

TENEIR 0.5
ENTECAVIR
(COMO MONOHIDRATO) 0,5mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

TENEIR 1
ENTECAVIR
(COMO MONOHIDRATO) 1,0mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TENEIR 0.5 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Entecavir (Como monohidrato)	0,50 mg
Lactosa Monohidrato	120,50 mg
Celulosa Microcristalina	65,00 mg
Crospovidona	8,00 mg
Povidona	5,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Talco	1,30 mg
Dióxido de Titanio	1,70 mg
HPMC	2,80 mg
Amarillo de quinolona	0,14 mg

TENEIR 1 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Entecavir (Como Monohidrato)	1,00 mg
Lactosa Monohidrato	241,00 mg
Celulosa Microcristalina	130,00 mg
Crospovidona	16,00 mg
Povidona	10,00 mg
Estearato de Magnesio	2,00 mg
Talco	2,60 mg
Dióxido de Titanio	3,40 mg
HPMC	5,60 mg
Laca aluminica amarillo ocaso	0,15 mg

Acción Terapéutica: Antiviral. El Entecavir pertenece al grupo de fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Indicaciones terapéuticas

Teneir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis. Esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos obtenidos en pacientes con infección por el VHB positiva para HBeAg y negativa para HBeAg, pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos y pacientes con hepatitis B resistente a Lamivudina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.
Código ATC: J05AF10

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

Actividad antiviral: entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, EC50) a una concentración de 0,004 µM en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo silvestre. La media del EC50 para entecavir en el caso de los mutantes VHB resistentes a lamivudina LVDr (rtL180M y rtM204V) fue 0,026 µM (rango 0,010 - 0,059 µM). Por el contrario, no se detectó actividad clínicamente relevante contra el VIH-1 (valor EC50 > de 10 µM) en cultivos celulares. Los virus recombinantes con las mutaciones que confieren resistencia a adefovir, rtN236T o rtA181V, siguen siendo sensibles a entecavir.

En los estudios funcionales de interacción *in vitro*, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina no antagonizaron de la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio rango de concentraciones. En estudios de actividad antiviral frente al VIH, entecavir no antagonizó la actividad anti-HIV *in vitro* de estos seis inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTIs) a niveles > 4 veces la C_{máx} de entecavir.

Resistencia *in vitro*: los virus resistentes a lamivudina (LVDr) con las sustituciones rtM204V y rtL180M en la transcriptasa inversa, presentan una sensibilidad a entecavir disminuida en 8 veces menor que el VHB silvestre. Cambios adicionales en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250, disminuyen la sensibilidad a entecavir en 16 a 741 veces en relación con el virus silvestre. Estos cambios adicionales sólo se han observado en combinación con las sustituciones que confieren resistencia a la lamivudina (LVDr), y de forma independiente tienen sólo un efecto modesto en la sensibilidad a entecavir en ensayos fenotípicos.

Experiencia clínica: La demostración del beneficio clínico se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica después de 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos frente a comparador activo en 1.633 adultos con hepatitis B crónica y evidencia de replicación vírica.

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

Experiencia en pacientes sin tratamiento previo con nucleosídicos y con enfermedad hepática compensada:

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

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

*valor de p frente a lamivudina $\leq 0,05$

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

b una variable de eficacia principal

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

Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

En un ensayo aleatorizado, doble ciego en pacientes positivos para HBeAg y resistentes a Lamivudina (ensayo 026), en el cual el 85% de los pacientes presentaba mutaciones LVDr al inicio, los pacientes tratados con

lamivudina al entrar en el ensayo se cambiaron a entecavir 1 mg una vez al día, sin periodos de lavado ni solapamiento (n = 141) o continuaron con lamivudina 100 mg una vez al día (n = 145). En la tabla se presentan los resultados a las 48 semanas.

	Sin tratamiento previo con nucleósidos		
	Positivos para HBeAg (ensayo 026)		
	ETV 1,0mg una vez al día		LAV
n	124a		116a
Mejora histológicab	55%*		28%
Mejora del índice de fibrosis de Ishak	34%		16%
Empeoramiento del índice de fibrosis de Ishak	11%		26%
n	141		145
Reducción de la carga viral (log10 copias/ml)c	-5,11*		-0,48
ADN del VHB indetectable (<300 copias/ml por PCR)	19%*		1%
Normalización de la ALT (\leq 1 vez el LSN)	61%*		15%
Seroconversión HBeAg	8%		3%

