

DISPOSICIÓN N° 7372

BUENOS AIRES, 05 DE JULIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000255-14-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 7372

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 7372



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ENVIRAL 1 - ENVIRAL 0,5 y nombre/s genérico/s ENTECAVIR , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 24/01/2017 11:30:45, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 24/01/2017 11:30:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 06/10/2014 16:39:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 06/10/2014 16:39:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 24/01/2017 11:30:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 24/01/2017 11:30:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 24/01/2017 11:30:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 24/01/2017 11:30:45 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DISPOSICIÓN N° 7372



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000255-14-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Enviral 0,5 - 1 **Entecavir 0,5 - 1 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES ENVIRAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ENVIRAL**
- 3. CÓMO TOMAR ENVIRAL**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE ENVIRAL**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES ENVIRAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Enviral contiene un medicamento llamado Entecavir, que se utiliza para tratar la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos que tienen daño hepático activo.

Enviral puede reducir la cantidad de VHB presente en el organismo, reducir la capacidad del VHB de multiplicarse e infectar a las nuevas células hepáticas y mejorar el estado del hígado; no cura el VHB.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ENVIRAL

Su infección por hepatitis B puede empeorar si deja de tomar **Enviral**. Esto suele suceder dentro de los 6 meses después de tomar **Enviral**.

- Tome **Enviral** exactamente como se le ha indicado.
- No deje de tomar **Enviral** sin consultar a su médico.
- Su médico deberá monitorear su estado de salud y realizar análisis de sangre periódicos para controlar su hígado si deja de tomar **Enviral**.

Si está infectado o se infecta con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y no recibe tratamiento con medicamentos mientras toma **Enviral**, el virus del VIH puede desarrollar resistencia a ciertos medicamentos contra el VIH y ser más difícil de tratar.

Usted se debería hacer un análisis de VIH antes de comenzar a tomar **Enviral** y cada vez que exista la posibilidad de haber estado expuesto al VIH.

No tome Enviral

Si es alérgico al Entecavir, a los medicamentos llamados análogos nucleósidos o a cualquiera de los demás componentes de **Enviral**.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar Enviral?

Antes de tomar **Enviral**, informe a su médico lo siguiente:

- Si tiene problemas en los riñones. Tal vez sea necesario cambiar la dosis o el esquema de **Enviral**.
- Si ha recibido antes un medicamento para el VHB. Algunas personas, especialmente las que ya recibieron tratamiento con otros medicamentos para la infección por el VHB, pueden desarrollar resistencia a **Enviral**. Estas personas pueden recibir un beneficio menor con el tratamiento con **Enviral** y su hepatitis puede empeorar después de que aparezca un virus resistente. Su médico le hará análisis periódicos para determinar el nivel de virus de hepatitis B en su sangre.
- Si tiene otras afecciones médicas.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si **Enviral** puede hacerle daño al bebé por nacer. Hable con su médico si está embarazada o planifica quedar embarazada.
- Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **Enviral** puede pasar a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si debe tomar **Enviral** o amamantar.

Informe a su médico todos los medicamentos que tome, tanto los medicamentos de venta bajo receta como los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstrelesela a su médico cuando obtenga un nuevo medicamento.

Enviral no impide que usted transmita el virus de la hepatitis B (VHB) a otras personas a través del contacto sexual, el uso compartido de agujas o la exposición a su sangre. Consulte con su médico cuáles son las prácticas sexuales seguras para proteger a su pareja. Nunca comparta agujas. No comparta artículos personales que puedan contener sangre u otros líquidos corporales, como cepillos de dientes o máquinas de afeitar. Existe una vacuna para proteger a las personas que tienen riesgo de infectarse con el VHB.

Información importante sobre los demás componentes de Enviral

Este medicamento contiene Lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **Enviral**.

3. CÓMO TOMAR ENVIRAL

Tome **Enviral** exactamente como se lo indique su médico.

Su médico le dirá qué cantidad, en qué momento y con qué frecuencia debe tomar **Enviral**.

Tome **Enviral** con el estómago vacío, como mínimo 2 horas antes ó 2 horas después de las comidas.

No cambie la dosis ni deje de tomar **Enviral** sin consultar a su médico.

