão da doença por VHB relacionada ao fígado; IC 95% para neoplasia maligna não-CHC, CHC, morte relacionada ao fígado e progressão da doença pelo VHB não-CHC.

<sup>c</sup> P-valores são fornecidos aos eventos clínicos que sejam desfechos primários, conforme especificados em protocolo.

<sup>d</sup> Um indivíduo apresentou um evento de CHC pré-tratamento e foi excluído da análise.

IC = intervalo de confiança; n = número total de indivíduos

### Populações especiais

#### - Pacientes com doença hepática descompensada

Em um estudo randomizado aberto, 191 pacientes com infecção crônica por VHB com HBeAg-positivo ou negativo, com evidência de descompensação hepática, definida como uma pontuação de *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) de 7 ou maior, receberam entecavir monodratado 1 mg, uma vez ao dia, ou adefovir dipivoxila 10 mg, uma vez ao dia. Os pacientes eram ou virgens de tratamento para VHB ou previamente tratados (excluindo pré-tratamento com entecavir monodratado, adefovir dipivoxila ou fumarato de tenofovir desoproxila). O entecavir monodratado foi superior ao adefovir dipivoxila no desfecho de eficácia primário de alteração média do valor basal no DNA de VHB sérico por PCR, na semana 24. Resultados para os desfechos selecionados do estudo, na semana 24 e 48, são apresentados na tabela 6.

<b>Tabela 6: Resultados Selecionados nas Semanas 24 e 48, Pacientes com Doença Hepática Descompensada</b>				
	<b>Semana 24</b>		<b>Semana 48</b>	
	<b>ETV 1 mg N = 100</b>	<b>ADV 10 mg N = 91</b>	<b>ETV 1 mg N = 100</b>	<b>ADV 10 mg N = 91</b>
DNA de VHB <sup>a</sup>				
Proporção não detectável (< 300 cópias/mL)	49%*	16%	57%*	20%
Alteração média do valor basal (log <sub>10</sub> cópias/mL)	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Melhoria ou estabilidade da pontuação de CTP <sup>b</sup>	66%	71%	61%	67%

Pontuação para doença terminal de fígado (sigla em inglês MELD)				
Alteração média do valor basal <sup>c</sup>	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Perda de HBsAg	1%	0	5%	0
Normalização de: <sup>d</sup>				
ALT ( $\leq 1 \times$ LSN)	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina ( $\geq 1 \times$ LIN)	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirrubina ( $\leq 1 \times$ LSN)	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)

**Tabela 6: Resultados Seleccionados nas Semanas 24 e 48, Pacientes com Doença Hepática Descompensada (continuação)**

	Semana 24		Semana 48	
	ETV 1 mg N = 100	ADV 10 mg N = 91	ETV 1 mg N = 100	ADV 10 mg N = 91
Tempo de pró-trombina ( $\leq 1 \times$ LSN)	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

<sup>a</sup> Ensaio Roche COBAS Amplicor® PCR (LLOQ = 300 cópias).

<sup>b</sup> Definido como um decréscimo ou nenhuma alteração no basal na pontuação de CTP.

<sup>c</sup> A média do valor inicial da pontuação de MELD foi 17,1 para ETV e 15,3 para ADV.

<sup>d</sup> Denominador: pacientes com valores anormais no início.

\*  $p < 0,05$ .

ETV = entecavir, ADV = adefovir dipivoxila, LSN = Limite Superior da Normalidade, LIN = Limite Inferior da Normalidade.

O tempo para início de carcinoma hepatocelular ou morte (qualquer um que ocorra primeiro) foi comparável nos dois grupos de tratamento.

#### - Pacientes coinfectados com HIV e VHB

O AI 463038 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de entecavir monidratado *versus* placebo, em 68 pacientes coinfectados com HIV e VHB, que apresentaram recorrência de viremia de VHB enquanto recebiam um regime HAART (*highly active antiretroviral therapy*) [terapia antirretroviral altamente ativa] contendo lamivudina. Os pacientes continuaram com seu regime HAART contendo lamivudina (300 mg/dia) e foram designados para acrescentar 1 mg de entecavir monidratado uma vez ao dia (51 pacientes) ou placebo (17 pacientes), durante 24 semanas, seguidas por uma fase aberta, por um período adicional de 24 semanas, em que todos os pacientes receberam entecavir monidratado. No basal, os pacientes apresentaram um nível sérico médio de DNA do VHB, por PCR, de 9,13  $\log_{10}$  cópias/mL. 99% dos pacientes eram HBeAg-positivos no basal, com um nível basal médio de ALT de 71,5 U/L. Os níveis médios de RNA de HIV permaneceram estáveis em aproximadamente 2  $\log_{10}$  cópias/mL até a semana 24 da terapia cega. Os resultados bioquímicos e virológicos na semana 24 são apresentados na Tabela 7. Não há dados em pacientes coinfectados com HIV e VHB que não receberam terapia prévia com lamivudina. Entecavir monidratado não foi avaliado em pacientes coinfectados com HIV e VHB que não estivessem recebendo simultaneamente tratamento efetivo para HIV.

<b>Tabela 7: Resultados Bioquímicos e Viroológicos na Semana 24, Estudo AI 463038</b>		
	<b>entecavir monidratado 1 mg<sup>a</sup></b> <b>n = 51</b>	<b>placebo<sup>a</sup></b> <b>n = 17</b>
DNA de VHB <sup>b</sup>		
Proporção não detectável (< 300 cópias/mL)	6%	0
Alteração média desde valores basais (log <sub>10</sub> cópias/mL)	- 3,65*	+ 0,11
Normalização da ALT (≤ 1 X LSN)	34% <sup>c</sup>	8% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Todos os pacientes também receberam um regime HAART contendo lamivudina.

<sup>b</sup> Ensaio Roche Amplicor® PCR (LLOQ = 300 cópias).

<sup>c</sup> Porcentagem de pacientes com ALT anormal (> 1 X LSN) no basal que atingiram normalização ALT (n = 35 para entecavir monidratado e n = 12 para placebo).

\*  $p < 0,0001$ .

Para pacientes originalmente determinados para entecavir monidratado, no fim da fase aberta (semana 48), 8% dos pacientes tinham DNA de VHB < 300 cópias/mL por PCR, a principal alteração do basal de DNA de VHB por PCR foi de - 4,20 log<sub>10</sub> cópias/mL e 37% dos pacientes com ALT anormal no basal tiveram normalização ALT (< 1 X LSN).