*valor de p frente a lamivudina \leq 0,05

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

b una variable de eficacia principal

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

Resultados posteriores a las 48 semanas de tratamiento:

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

Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos:

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

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

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

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

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

Pacientes resistentes a lamivudina:

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

Edad/Sexo:

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

Poblaciones especiales

Pacientes con coinfección VHB/VIH: el ensayo 038 incluyó a 67 pacientes HBeAg positivos y a 1 HBeAg negativo co-infectados con VIH. Los pacientes tenían controlado de forma estable el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) pero presentaban viremia recurrente del VHB mientras seguían un régimen TARGA que incluía lamivudina. Al inicio del ensayo, los pacientes tratados con Entecavir habían estado bajo tratamiento previo con lamivudina durante una media de 4,8 años y presentaban un recuento medio de CD4 de 494 células/mm³ (solo en 5 pacientes tenían un recuento de CD4 < 200 células/mm³). Los pacientes continuaron con su régimen de lamivudina y fueron asignados a los grupos de tratamiento con entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de un periodo adicional de 24 semanas durante el cual todos fueron tratados con entecavir. A las 24 semanas, la reducción de la carga viral de VHB fue significativamente mayor con entecavir (-3,65 frente a un incremento de 0,11 log₁₀ copias/ml). En los pacientes inicialmente asignados al grupo de tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue -4,20 log₁₀ copias/ml y la normalización de la ALT se produjo en un 37% de los pacientes con niveles basales alterados y ninguno de los pacientes presentó seroconversión del HBeAg.

Pacientes con enfermedad hepática descompensada:

Resistencia clínica: el análisis genotípico del ADN del VHB sérico de los pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos (n = 549) tratados durante periodos de hasta 48 semanas no detectó cambios genotípicos en el gen que codifica la ADN-polimerasa del VHB que se asociasen con una resistencia fenotípica a entecavir. A la semana 96, no se observó la aparición de resistencias en pacientes sin mutaciones de resistencia a lamivudina al inicio, tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos.

Los análisis genotípicos y fenotípicos de las muestras clínicas procedentes de pacientes resistentes a lamivudina tratados durante 48 semanas identificaron un 6% (12 de 189) con mutaciones que conferían resistencia al entecavir (ETVr) en los residuos primarios T184, S202 y/o M250 y cuando existían mutaciones previas de resistencia a LVD (M204, V/I \pm L180M), mutaciones secundarias que afectaban al residuo I169. De los 12 pacientes con resistencia genotípica, dos experimentaron un rebote virológico (incremento \geq a 1 log₁₀ del ADN del VHB desde el punto más bajo) en la semana 48 pero éste se produjo posteriormente en la mayoría de los restantes pacientes. La frecuencia total del rebote virológico debido a mutaciones ETVr entre las semanas 48 y 96 fue del 9% (14/154). Las mutaciones ETVr se han detectado al inicio en 23/372 (6,2%) de los pacientes resistentes a lamivudina, lo que indica que el tratamiento previo con lamivudina puede seleccionar esas mutaciones de resistencia al entecavir y que éstas pueden ya existir con baja frecuencia antes del tratamiento con ETV.

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Metabolismo: entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C14, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucurónidos y sulfatados.

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

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

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

Aclaramiento de creatinina al inicio (ml/min)						
	No afectado > 80 (N=6)	Leve >50; < 80 (N=6)	Moderado 30-50 (N=6)	Grave < 30 (N=6)	Grave Tratado con hemodiálisis (N=6)	Grave tratado con 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)
AUC(0-T) (NG.H/ML) (cv)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	154,7 (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 (MI/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)

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

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

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

Grupo étnico: el análisis farmacocinético poblacional no identificó el origen étnico como un parámetro que influya significativamente en la farmacocinética de entecavir. Sin embargo, estas conclusiones sólo pueden aplicarse a los grupos caucásicos y asiáticos, ya que no se estudiaron suficientes sujetos de otras etnias.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología de dosis repetidas en perros, se observó inflamación perivascular reversible en el sistema nervioso central, para la cual se estableció que las dosis sin efecto correspondían a exposiciones 19 y 10 veces mayores que las alcanzadas en humanos (con 0,5 y 1 mg respectivamente).

Esta forma de toxicidad no se observó en estudios de dosis repetidas en otras especies, incluidos los monos, a los que se administró entecavir diariamente durante 1 año con exposiciones ≥ 100 veces las alcanzadas en humanos.

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

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

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

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

Posología y forma de administración

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

Tener debe tomarse por vía oral, una vez al día.