Si olvida tomar Enviral

Si olvida tomar **Enviral**, tómelo tan pronto lo recuerde y tome la siguiente dosis en el horario habitual. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, salte la dosis que ha olvidado tomar.

No tome dos dosis al mismo tiempo. Llame a su médico o farmacéutico si no está seguro de qué tiene que hacer.

Si toma más Enviral del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Enviral**, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si interrumpe el tratamiento con Enviral

Solamente su médico puede decidir sobre la continuación de su tratamiento. No interrumpa el tratamiento por su cuenta, ya que es posible que la enfermedad por la cual está siendo tratado reaparezca o empeore.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Enviral** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

A su vez, **Enviral** puede causar efectos colaterales serios, por ejemplo:

- **Acidosis láctica (acumulación de ácido en la sangre)**

Algunas personas que han tomado **Enviral** o medicamentos como **Enviral** (un análogo nucleósido) desarrollaron una enfermedad seria conocida como acidosis láctica.

La acidosis láctica es una emergencia clínica seria y puede causar la muerte. La acidosis láctica debe ser tratada en un hospital. Los informes de acidosis láctica con **Enviral** en general afectan a pacientes que estaban gravemente enfermos debido a su enfermedad hepática u otra afección médica.

Comuníquese de inmediato con su médico si observa alguno de los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica:

- Si se siente sumamente débil y cansado.
- Si tiene dolor muscular inusual (no normal).
- Si tiene dificultad para respirar.
- Si tiene dolor de estómago, con náuseas y vómitos.
- Si siente frío, especialmente en los brazos y las piernas.
- Si se siente mareado.
- Si tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares.

- **Problemas hepáticos serios**

Algunas personas que han tomado medicamentos como **Enviral** han desarrollado problemas hepáticos serios llamados hepatotoxicidad, con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y grasa en el hígado (esteatosis). La hepatomegalia con esteatosis es una emergencia médica seria que puede causar la muerte.

Comuníquese de inmediato con su médico si observa alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:

- Si su piel o la parte blanca de los ojos adquieren un color amarillo (ictericia).
- Si el color de la orina es más oscuro.
- Si sus deposiciones (heces) adquieren un color más claro.
- Si no siente deseos de comer durante varios días o más.
- Si siente malestar estomacal (náuseas).
- Si siente dolor en la parte inferior del estómago.

Es más probable que tenga acidosis láctica o problemas serios del hígado si es mujer, tiene mucho sobrepeso o ha estado recibiendo medicamentos que son análogos nucleósidos, como **Enviral**, por mucho tiempo.

Los efectos colaterales más comunes de **Enviral** incluyen:

- Dolor de cabeza

- Cansancio
- Mareos
- Náuseas

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos graves, comuníquelo a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE ENVIRAL

No utilice **Enviral** después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar el producto a una temperatura no mayor a 30 °C. Mantener en su envase original.

Mantenga **Enviral** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Enviral 0,5

El principio activo es Entecavir.

Cada Comprimido Recubierto contiene 0,5 mg de Entecavir (como Entecavir Monohidrato).

Los demás componentes son: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Composición de Enviral 1

El principio activo es Entecavir.

Cada Comprimido Recubierto contiene 1 mg de Entecavir (como Entecavir Monohidrato).

Los demás componentes son: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los Comprimidos Recubiertos de **Enviral** son de color salmón.

Cada envase de **Enviral 0,5 – 1** contiene 30 Comprimidos Recubiertos.

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ENVIRAL DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de

4

A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T.
Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.





Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

6

PROYECTO DE PROSPECTO

Enviral 0,5 – 1 **Entecavir 0,5 – 1 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Enviral 0,5: cada Comprimido Recubierto contiene: Entecavir (como Entecavir Monohidrato) 0,5 mg. Excipientes: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Enviral 1: cada Comprimido Recubierto contiene: Entecavir (como Entecavir Monohidrato) 1 mg. Excipientes: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). Código ATC: J05AF10.

INDICACIONES

Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de replicación viral activa y con evidencia de elevaciones persistentes en las enzimas séricas alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) o enfermedad histológicamente activa.