#### **- Pacientes que receberam transplante de fígado**

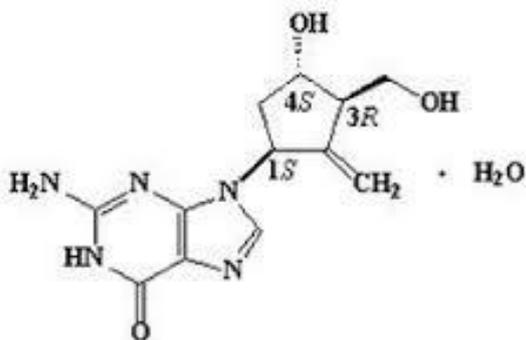
A segurança e a eficácia de entecavir monidratado 1 mg uma vez ao dia foram avaliadas em um estudo aberto, braço único, com 65 pacientes que haviam recebido transplante de fígado devido a complicações decorrentes de infecção crônica por VHB e com DNA de VHB < 172 UI/mL (aproximadamente 1000 cópias/mL) no momento do transplante. A população do estudo era composta por 82% do sexo masculino; 39% caucasianos e 37% asiáticos; com idade média de 49 anos; 89% eram HBeAg-negativos no momento do transplante. Dos 61 pacientes avaliados quanto à eficácia (recebendo entecavir monidratado por pelo menos 1 mês), 60 receberam também imunoglobulina anti-hepatite B como parte do regime de profilaxia pós-transplante. Na semana 72 pós-transplante, nenhum dos pacientes avaliados apresentou recorrência de VHB [definida como DNA de VHB ≥ 50 UI/mL (cerca de 300 cópias/mL)] pela análise da última observação realizada (LOCF). A frequência e a natureza dos eventos adversos encontrados neste estudo foram consistentes com aqueles esperados para pacientes fígado-transplantados e também com o perfil de segurança já conhecido para entecavir monidratado.

#### **- Grupos raciais/étnicos**

A segurança e a eficácia de entecavir monidratado 0,5 mg uma vez por dia foram avaliadas em um estudo aberto, braço único, em pacientes com infecção crônica por VHB, HBeAg-positivo ou negativo, virgem de nucleosídeos, negros/afroamericanos (n = 40) e hispânicos (n = 6). Neste estudo, 76% dos pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 42 anos; 57% HBeAg-positivos, com valor basal médio de DNA de VHB de 7,0 log<sub>10</sub> UI/mL e valor basal médio de ALT de 162 U/L. Na semana 48, 32 de 46 pacientes (70%) tiveram DNA de VHB < 50 UI/mL (cerca de 300 cópias/mL), 31 dos 46 pacientes (67%) apresentaram normalização da ALT (≤ 1 vez LSN) e 12 de 26 (46%) de HBeAg-positivos tiveram soroconversão do HBe.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Entecavir monidratado é um análogo de nucleosídeo guanosino, com atividade seletiva contra o vírus da hepatite B (VHB). O nome químico do entecavir é 2-amino-1,9-diidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-ciclopentil]-6H-purina-6-ona, monidratado. Sua fórmula molecular é  $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$ , que corresponde a um peso molecular de 295,3. O entecavir apresenta a seguinte fórmula estrutural:



### Farmacodinâmica

#### Mecanismo de ação

O entecavir é um análogo de nucleosídeo guanosino, com uma atividade contra a polimerase do VHB. Ele é eficientemente fosforilado na forma ativa de trifosfato (TP), que tem uma meia-vida intracelular de 15 horas.

Por meio da competição com o substrato natural deoxiguanosina TP, entecavir-TP inibe funcionalmente todas as três atividades da polimerase viral (transcriptase reversa, rt): (1) *priming* da polimerase do VHB, (2) transcrição reversa da fita negativa do mensageiro pré-genômico do RNA e (3) síntese da fita positiva de DNA do VHB. Entecavir-TP é um fraco inibidor das polimerases de DNA celular  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\delta$  e da polimerase de DNA mitocondrial  $\gamma$  com valores de  $K_i$  variando de 18 a  $> 160 \mu M$ .

#### Atividade antiviral

A concentração de entecavir que inibiu 50% da síntese do DNA viral ( $EC_{50}$ ) foi de  $0,004 \mu M$  em células humanas HepG2 transfectadas com o tipo selvagem de VHB. O valor médio de  $EC_{50}$  para entecavir contra VHB resistentes à lamivudina (rtL180M, rtM204V) foi de  $0,026 \mu M$  (entre  $0,010 - 0,059 \mu M$ ).

A coadministração de inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo (ITRNs) de HIV com entecavir monidratado não tem a probabilidade de reduzir a eficácia antiviral do entecavir monidratado contra o VHB, ou de nenhum desses agentes contra o HIV. Em ensaios de combinação do VHB *in vitro*, a atividade antiviral do entecavir não foi afetada pela presença de abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir ou zidovudina. Em ensaios antivirais do HIV, o entecavir não apresentou efeito sobre a atividade anti-HIV *in vitro* desses seis ITRNs ou emtricitabina em concentrações  $> 100$  vezes a  $C_{max}$  de entecavir com 1 mg de dose.

#### Atividade antiviral contra o HIV

Uma análise abrangente da atividade inibitória do entecavir em isolados laboratoriais e clínicos do HIV tipo 1 (HIV-1), utilizando-se uma variedade de células e condições de ensaio, resultou em valores de  $EC_{50}$  que variaram de  $0,026$  a  $> 10 \mu M$ . Os valores mais baixos de  $EC_{50}$  foram observados quando houve diminuição da carga viral utilizada no ensaio. Em cultura de células, o entecavir selecionou para uma substituição M184I na transcriptase reversa do HIV, em concentrações micromolares, confirmando sua pressão inibitória em concentrações elevadas. Variantes do HIV, com substituição M184V, apresentaram perda de sensibilidade ao entecavir.

## Resistência ao fármaco

### - *In vitro*

Em ensaios baseados em células, reduções de 8 a 30 vezes na sensibilidade fenotípica do entecavir foram observadas para as cepas resistentes à lamivudina. Para reduções adicionais (> 70 vezes) na sensibilidade fenotípica do entecavir, foi necessária a presença de substituições aminoácidas no rtM204I/V com ou sem alteração em rtL180M e substituições adicionais nos resíduos rtT184, rtS202 ou rtM250, ou a combinação destas substituições com ou sem uma substituição rtI169 na transcriptase reversa do VHB.

Cepas resistentes à lamivudina com rtL180M e rtM204V, em combinação com a substituição do aminoácido rtA181C, conferiram uma redução de 16 a 122 vezes na susceptibilidade fenotípica do entecavir.