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

Pacientes resistentes a lamivudina (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDR]): la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)

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

En pacientes HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por (3 - 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.

En pacientes HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con 3 tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

Niños y adolescentes: Entecavir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos: no es necesario ajustar la dosis en función de la edad del paciente. La dosis debe ajustarse dependiendo de la función renal del paciente.

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

Insuficiencia renal: el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de la creatinina (ver Propiedades Farmacocinéticas). Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquéllos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Se recomienda una reducción de la dosis diaria, utilizando para ello Entecavir solución oral, según se detalla en la tabla siguiente. En el caso de que la solución oral no estuviera disponible, se puede, como alternativa, ajustar la

dosis aumentando los intervalos de dosificación, como también se indica en la tabla. Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología de TENEIR	
	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos	Resistencia a lamivudina
≥ 50	0,50mg una vez al día	1,00mg una vez al día
30-49	0,25 mg una vez al día	
	o 0,50mg cada 48 horas	0,50mg una vez al día
10-29	0,15 mg una vez al día	0,3 mg una vez al día*
	o 0,50mg cada 72 horas	o 0,50mg cada 48 horas
< 10 Hemodiálisis o DPAC**	0,05 mg una vez al día	0,10 mg una vez al día*
	o 0,50mg cada 5-7 días	o 0,50mg cada 72 horas

0,5 mg cada 72 horas

* para dosis < 0,5 mg, se recomienda solución oral de Entecavir.

** en los días de hemodiálisis, Teneir debe administrarse después de la hemodiálisis.

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

También se ha comunicado una reagudización de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B. Las reagudizaciones post-tratamiento se asocian normalmente con una elevación de los niveles de ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han notificado casos de reagudizaciones graves, incluso letales.

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

Pacientes con cirrosis descompensada: En pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes que tenían una valoración en la escala Child-Pugh ≥7 al inicio del tratamiento con entecavir. En pacientes con cirrosis descompensada deben controlarse regularmente los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados con la hepatitis B, las funciones hepática y renal y la respuesta antiviral durante el tratamiento, y en caso de que se interrumpa el tratamiento, por lo menos durante 6 meses después de la interrupción. Los pacientes que presenten síntomas de insuficiencia hepática durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo deben someterse a los controles apropiados con mayor frecuencia.

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis: se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de nucleósidos. Como entecavir es un análogo de nucleósido, no puede descartarse

este riesgo. Debe interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Los síntomas digestivos benignos, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y aumento del lactato sérico. Debe actuarse con precaución cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan un seguimiento riguroso. Para diferenciar el aumento de las transaminasas debido a la respuesta al tratamiento del potencialmente relacionado con la acidosis láctica, los médicos deben asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

Resistencia y precaución específica para pacientes resistentes a lamivudina: las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que codifican sustituciones que confieren resistencia a lamivudina podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas asociadas a la resistencia a entecavir (ETVr). En la población resistente a lamivudina, con carácter general debe monitorizarse muy rigurosamente la respuesta virológica y deben realizarse análisis apropiados para detectar resistencias. En un porcentaje pequeño de pacientes que habían sido tratados previamente con lamivudina, la resistencia a entecavir (ETVr) derivada de sustituciones en los residuos rT184, rTS202 y rTM250 estaba ya presente al inicio del tratamiento con entecavir o apareció durante el mismo, que tuvo una duración de hasta 96 semanas. La importancia clínica a largo plazo de estas mutaciones no se ha esclarecido completamente.

Receptores de trasplante hepático: hay datos limitados sobre la eficacia y la seguridad de entecavir en los receptores de un trasplante hepático. La función renal debe evaluarse minuciosamente antes y durante el tratamiento con entecavir en los receptores de un trasplante hepático tratados con ciclosporina o tacrolimus.

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

Coinfección con VIH: no se dispone de datos kgf sobre la eficacia de entecavir en pacientes HBeAg negativos coinfectados con VIH. Se dispone de información limitada sobre pacientes coinfectados con VIH que tienen bajos recuentos celulares CD4 (< 200 células/mm³) (ver Propiedades Farmacodinámicas).

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que entecavir se elimina predominantemente por el riñón, la coadministración con medicamentos que afectan negativamente a la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de cualquiera de estos medicamentos. A excepción de lamivudina, adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato, no se han evaluado los efectos de la coadministración de entecavir con medicamentos que se excretan por vía renal o que afectan a la función renal. Si entecavir se coadministra con este tipo de medicamentos, debe vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones adversas. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre entecavir y lamivudina, adefovir o tenofovir. Entecavir no actúa como sustrato, inductor ni inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por consiguiente, es improbable que con entecavir se produzcan interacciones medicamentosas mediadas por CYP450.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis elevadas (ver Datos Clínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Entecavir no debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario.