Los siguientes puntos deben considerarse al iniciar el tratamiento con Entecavir:

- Esta indicación se basa en las respuestas histológicas, virológicas, bioquímicas y serológicas en sujetos adultos sin tratamiento previo con nucleósidos y resistentes a lamivudina, con infección crónica por VHB, HBeAg (antígeno E del virus de la hepatitis B) positivo o HBeAg negativo y enfermedad hepática compensada.
- Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos de un estudio controlado en sujetos adultos con infección crónica por VHB y enfermedad hepática descompensada (ver "REACCIONES ADVERSAS").
- Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos para un número limitado de sujetos adultos con coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / VHB que recibieron previamente tratamiento con lamivudina (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Entecavir, un análogo nucleósido de la guanosina que posee actividad contra la transcriptasa reversa (rt) del VHB, se fosforila eficazmente en la forma activa como trifosfato, con una vida media intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina trifosfato, el trifosfato de Entecavir inhibe funcionalmente las tres actividades de la transcriptasa reversa del VHB: (1) cebado de la base, (2) transcripción reversa de la porción negativa del ARN mensajero pregenómico, y (3) síntesis de la porción positiva del ADN del VHB. El trifosfato de Entecavir es un inhibidor débil de las polimerasas alfa, beta y delta del ADN celular y de la polimerasa gamma del ADN mitocondrial, con valores constantes de inhibición (K_i) que oscilan de 18 a >160 mcMolar.

Farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas máximas de Entecavir en ayunas se alcanzaron entre las 0,5 y 1,5 horas. Después de la administración de múltiples dosis diarias, la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) en estado de equilibrio aumentan proporcionalmente con la dosis. El estado de equilibrio se alcanza después de 6-10 días de administrar una dosis única diaria con una acumulación aproximada de 2 veces.

Efecto de los alimentos en la absorción oral

La administración oral de Entecavir con alimentos puede producir una demora en la absorción y una reducción en la $C_{m\acute{a}x}$. Entecavir se distribuye extensamente en los tejidos y su unión a las proteínas del suero es del 13% aproximadamente.

Entecavir no es un sustrato, inhibidor o inductor, del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). Las concentraciones de Entecavir en plasma disminuyen de una manera biexponencial con un tiempo de vida media de eliminación terminal de aproximadamente 128 - 149 horas. El índice de acumulación del fármaco es aproximadamente de 2 veces con una dosis diaria, lo que sugiere una vida media de acumulación eficaz de 24 horas aproximadamente.

Entecavir se elimina predominantemente por el riñón tanto por filtración glomerular como secreción tubular, con una recuperación urinaria del fármaco sin cambios en el estado de equilibrio que varía entre 62% y 73% de la dosis administrada.

Poblaciones especiales

Género

No hay diferencias significativas entre los géneros en relación con la farmacocinética de Entecavir.

Raza

No hay diferencias significativas entre las razas en relación con la farmacocinética de Entecavir.

Edad avanzada

Puede observarse un ABC de Entecavir un 30% mayor en los sujetos de edad avanzada en comparación con los sujetos jóvenes. La disparidad en la exposición entre los sujetos de edad avanzada y los jóvenes probablemente sea atribuible a diferencias en la función renal. El ajuste de la dosis de Entecavir debe basarse en la función renal del paciente, en lugar de la edad (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Pediatría

No se dispone de información farmacocinética en niños.

Insuficiencia renal

Después de una dosis única de Entecavir administrado 2 horas antes de la sesión de hemodiálisis, se remueve aproximadamente el 13% de la dosis en 4 horas. La diálisis

peritoneal continua ambulatoria (DPCA) remueve aproximadamente 0,3% de la dosis en 7 días (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Entecavir es similar en sujetos con deterioro hepático y en sujetos sanos; por tanto, no se recomienda un ajuste en la dosis de Entecavir para pacientes con deterioro hepático.

Post-trasplante hepático

Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de Entecavir en receptores de trasplante hepático. La exposición a Entecavir es aproximadamente 2 veces superior a la exposición en sujetos sanos con función renal normal. La función renal alterada contribuye al incremento en la exposición a Entecavir en estos sujetos. Las interacciones farmacocinéticas potenciales entre Entecavir y ciclosporina A o tacrolimus no han sido formalmente evaluadas (ver "Uso en poblaciones específicas").