### - Estudos clínicos

**Pacientes virgens de tratamento com nucleosídeo:** avaliações genotípicas foram realizadas em amostras (> 300 cópias/mL de soro com DNA de VHB) de 562 pacientes tratados com entecavir monodratado, por até 96 semanas, em estudos com pacientes virgens de tratamento com nucleosídeo (AI 463022, AI 463027 e estudo de extensão AI 463901). Na semana 96, a evidência de substituição de aminoácido na rtS202G, com substituições na rtM204V e rtL180M, foi detectada em VHB de 2 pacientes (2/562 = < 1%) e um deles apresentou rebote virológico ( $\geq 1$  log de aumento sobre nadir). Além disso, substituições de aminoácido na rtM204I/V e rtL180M, rtL80I ou rtV173L, que levaram à diminuição da sensibilidade fenotípica ao entecavir na ausência de mudanças na rtT184, rtS202 ou rtM250, foram detectados no VHB de 3 pacientes (3/562 = < 1%) que apresentaram rebote virológico. Para pacientes que continuaram o tratamento após 48 semanas, 75% (202/269) tiveram DNA de VHB < 300 cópias/mL no final do tratamento (até 96 semanas).

Pacientes virgens de tratamento HBeAg-positivos (n = 243) e HBeAg-negativos (n = 39), que falharam para atingir a resposta completa definida do estudo em 96 semanas, continuaram o tratamento com entecavir em um estudo de extensão. A resposta completa para HBeAg-positivo foi < 0,7 MEq/mL (aproximadamente  $7 \times 10^5$  cópias/mL) de DNA de VHB sérico e perda de HBeAg; para HBeAg-negativo foi < 0,7 MEq/mL de DNA de VHB e normalização de ALT. Pacientes receberam 1 mg de entecavir, uma vez ao dia, por um período adicional de até 144 semanas. Desses 282 pacientes, 141 pacientes HBeAg-positivos e 8 pacientes HBeAg-negativos entraram no estudo de extensão de acompanhamento de longa duração e foram avaliados para resistência ao entecavir. Entre os 149 pacientes que entraram no estudo de extensão, 88% (131/149), 92% (137/149) e 92% (137/149) atingiram DNA de VHB sérico < 300 cópias/mL nas semanas 144, 192 e 240 (incluindo final do tratamento), respectivamente. Nenhuma nova substituição associada à resistência ao entecavir foi identificada na comparação dos genótipos dos isolados avaliados com seus respectivos isolados basais. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento das substituições relacionadas à resistência ao entecavir em rtT184, rtS202 ou rtM250 (na presença das substituições em rtM204V e rtL180M) nas semanas 48, 96, 144, 192 e 240 foi 0,2%; 0,5%; 1,2%; 1,2% e 1,2%, respectivamente.

**Pacientes resistentes à lamivudina:** avaliações genotípicas foram realizadas em amostras disponíveis de 190 pacientes tratados com entecavir monodratado por até 96 semanas em estudos de VHB resistente à lamivudina (AI 463026, AI 463014, AI 463015 e estudo de extensão AI 463901). Na semana 96, substituições de aminoácidos associadas à resistência em rtS202, rtT184 ou rtM250, com ou sem alterações em rtI169, na presença de substituições aminoácidas em rtM204I/V com ou sem rtL180M, rtL80V ou rtV173L/M surgiram no VHB de 22 pacientes (22/190 = 12%), sendo que 16 apresentaram rebote virológico ( $\geq 1$  log<sub>10</sub> de aumento sobre nadir) e 4 nunca tiveram supressão viral < 300 cópias/mL. O VHB de 4 desses pacientes possuía substituições de resistência ao entecavir no basal e adquiriu alterações no tratamento com

entecavir. Além dos 22 pacientes, 3 outros apresentaram rebote virológico com o surgimento de rtM204I/V e rtL180M, rtL80V ou rtV173L/M. Para isolados de pacientes que apresentaram rebote virológico com o aparecimento de substituições de resistência (n = 19), a média de alteração nos valores de EC<sub>50</sub> do entecavir quando comparado à referência, foi 19 vezes no basal e 106 vezes no período de rebote virológico. Para pacientes que continuaram o tratamento além das 48 semanas, 40% (31/77) tinha DNA de VHB < 300 cópias/mL no final do tratamento (até 96 semanas).

Pacientes resistentes à lamivudina (n = 157), que falharam para atingir resposta completa definida do estudo na semana 96, continuaram o tratamento com entecavir. Os pacientes receberam 1 mg de entecavir, uma vez ao dia, por um período adicional de até 144 semanas. Desses pacientes, 80 entraram no estudo de acompanhamento de longa duração e foram avaliados para a resistência ao entecavir. Nas semanas 144, 192 e 240 (incluindo o final do tratamento), 34% (27/80), 35% (28/80) e 36% (29/80), respectivamente, atingiram DNA de VHB < 300 cópias/mL. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de substituições rtT184, rtS202 ou rtM250 associadas à resistência ao entecavir (na presença de substituições rtM204I/V com ou sem rtL180M) nas semanas 48, 96, 144, 192 e 240 foi 6,2%, 15%, 36,3%, 46,6% e 51,5%, respectivamente. O VHB de 6 pacientes desenvolveu substituições de aminoácidos na rtA181C/G/S/T enquanto eram tratados com entecavir e, desses, 4 desenvolveram substituições de resistência ao entecavir nas rtT184, rtS202 ou rtM250 e 1 tinha uma substituição na rtT184S no basal. Dos 7 pacientes cujo VHB tinha uma substituição na rtA181 no basal, 2 pacientes também tinham substituições na rtT184, rtS202 ou rtM250 no basal e outros 2 pacientes desenvolveram-nas enquanto estavam sob tratamento com entecavir.

**Resistência cruzada:** resistência cruzada foi observada entre análogos de nucleosídeos de VHB. Em ensaios baseados em células, entecavir apresentou inibição de 8 a 30 vezes menor na síntese do DNA de VHB para o VHB contendo substituições de resistência à lamivudina e à telbivudina rtM204I/V com ou sem rtL180M em relação ao vírus selvagem de VHB. Substituições rtM204I/V com ou sem rtL180M, rtL80I/V ou rtV173L, que estão associadas com resistência à lamivudina e à telbivudina, também decrescem a sensibilidade fenotípica ao entecavir. A eficácia de entecavir contra VHB com substituições associadas à resistência ao adefovir não foram estabelecidas nos estudos clínicos. Isolados de VHB de pacientes resistentes à lamivudina com falha na terapia com entecavir foram susceptíveis ao adefovir em cultura celular, mas permaneceram resistentes à lamivudina. Genomas recombinantes de VHB codificando substituições associadas à resistência ao adefovir em rtN236T ou rtA181V apresentaram 0,3 e 1,1 vezes de alteração na susceptibilidade ao entecavir em cultura celular, respectivamente.

**Análise integrada de estudos clínicos fase 2 e 3:** em uma análise integrada pós-aprovação de dados de resistência ao entecavir proveniente de 17 estudos clínicos fases 2 e 3, uma substituição emergente rtA181C, associada à resistência ao entecavir, foi detectada em 5 dos 1461 indivíduos durante o tratamento com entecavir. Essa substituição foi detectada apenas em presença de substituições rtL180M e rtM204V associadas à resistência a lamivudina.