Dado que no se conocen los riesgos potenciales sobre el desarrollo del feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

No hay datos acerca del efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, debe recurrirse a las medidas apropiadas para impedir la infección del neonato con el VHB.

Se desconoce si entecavir se excreta a la leche materna en humanos. Los estudios en animales han demostrado la excreción de Entecavir a la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Entecavir.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de entecavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en el perfil farmacodinámico de entecavir, no se espera que tenga efecto sobre estas actividades. Mareos, fatiga y somnolencia son reacciones adversas frecuentes que podrían alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con entecavir 0,5 mg/día (n = 679), entecavir 1 mg/día (n = 183) o lamivudina (n = 858) durante un periodo de hasta 107 semanas, bajo régimen doble ciego. En estos ensayos, los perfiles de seguridad de entecavir y lamivudina, incluida las desviaciones en los resultados de las pruebas de laboratorio, fueron comparables.

Las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con entecavir, fueron: cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%).

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir, se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Experiencia en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos (positivos y negativos para HBeAg):

El perfil de seguridad se basa en la exposición al tratamiento con entecavir 0,5 mg una vez al día durante una media de 53 semanas.

<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	frecuente: insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	frecuente: cefalea, mareos, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	frecuente: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:</i>	frecuente: fatiga

Desviaciones en los resultados de las pruebas de laboratorio: el 2% de los pacientes presentó aumentos de la ALT > 10 veces el límite superior del rango normal (LSN) y al mismo tiempo >2 veces el valor al inicio del tratamiento, el 5% presentó elevaciones de ALT > 3 veces el valor inicial, y < 1% de los pacientes valores de ALT > 2 veces superiores al inicial, junto con una bilirrubina total > 2 veces el LSN y > 2 veces el valor inicial. Se observaron concentraciones de albúmina < 2,5 g/dl en < 1% de los pacientes, concentraciones de amilasa > 3 veces el valor inicial en un 2% de los pacientes, concentraciones de lipasa > 3 veces el valor inicial en el 11% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm³ en < 1% de los pacientes.

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

Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

El perfil de seguridad se basa en la exposición al tratamiento con entecavir 1 mg una vez al día durante una media de 69 semanas.

<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	frecuente: insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	muy frecuente: cefalea. frecuentes: mareos, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	frecuente: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:</i>	frecuente: fatiga

Desviaciones de los resultados de las pruebas de laboratorio: el 2% de los pacientes presentó aumentos de la ALT >10 x LSN y > 2x el valor al inicio del tratamiento, el 4% presentó aumentos de la ALT > 3x el valor inicial, y en < 1% de los pacientes la ALT fue >2 x el valor inicial, junto con una bilirrubina total > 2x el LSN y > 2x el valor inicial. Se observaron concentraciones de amilasa > 3 x el valor inicial, en un 2% de los pacientes, concentraciones de lipasa > 3 x el valor inicial en el 18% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm³ en < 1% de los pacientes.

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

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

con el aumento de la ALT. Se recomienda una monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

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

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

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

Sexo/edad: no hubo diferencias aparentes en el perfil de seguridad de entecavir con respecto al sexo (≈25% de mujeres en los ensayos clínicos) o la edad (≈5% de pacientes > 65 años).

Pacientes con cirrosis descompensada: en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes con una valoración en la escala Child-Pugh ≥7 al inicio del tratamiento con entecavir.

Sobredosis

No se han notificado ningún caso de sobredosis. Los voluntarios sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante períodos de hasta 14 días y dosis únicas de hasta 40 mg, no experimentaron reacciones adversas inesperadas. En caso de producirse una sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hubiera indicios de toxicidad y fuera necesario recurrir a una terapia de soporte estándar.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Conservación: Conservar a temperatura ambiente a 25° C, (Variación permitida entre 15-30°C) en su envase original.

Presentación:

TENEIR 0,5: Envase conteniendo 7; 15; 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

TENEIR 1: Envase conteniendo 7; 15; 30; 60 y 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55007

Fecha de última actualización: 02 SEP 2011

Elaborado en:
Virgilio 844, (1407)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fraccionado en:

**LABORATORIO
DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Téc.: María C. Terzo - Farmacéutica.

NTV-P-01-01