Interacciones medicamentosas

Entecavir no es un sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). A concentraciones hasta 10000 veces mayores que aquellas obtenidas en humanos, Entecavir no inhibe ninguna de las enzimas principales del CYP450 humano 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 y 2E1. A concentraciones hasta 340 veces mayores de las observadas en humanos, Entecavir no induce las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 y 2B6 del CYP450 humano. Es poco probable que la farmacocinética de Entecavir se afecte por la coadministración con agentes que inhiben o inducen el sistema CYP450 o que se metabolizan a través del mismo. De la misma manera, es poco probable que la farmacocinética de los sustratos conocidos de CYP se vea afectada por la coadministración de Entecavir.

La farmacocinética en estado de equilibrio de Entecavir y del fármaco coadministrado no se ve alterada en estudios de interacción de Entecavir con lamivudina, efovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Enfermedad hepática compensada

La dosis recomendada de **Enviral** para infección crónica por virus de hepatitis B en adultos y adolescentes mayores de 16 años sin tratamiento previo con nucleósidos es de 0,5 mg una vez al día.

La dosis recomendada de **Enviral** en adultos y adolescentes de por lo menos 16 años de edad con historia de viremia por hepatitis B mientras reciben lamivudina o con mutaciones conocidas de resistencia a lamivudina o telbivudina en la posición rtM204I/V con o sin las posiciones rtL180M, rtL80IN o rtV173L es de 1 mg una vez al día.

Enfermedad hepática descompensada

La dosis recomendada de **Enviral** para infección crónica por virus de hepatitis B en adultos con enfermedad hepática descompensada es de 1 mg una vez al día.

Deterioro renal

En sujetos con deterioro renal, el aclaramiento oral aparente de Entecavir disminuyó cuando disminuyó el aclaramiento de creatinina. Se recomienda ajustar la dosis para pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), como se muestra en la tabla 1. Se prefieren los regímenes de dosis única diaria.

Tabla 1: dosis recomendada de Enviral en pacientes con deterioro renal

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis usual (0,5 mg)	Resistente a lamivudina o enfermedad hepática descompensada (1 mg)
≥50	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30 a <50	0,25 mg una vez al día o 0,5 mg cada 48 horas	0,5 mg una vez al día o 1 mg cada 48 horas
	0,15 mg una vez al día o 0,5 mg cada 72 horas	0,3 mg una vez al día o 1 mg cada 72 horas
<10 Hemodiálisis* o DPCA	0,05 mg una vez al día o 0,5 mg cada 7 días	0,1 mg una vez al día o 1 mg cada 7 días

* Si se administra en día de hemodiálisis, administre **Enviral** después de la sesión de hemodiálisis.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con deterioro hepático.

Duración del tratamiento

La duración óptima del tratamiento con **Enviral** para pacientes con infección crónica causada por el virus de la hepatitis B y la relación entre tratamiento y resultados a largo plazo como cirrosis y carcinoma hepatocelular son aún desconocidas.

Modo de administración

Enviral debe ser administrado con el estómago vacío (al menos 2 horas antes o 2 horas después de comer).

CONTRAINDICACIONES

Enviral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a Entecavir o a cualquier otro componente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B

Exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B han sido reportadas en pacientes que han discontinuado el tratamiento antihepatitis B, incluyendo Entecavir (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La función hepática debe ser estrechamente monitorizada con seguimiento clínico y de laboratorio al menos por unos meses después de discontinuar el tratamiento antihepatitis B. Si es apropiado, la reanudación del tratamiento antihepatitis B puede ser garantizada.

Pacientes coinfectados con VIH/VHB

Entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estaban tratados simultáneamente con un tratamiento efectivo frente al VIH. La experiencia clínica limitada sugiere que existe una posibilidad para el desarrollo de la resistencia del VIH a los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa si Entecavir es utilizado para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes con infección por el VIH que no están siendo tratados (ver "Microbiología"). Por lo tanto, el tratamiento con Entecavir no está recomendado en los pacientes coinfectados por VIH/VHB que no estén recibiendo al mismo tiempo una terapia antirretroviral altamente activa. Antes de iniciar el tratamiento con Entecavir se ofrecerá, a todos los pacientes, realizar el análisis de anticuerpos frente al VIH.