#### - Farmacocinética

As farmacocinéticas de dose única e múltipla de entecavir foram avaliadas em voluntários sadios e pacientes com infecção crônica de hepatite B.

#### - Absorção

Em voluntários sadios, entecavir foi rapidamente absorvido com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 0,5 e 1,5 horas após administração oral. Houve um aumento proporcional à dose nos valores de pico de concentração plasmática (C<sub>max</sub>) e área sobre a curva (ASC) no estado de equilíbrio de acordo com doses múltiplas diárias entre 0,1 e 1 mg. O estado de equilíbrio foi

atingido após 6-10 dias da administração de uma dose única diária com acúmulo aproximado de 2 vezes a concentração.  $C_{max}$  e concentração plasmática no estado de equilíbrio foram de 4,2 e 0,3 ng/mL, respectivamente, para a dose de 0,5 mg e, 8,2 e 0,5 ng/mL, respectivamente, para dose de 1 mg.

Efeitos da alimentação na absorção oral: a administração oral de entecavir 0,5 mg com refeição padrão gordurosa (945 kcal, 54,6 g de gordura) ou refeição leve (379 kcal, 8,2 g de gordura) resultou em atraso na absorção (1-1,5 hora alimentado vs. 0,75 hora em jejum), diminuição na  $C_{max}$  de 44-46% e diminuição na ASC de 18-20%.

#### - Distribuição

Baseando-se no perfil farmacocinético de entecavir após administração oral, o volume aparente de distribuição estimado para entecavir está em excesso no total de água presente no corpo, sugerindo que entecavir é distribuído extensivamente nos tecidos.

A ligação de entecavir às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de, aproximadamente, 13%.

#### - Metabolismo e eliminação

Após a administração de  $^{14}C$ -entecavir em humanos e ratos, nenhum metabólito oxidativo ou acetilado foi observado. Quantidade mínima de metabólitos de fase II (conjugados de glucuronida e sulfato) foi observada. Entecavir não é um substrato, inibidor ou indutor, do sistema enzimático CYP450 (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Interações medicamentosas**).

Após atingir níveis de pico, as concentrações plasmáticas de entecavir diminuíram de maneira biexponencial com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 128-149 horas. O índice de acúmulo observado de fármaco é aproximadamente 2 vezes maior com dose única diária, sugerindo um tempo de meia-vida efetivo do acúmulo de aproximadamente 24 horas.

Entecavir é predominantemente eliminado pelos rins com recuperação urinária do fármaco inalterado no estado de equilíbrio variando de 62%-73% da dose administrada. A depuração renal é independente da dose e varia entre 360 e 471 mL/min sugerindo que entecavir passa tanto por filtração glomerular quanto por secreção da rede tubular (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

#### - Populações Especiais

##### Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do entecavir após uma dose única de 1 mg foi estudada em pacientes (sem infecção crônica por hepatite B) com graus selecionados de insuficiência renal, incluindo pacientes cuja insuficiência renal era controlada por hemodiálise ou por diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Os resultados são apresentados na Tabela 8:

**Tabela 8: Parâmetros Farmacocinéticos em Indivíduos com Graus Selecionados de Função Renal**

	Grupo de Função Renal					
	Depuração da Creatinina Basal (mL/min)					
	Sem insuficiência > 80 (n = 6)	Leve > 50 a ≤ 80 (n = 6)	Moderada 30 a 50 (n = 6)	Grav e < 30 (n = 6)	Grave Controlada com Hemodiálise <sup>a</sup> (n = 6)	Grave Controlad a com DPAC (n = 4)
$C_{max}$ (ng/mL) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
ASC <sub>(0-T)</sub> (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)

<sup>a</sup> Administrado imediatamente após hemodiálise.

CLR = depuração renal; CLT/F = depuração oral aparente

Após uma dose única de 1 mg de entecavir administrado 2 horas antes da sessão de hemodiálise, foram removidos aproximadamente 13% da dose de entecavir durante 4 horas de hemodiálise. DPAC removeu aproximadamente 0,3% da dose, durante 7 dias.

### Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do entecavir, após uma dose única de 1 mg, foi estudada em pacientes (sem infecção crônica por hepatite B) com insuficiência hepática moderada e grave (*Child-Pugh* classe B ou C). A farmacocinética do entecavir foi semelhante entre os pacientes com insuficiência hepática e indivíduos saudáveis de controle; portanto, nenhum ajuste na dosagem de entecavir monodratado é recomendado para pacientes com insuficiência hepática.

### Pacientes que receberam transplante de fígado

Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança de entecavir monodratado em pacientes que receberam transplante de fígado. Em um pequeno estudo piloto de uso de entecavir em receptores de transplante de fígado, infectados por VHB, com uma dose estável de ciclosporina A (n = 5) ou de tacrolimo (n = 4), a exposição ao entecavir foi de aproximadamente 2 vezes a exposição em indivíduos saudáveis, com função renal normal. A função renal alterada contribuiu para o aumento da exposição ao entecavir nesses pacientes. O potencial de interações farmacocinéticas entre entecavir e ciclosporina A ou tacrolimo não foi formalmente avaliado.

### Pacientes geriátricos

O efeito da idade na farmacocinética do entecavir foi avaliado por meio da administração de uma dose única oral de 1 mg em voluntários jovens e idosos saudáveis. A ASC de entecavir foi 29,3% maior em voluntários idosos em relação aos jovens. A disparidade na exposição entre voluntários jovens e idosos foi provavelmente atribuída a diferenças na função renal. O ajuste de dose de entecavir monodratado deve ser baseado na função renal do paciente e não na idade.

### Sexo/Raça

Sexo ou raça não interferem no perfil farmacocinético de entecavir.

### - Interações medicamentosas

O metabolismo de entecavir foi avaliado em estudos *in vitro* e *in vivo*. Entecavir não é um substrato, inibidor ou indutor, do sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). Em concentrações de até, aproximadamente, 10.000 vezes maiores que aquelas obtidas em humanos, entecavir não inibiu nenhuma das principais enzimas do CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 e 2E1. Em concentrações de até aproximadamente 340 vezes maiores que aquelas observadas em humanos, entecavir não induziu as enzimas humanas do CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 e 2B6.

É improvável que a farmacocinética do entecavir seja afetada pela coadministração de agentes que também sejam metabolizados pelo sistema CYP450, induzem ou inibem o sistema CYP450. Da mesma maneira, é improvável que a farmacocinética de conhecidos substratos de CYP seja afetada pela coadministração de entecavir.

O estado de equilíbrio farmacocinético de entecavir e medicamentos coadministrados não foi alterado em estudos de interação de entecavir com lamivudina, adefovir dipivoxila e fumarato de tenofovir desoproxila (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O entecavir monodratado é contraindicado em pacientes que previamente demonstraram hipersensibilidade ao entecavir ou a qualquer outro componente do produto.

#### **Categoria de risco na gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Atenção:** o tratamento com entecavir monodratado não diminui o risco de transmissão do VHB para outras pessoas por meio da relação sexual, compartilhamento de agulhas ou exposição ao sangue. Converse com seu paciente sobre a prática de relações sexuais seguras. Oriente-o a nunca compartilhar agulhas ou itens pessoais que possam estar contaminados com sangue ou fluidos corpóreos, como escovas de dentes ou lâminas de barbear.

#### **Exacerbação aguda grave da hepatite B**

Exacerbação aguda de hepatite B foi relatada em pacientes que descontinuaram terapia para hepatite B, incluindo a terapia com entecavir monodratado. A maioria das exacerbações pós-tratamento parecem ser autolimitadas. No entanto, exacerbações graves, incluindo casos fatais, podem ocorrer. A relação causal desses eventos com a descontinuação da terapia é desconhecida. A função hepática deve ser monitorada com acompanhamento clínico e laboratorial, por alguns meses, em pacientes que descontinuaram a terapia para hepatite B. Se apropriada, a reintrodução da terapia para hepatite B deve ser garantida (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS: Exacerbações da hepatite após descontinuação do tratamento**).

#### **Pacientes coinfectados com HIV e VHB**

Entecavir monodratado não foi avaliado em pacientes coinfectados com HIV e VHB que não estejam recebendo, simultaneamente, tratamento efetivo para HIV. Estudos clínicos limitados sugerem que existe um potencial para o desenvolvimento da resistência aos inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo (ITRNs) de HIV se entecavir monodratado for usado no tratamento de hepatite B crônica em pacientes com HIV que não estão sendo tratados. Portanto, a terapia com entecavir monodratado não é recomendada em pacientes coinfectados que não estão recebendo terapia ativa antirretroviral (HAART). Antes de iniciar a terapia com entecavir monodratado, os pacientes devem realizar um teste para HIV. Entecavir monodratado não foi estudado para tratamento de pacientes com HIV e não é recomendado para este uso.

#### **Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose**

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos isolados ou em combinação com antirretrovirais.

A maioria dos casos tem ocorrido em mulheres. Obesidade e prolongamento da exposição aos nucleosídeos podem ser fatores de risco. Deve-se ter cautela na administração de análogos de nucleosídeos em qualquer paciente com fator de risco conhecido para doença de fígado, entretanto, alguns casos têm sido reportados em pacientes sem histórico desses fatores de risco. O tratamento com entecavir monodratado deverá ser suspenso em qualquer paciente que apresentar sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou de hepatotoxicidade pronunciada (a qual pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações de transaminases acentuadas).

### **Carcinogênese, mutagênese e infertilidade**

Estudos de carcinogenicidade oral, a longo prazo, em camundongos e ratos foram conduzidos com exposições de até 42 vezes (camundongos) e 35 vezes (ratos) daquelas observadas em humanos, com maior dose recomendada de 1 mg/dia. Em estudos com camundongos e ratos, entecavir foi positivo para achados carcinogênicos.

Em camundongos, adenomas de pulmão aumentaram em machos e fêmeas com exposição de 3 a 40 vezes daquelas em humanos. Carcinomas de pulmão aumentaram em camundongos machos e fêmeas com exposição de 40 vezes daquelas em humanos. Adenomas e carcinomas combinados aumentaram em camundongos machos com exposição 3 vezes e em camundongos fêmeas com exposição 40 vezes daquelas em humanos. O desenvolvimento de tumor foi precedido por proliferação de pneumócitos nos pulmões, o que não foi observado em ratos, cães ou macacos aos quais foi administrado o entecavir, dando suporte à conclusão de que os tumores nos pulmões de camundongos são um evento específico da espécie. Carcinomas hepatocelulares aumentaram em machos e adenomas combinados com carcinoma hepático também aumentaram com exposição 42 vezes daquelas em humanos. Tumores vasculares em camundongos fêmeas (hemangiomas de ovários e útero e hemangiosarcomas de baço) aumentaram com exposição de 40 vezes daquelas em humanos. Em ratos, adenomas hepatocelulares aumentaram em fêmeas com exposição de 24 vezes daquelas em humanos; carcinomas combinados com adenomas também aumentaram em fêmeas com exposição de 24 vezes daquelas em humanos. Gliomas cerebrais foram induzidos em machos e fêmeas com exposição de 35 a 24 vezes daquelas em humanos. Fibromas de pele foram induzidos em fêmeas com exposição de 4 vezes daquelas em humanos.

Não se sabe se os resultados dos estudos de carcinogenicidade em roedores são preditivos para humanos.

Dados de um estudo clínico de longo prazo mostraram que entecavir monoidratado não foi associado a um risco aumentado de neoplasias malignas quando comparado a outros padrões de tratamento de hepatite B análogos de nucleosídeos, em indivíduos com infecção crônica pelo VHB (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: Resultados de estudo de acompanhamento a longo prazo**).

O entecavir foi clastogênico para culturas de linfócito humano. Entecavir não foi mutagênico no ensaio de mutagenicidade microbiana Ames, usando culturas de *S. typhimurium* e *coli* na presença ou ausência de ativação metabólica, um ensaio de mutação de gene em célula de mamíferos e em um ensaio de transformação, com células de embrião de hamster sírio. O entecavir também foi negativo em um estudo oral de micronúcleo e em um estudo oral de reparo de DNA em ratos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, em que foram administradas nos animais doses de até 30 mg/kg por até 4 semanas, não houve evidência de efeitos sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas com exposição sistêmica > 90 vezes àquelas atingidas em humanos com maior dose recomendada de 1 mg/dia. Em estudos de toxicidade em roedores e cães, foi observada uma degeneração tubular seminífera com exposições  $\geq$  35 vezes daquelas atingidas em humanos. Nenhuma alteração testicular foi evidente em macacos.

### **Uso em populações específicas**

#### **- Gravidez**

#### **Categoria de risco na gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que estudos de reprodução não são sempre preditivos para a resposta humana, entecavir monoidratado deve ser utilizado durante a gravidez somente se realmente necessário e após consideração cuidadosa dos riscos e benefícios. Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos. Não houve sinais de toxicidade embriofetal ou materna quando animais prenhas receberam

entecavir em exposições de 28 (ratos) e 212 (coelhos) vezes aproximadamente da exposição humana atingida na maior dose recomendada em humanos de 1 mg/dia. Em ratos, toxicidade materna, toxicidade embriofetal (reabsorções), pesos corporais fetais mais baixos, más-formações vertebrais da cauda, ossificação reduzida (vértebras, esternes e falanges), vértebras extralombares e costelas foram observadas em exposições de 3100 vezes daquelas em humanos. Em coelhos, toxicidade embriofetal (reabsorções), ossificação reduzida (hioide) e uma incidência aumentada da 13ª costela foram observadas em exposições de 883 vezes daquelas em humanos. Em um estudo pré-natal e pós-natal em ratos, não foi observado nenhum efeito adverso sobre a descendência com administração oral de entecavir com exposições > 94 vezes à exposição humana.

#### **- Trabalho de parto**

Não há estudos em mulheres grávidas e não há dados sobre o efeito do entecavir monodratado sobre a transmissão do VHB de mãe para filho. Portanto, intervenções apropriadas devem ser utilizadas para evitar a aquisição neonatal do VHB.

#### **- Lactação**

O entecavir é excretado no leite de ratas. Não se sabe se esse fármaco é excretado no leite humano. Mães devem ser instruídas a não amamentar, caso estejam tomando entecavir monodratado.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

#### **- Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia de entecavir em pacientes com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas.

#### **- Uso geriátrico**

Os estudos clínicos de entecavir monodratado não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais, para determinar se eles respondem de maneira diferente aos indivíduos mais jovens. O entecavir é excretado principalmente pelos rins e o risco de reações tóxicas a esse fármaco pode ser maior em pacientes com função renal prejudicada. Como os pacientes idosos têm uma probabilidade maior de apresentar função renal diminuída, deve-se tomar cuidado na escolha da dose e pode ser interessante monitorar a função renal (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Pacientes com insuficiência renal**).

#### **- Pacientes com insuficiência renal**

O ajuste de dose de entecavir monodratado é recomendado para pacientes com depuração de creatinina menor que 50 mL/min, incluindo pacientes sob hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC).

#### **- Pacientes que receberam transplante de fígado**

Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança de entecavir monodratado em pacientes que receberam transplante de fígado. Em um estudo aberto, braço único, pacientes com DNA de VHB menor que 172 UI/mL no momento do transplante foram tratados com entecavir monodratado 1 mg ao dia após o transplante. A frequência e natureza dos eventos adversos encontrados nesse estudo foram consistentes com aqueles esperados para pacientes fígado-transplantados e também com o perfil de segurança já conhecido para entecavir monodratado. Dos 61 pacientes avaliados, nenhum apresentou recorrência do vírus (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: Pacientes que receberam transplante de fígado**).

Se o tratamento com entecavir monodratado for necessário em pacientes que receberam transplante de fígado e que receberam ou estão recebendo imunossupressores que podem afetar a

função renal, como ciclosporina ou tacrolimo, a função renal deve ser cuidadosamente avaliada antes e durante o tratamento com entecavir monoidratado.

**- Grupos raciais/étnicos**

Dados limitados de um estudo aberto, braço único, de entecavir monoidratado em pacientes com infecção crônica por VHB, virgens de nucleosídeos e predominantemente negros/afroamericanos, demonstrou segurança e eficácia viral consistentes com as observadas em estudos clínicos controle (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: Grupos raciais/étnicos**).

**Atenção: Contém LACTOSE.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interação com medicamentos**

Como entecavir é predominantemente eliminado pelos rins, a coadministração de entecavir monoidratado com medicamentos que reduzem a função renal ou que competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações dos dois medicamentos no sangue.

A coadministração de entecavir monoidratado com lamivudina, adefovir dipivoxila ou fumarato de tenofovir desoproxila resultou em interações medicamentosas não significantes. Os efeitos da coadministração de entecavir monoidratado com outros medicamentos que são excretados pelos rins ou que afetam a função renal não foram avaliados. Pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos, quando entecavir monoidratado é coadministrado com esses medicamentos.

### **Interação com alimentos**

A administração de entecavir com alimentos reduz a absorção (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), proteger da umidade.

### **Prazo de validade**

Apresentação em frasco com 30 comprimidos: 36 meses após a data de fabricação.

Apresentação em frasco com 90 comprimidos: 24 meses após a data de fabricação.

Apresentação em frasco com 30 comprimidos: Após aberto, válido por 30 dias.

Apresentação em frasco com 90 comprimidos: Após aberto, válido por 90 dias.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

**entecavir monoidratado 0,5 mg:** comprimido revestido, de cor branca, circular, biconvexo, isento de material estranho.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O entecavir monidratado deve ser administrado oralmente com o estômago vazio (ou seja, no mínimo duas horas após a refeição ou duas horas antes da próxima refeição).

Para segurança e eficácia desta apresentação, entecavir monidratado não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

### Doença hepática compensada

A dose recomendada de entecavir monidratado para infecção crônica pelo vírus da hepatite B em pacientes adultos e pediátricos de 16 anos ou mais, virgens de tratamento por nucleosídeos, é de 0,5 mg, uma vez ao dia.

A dose recomendada de entecavir monidratado para pacientes adultos e pediátricos de 16 anos ou mais, com história de viremia durante a terapia com lamivudina ou com presença de mutações de resistência conhecidas (rtM204I/V com ou sem rtL180M, rtL80I/V ou rtV173L) à lamivudina ou à telbivudina, é de 1 mg, uma vez ao dia.

### Doença hepática descompensada

A dose recomendada de entecavir monidratado para infecção crônica pelo vírus da hepatite B em adultos e pediátricos de 16 anos ou mais, com doença hepática descompensada, é de 1 mg, uma vez ao dia.

### Pacientes com insuficiência renal

A depuração de entecavir diminui com o decréscimo da depuração de creatinina. O ajuste da dose de entecavir monidratado é recomendado para pacientes com depuração de creatinina menor que 50 mL/min, incluindo aqueles pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), como mostrado na Tabela 9. São preferidos esquemas de tratamento baseados em uma dose diária.

**Tabela 9: Dosagem Recomendada de entecavir monidratado em Pacientes com Insuficiência Renal**

Depuração de Creatinina (mL/min)	Dose Usual (0,5 mg uma vez ao dia)	Resistente à lamivudina ou à doença hepática descompensada (1 mg uma vez ao dia)
≥ 50	0,5 mg uma vez/dia	1 mg uma vez/dia
30 a < 50	0,5 mg a cada 48 horas	1 mg a cada 48 horas
10 a < 30	0,5 mg a cada 72 horas	1 mg a cada 72 horas
< 10		
Hemodiálise* ou DPAC	0,5 mg a cada 5-7 dias	1 mg a cada 5-7 dias

\*Nos dias de hemodiálise, administrar após a hemodiálise.

### Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

### Duração da terapia

A duração do tratamento com entecavir monidratado para pacientes com hepatite B crônica e a relação entre o tratamento e resultados a longo prazo, como cirrose e carcinoma hepatocelular, são desconhecidos.

### Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de entecavir em pacientes com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas.

### **Pacientes geriátricos**

Nenhum ajuste de dose é necessário em função da idade.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**Não tome este medicamento por período maior do que está recomendado na bula ou recomendado pelo médico, pois pode causar problemas nos rins, estômago, intestino, coração e vasos sanguíneos.**

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Os estudos clínicos são conduzidos sob condições variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e pode não refletir as taxas observadas na prática.**

A avaliação das reações adversas está baseada em quatro estudos clínicos (AI 463014, AI 463022, AI 463026 e AI 463027) nos quais 1720 pacientes com infecção crônica pelo VHB e doença hepática compensada receberam tratamento duplo-cego com entecavir monodratado 0,5 mg/dia (n = 679), entecavir monodratado 1 mg/dia (n = 183) ou lamivudina (n = 858) por até 2 anos. A duração média da terapia foi de 69 semanas para pacientes tratados com entecavir monodratado e 63 semanas para aqueles tratados com lamivudina, nos estudos AI 463022 e AI 463027.

Nos estudos AI 463026 e AI 463014, a duração média da terapia foi de 73 e 51 semanas, para entecavir monodratado e lamivudina, respectivamente. Os perfis de segurança de entecavir monodratado e lamivudina foram comparáveis nestes estudos. O perfil de segurança de entecavir monodratado 1 mg (n = 51) em pacientes coinfetados por HIV/VHB randomizados para o estudo AI 463038 foi similar ao placebo (n = 17) até 24 semanas de tratamento cego e similar ao que foi observado em pacientes não infectados por HIV (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Pacientes coinfetados com HIV e VHB**).

Entre os pacientes tratados com entecavir monodratado, os eventos adversos mais comuns de qualquer severidade ( $\geq 3\%$ ) com a possibilidade de ter possível relação com entecavir monodratado foram: cefaleia, fadiga, vertigem e náusea. Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes tratados com lamivudina foram: cefaleia, fadiga e tontura. 1% dos pacientes tratados com entecavir monodratado, nesses quatro estudos, comparando-se com 4% dos pacientes tratados com lamivudina, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos ou a resultados de testes laboratoriais anormais.

### **Eventos adversos clínicos**

#### **- Pacientes virgens de nucleosídeos**

Em dois estudos duplos-cegos controlados com lamivudina, sendo um estudo com pacientes positivos para antígeno da hepatite B (HBeAg) e outro com indivíduos HBeAg-negativo, 679 pacientes virgens de nucleosídeos receberam entecavir monodratado 0,5 mg uma vez ao dia por um tempo médio de 54 semanas. Reações adversas de intensidade moderada ou grave e consideradas, pelo menos, possivelmente relacionadas ao tratamento com entecavir monodratado estão listadas por sistemas de classe de órgãos. A frequência é definida como muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e incomum ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

- Distúrbios Psiquiátricos: - Incomum: insônia.
- Distúrbios do Sistema Nervoso: - Comum: cefaleia.  
- Incomum: tontura, sonolência.
- Distúrbios Gastrointestinais: - Incomum: náusea, diarreia, dispepsia, vômito.
- Geral: - Comum: fadiga.

#### - Pacientes resistentes à lamivudina

Em dois estudos duplos-cegos, controlados por lamivudina, 183 pacientes resistentes à lamivudina receberam entecavir monodratado 1 mg uma vez ao dia por um período médio de 69 semanas. Reações adversas de intensidade moderada ou grave e consideradas, pelo menos, possivelmente relacionadas ao tratamento com entecavir monodratado estão listadas por sistemas de classe de órgãos. A frequência é definida como muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e incomum ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

- Distúrbios do Sistema Nervoso: - Comum: cefaleia.
- Distúrbios Gastrointestinais: - Comum: diarreia, dispepsia.
- Geral: - Comum: fadiga.

#### Anormalidades laboratoriais

As frequências de anormalidades laboratoriais selecionadas, relatadas durante a terapia em quatro estudos clínicos de entecavir monodratado, comparando com a lamivudina, estão relacionados na Tabela 10.

<b>Tabela 10: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas Relatadas Durante o Tratamento<sup>a</sup> em Quatro Estudos Controlados com lamivudina (2 anos)</b>				
<b>Exame</b>	<b>Virgens de Nucleosídeo<sup>b</sup></b>		<b>Resistentes à lamivudina<sup>c</sup></b>	
	<b>entecavir monodratado 0,5 mg n = 679</b>	<b>lamivudina 100 mg n = 668</b>	<b>entecavir monodratado 1 mg n = 183</b>	<b>lamivudina 100 mg n = 190</b>
<b>Qualquer anormalidade laboratorial grau 3-4<sup>d</sup></b>	35%	36%	37%	45%
<b>ALT</b> > 10 X LSN e > 2 X basal	2%	4%	2%	11%
<b>ALT</b> > 5 X LSN	11%	16%	12%	24%
<b>Albumina</b> < 2,5 g/dL	< 1%	< 1%	0	2%
<b>Bilirrubina total</b> > 2,5 LSN	2%	2%	3%	2%
<b>Amilase</b> ≥ 2,1 X LSN	2%	2%	3%	3%
<b>Lipase</b> ≥ 2,1 X LSN	7%	6%	7%	7%
<b>Creatinina</b> > 3 X LSN	0	0	0	0
<b>Aumento de creatinina confirmada</b>	1%	1%	2%	1%

≥ 0,5 X mg/dL				
<b>Hiperglicemia em jejum</b> > 250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
<b>Glicosúria<sup>e</sup></b>	4%	3%	4%	6%
<b>Hematúria<sup>f</sup></b>	9%	10%	9%	6%
<b>Plaquetas</b> < 50.000/mm <sup>3</sup>	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> Valores em tratamento pioraram do basal para Grau 3 ou Grau 4 para todos os parâmetros, exceto para albumina (qualquer valor em tratamento < 2,5 g/dL), aumento de creatinina confirmada ≥ 0,5 mg/dL e ALT > 10 X LSN > 2 X basal.

<sup>b</sup> Estudos AI 463022 e AI 463027.

<sup>c</sup> Inclui o estudo AI 463026 e os braços de tratamento com entecavir monodratado 1 mg e lamivudina do estudo AI 463014, um estudo de fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de três doses de entecavir monodratado (0,1; 0,5 e 1 mg) uma vez ao dia, *versus* lamivudina 100 mg, uma vez ao dia, por até 52 semanas em pacientes que apresentaram viremia recorrente com a terapia de lamivudina.

<sup>d</sup> Incluiu hematologia, rotinas químicas, teste da função renal e do fígado, enzimas pancreáticas e análise de urina.

<sup>e</sup> Grau 3 = 3+, grande, ≥ 500 mg/dL, grau 4 = 4+, marcados, graves.

<sup>f</sup> Grau 3 = 3+, grande; grau 4 = ≥ 4+, marcados, graves, muitos.

LSN = limite superior da normalidade.

Entre os pacientes tratados com entecavir monodratado nesses estudos, elevações de ALT > 10 X LSN e > 2 X o valor basal geralmente se resolveram com o tratamento mantido. A maioria dessas exacerbações foram associadas com uma redução na carga viral ≥ 2 log<sub>10</sub>/mL que precedeu ou coincidiu com a elevação de ALT.

Monitorização periódica da função hepática é recomendada durante o tratamento.

**“Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante o tratamento”**

#### **Exacerbações de hepatite após descontinuação do tratamento**

Exacerbação da hepatite ou aumento de ALT foi definida como ALT maior que 10 vezes LSN e maior que 2 vezes o nível de referência (mínimo em relação ao basal ou à última avaliação na dose final). Para aqueles pacientes que descontinuaram o tratamento (desconsiderando-se o motivo), a Tabela 11 apresenta a proporção de pacientes que apresentaram aumento de ALT no pós-tratamento. Nesses estudos, alguns pacientes puderam descontinuar o tratamento na semana 52 ou após, se eles atingissem uma resposta definida pelo protocolo para a terapia. Se entecavir monodratado fosse descontinuado sem considerar a resposta ao tratamento, a taxa de aumento pós-tratamento poderia ser maior.

**Tabela 11: Exacerbação da Hepatite Durante o Acompanhamento Pós-Tratamento dos Estudos AI 463022, AI 463027 e AI 463026**

	Pacientes com elevações de ALT > 10 X LSN e > 2 X valor de referência <sup>a</sup>	
	entecavir monodratado	lamivudina
Pacientes virgens de nucleosídeos		

HBeAg-positivos	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg-negativos	24/302 (8%)	30/270 (11%)
Resistentes à lamivudina	6/52 (12%)	0/16

<sup>a</sup> Referência é o mínimo em relação ao basal ou à última avaliação da dose final. O tempo médio de exacerbação no período sem tratamento foi de 23 semanas para pacientes tratados com entecavir monodratado e 10 semanas para pacientes tratados com lamivudina.

### Populações especiais

#### Doença hepática descompensada

Reações adversas adicionais, observadas em pacientes tratados com entecavir monodratado, no estudo em que entecavir monodratado 1 mg/dia foi comparado com adefovir dipivoxila em pacientes com hepatite B crônica e doença hepática descompensada, incluem diminuição de bicarbonato sanguíneo (2%) e falência renal (< 1%). No estudo, a taxa de morte cumulativa foi 23% (23/102) e as causas de óbito foram geralmente relacionadas ao fígado, como esperado nesta população.

No estudo, a taxa cumulativa de carcinoma hepatocelular (CHC) foi 12% (12/102).

**Anormalidades em testes laboratoriais:** durante as 48 semanas, entre os pacientes tratados com entecavir monodratado, nenhum deles apresentou elevações de ALT maior que 10 vezes o LSN e 2 vezes o valor basal. 1% dos pacientes teve elevações de ALT maior que 2 vezes o basal juntamente com a bilirrubina total maior que 2 vezes LSN e 2 vezes o valor basal. Nível de albumina menor que 2,5 g/dL ocorreu em 30% dos pacientes, nível de lipases maior que 3 vezes o valor basal ocorreu em 10% e número de plaquetas foi menor que 50.000/mm<sup>3</sup> em 20% dos pacientes.

#### Experiência pós-comercialização

As reações adversas que seguem foram reportadas durante o uso pós-comercialização de entecavir monodratado. Pelo fato dessas reações terem sido reportadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não se sabe a possibilidade real estimada da frequência ou estabelecer uma relação causal ao uso de entecavir monodratado.

Distúrbios do sistema imune: reação anafilactoide.

Distúrbios do metabolismo e alimentares: acidose láctica tem sido relatada, muitas vezes em associação com descompensação hepática, outras condições médicas graves ou exposição a medicamentos. Pacientes com cirrose descompensada podem ter maior risco à acidose láctica.

Distúrbios hepatobiliares: aumento de transaminases.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: alopecia e erupção da pele.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de – Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**Em casos de eventos adversos, notifique também à FUNED por meio do link: <http://www.funed.mg.gov.br/farmacovigilancia>.**

**Informe também à FUNED por meio do seu Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC).**

## 10. SUPERDOSE

Existe um número limitado de relatos de superdose com entecavir monodratado em pacientes. Voluntários sadios que receberam doses únicas de até 40 mg ou doses múltiplas de até 20 mg/dia por até 14 dias, não apresentaram aumento ou eventos adversos inesperados. Se ocorrer superdose, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e deve receber tratamento de suporte padrão, se necessário.

Após uma dose única de 1 mg de entecavir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu aproximadamente 13% da dose de entecavir.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **11. REFERÊNCIAS**

1. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010.
2. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1437-1444.
3. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-2049.
4. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: Improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008; 48: 99-108.
5. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354; 10: 1011-1020.
6. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS* 2008, 22: 1779-1787.

## **DIZERES LEGAIS**

Registro 1.1209.0141

### **Registrado e Embalado por:**

**FUNED – Fundação Ezequiel Dias**

Rua Conde Pereira Carneiro, 80 – Gameleira

Belo Horizonte/MG – CEP 30.510-010

CNPJ 17.503.475/0001-01

SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão – 0800 283 1980

### **Produzido por:**

**Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos**

Avenida Comandante Guarany, 447 – Jacarepaguá

Rio de Janeiro/RJ – CEP 22.775-903

## **USO SOB PRESCRIÇÃO.**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 30/07/2020.**

**Histórico de alteração de texto de bula do medicamento entecavir monoidratado**

Nº Expediente	Assunto	Data Notificação	Data Aprovação Petição	Itens Alterados	Versões	Apresentações
0820553181	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2018	11/06/2018	Alteração do nome do medicamento de entecavir para entecavir monoidratado e inclusão do número de registro.	VP/VPS	0,5 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30
0843380/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2020	NA	Alteração do RT responsável.	VP/VPS	0,5 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30
4641355/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2020	26/11/2020	Alteração prazo de validade: 7.Cuidados de armazenamento do medicamento Conforme bula padrão publicada em 30/07/2020 no bulário eletrônico ANVISA: 2.Resultados de Eficácia 3.Características Farmacológicas 5.Advertências e Precauções 9.Reações adversas	VP/VPS	0,5 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30
095475321-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2021	NA	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	0,5 MG COM REV CX 50 FR PLAS OPC X 30
*	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2023	NA	Alteração de código BULT-0056-REV06_Profissional_e ntecavir_final para PFS_0141_003. Alteração conforme RE Nº 2.367, DE 29 DE JUNHO DE 2023, publicada em 03/07/2023 em: Apresentação 7.Cuidados de armazenamento do medicamento Alteração conforme RDCs 768/2022 e 770/2022 para inclusão de frases de alerta em: 4. Contraindicações 5.Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar 9.Reações adversas Alteração em dizeres legais para exclusão do RT e CRF.	VP/VPS	0,5 MG COM REV CX 50 FR PLAS PEAD X 30  0,5 MG COM REV CX 50 FR PLAS PEAD X 90

\* Versão atual notificada em 21/07/2023