Entecavir no ha sido estudiado como tratamiento de la infección por VIH y no está recomendado para este uso.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de análogos nucleósidos, incluyendo Entecavir, solos o en combinación con antirretrovirales. La mayoría de estos casos se han reportado en mujeres. La obesidad y la prolongada exposición a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes con factores conocidos de riesgo para enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

Se han informado casos de acidosis láctica con el uso de Entecavir, a menudo asociados con descompensación hepática, otras afecciones médicas graves o exposiciones a fármacos. Es posible que los pacientes con enfermedad hepática descompensada tengan un mayor riesgo de sufrir acidosis láctica. El tratamiento con Entecavir debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle problemas clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de una marcada elevación de las transaminasas).

Interacciones medicamentosas

Como Entecavir es principalmente eliminado por los riñones (ver "Farmacocinética"), la coadministración de Entecavir con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas tanto de Entecavir como del fármaco coadministrado. La coadministración de Entecavir con lamivudina, adefovir dipivoxil o tenofovir disoproxil fumarato no resultó en interacciones significativas de fármacos. Los efectos de la coadministración de Entecavir con otros fármacos que se eliminan por vía renal o que se conoce que afectan la función renal no han sido evaluados y los pacientes deben ser monitorizados de cerca por eventos adversos cuando Entecavir es coadministrado con tales fármacos.

Toxicología no clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo con Entecavir fueron llevados a cabo a exposiciones 42 veces (ratones) y 35 veces (ratas) más altas que las observadas en humanos a la dosis más alta recomendada de 1 mg/día. En los estudios en ratas y ratones, Entecavir fue positivo para hallazgos carcinogénicos.

En ratones, se incrementaron los adenomas de pulmón en hembras y machos a exposiciones 3 y 40 veces mayores que la exposición en humanos. Los carcinomas de pulmón se incrementaron tanto en ratones machos como hembras con exposiciones 40 veces mayores que la exposición en humanos. Los adenomas combinados con carcinomas pulmonares aumentaron en ratones machos con exposiciones 3 veces mayores y en hembras con exposiciones 40 veces mayores que la exposición en humanos. El desarrollo del tumor estuvo precedido por proliferación de neumocitos en el pulmón, lo cual no se observó en ratas, perros o monos que recibieron Entecavir, en apoyo a la conclusión de que los tumores de pulmón en ratón pueden ser un evento específico de la especie. Los carcinomas hepatocelulares se incrementaron en machos y los adenomas hepáticos combinados con carcinomas también se incrementaron con exposiciones 42 veces mayores que la exposición en humanos. Tumores vasculares en ratones hembra (hemangiomas de ovario y útero y hemangiosarcomas de bazo) se incrementaron a exposiciones 40 veces mayores que la exposición en humanos. En ratas, se incrementaron los adenomas hepatocelulares en hembras con exposiciones 24 veces mayores que la exposición en humanos; adenomas y carcinomas combinados también se

incrementaron en hembras con exposiciones 24 veces mayores que la exposición en humanos. Gliomas cerebrales fueron inducidos tanto en hembras como en machos con exposiciones 35 y 24 veces mayores que la exposición en humanos. Fibromas cutáneos fueron inducidos en hembras con exposiciones 4 veces mayores que la exposición en humanos.

Se desconoce en que medida los resultados de estudios de carcinogenicidad en roedores pueden ser predictivos para los humanos.

Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos. Entecavir no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames usando cepas de *S. typhimurium* y *E. coli* en presencia o ausencia de activación metabólica, en un ensayo de mutación genética de células de mamíferos y en un ensayo de transformación con células embrionales de hámster sirio. Entecavir también fue negativo en un estudio oral de micronúcleo y en un estudio oral de reparación de ADN en ratas. En estudios de toxicología reproductiva, en los cuales los animales recibieron una dosis hasta de 30 mg/kg de Entecavir por un período de hasta cuatro semanas, no se observó evidencia de daño en la fertilidad en ratas hembra ni macho a exposiciones sistémicas >90 veces que aquellas alcanzadas en humanos a la dosis más alta recomendada de 1 mg/día. En estudios toxicológicos en roedores y perros, se observó degeneración, de los tubos seminíferos a exposiciones ≥ 35 veces que aquellas alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares en monos.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo: categoría C. No hay estudios adecuados y bien controlados de Entecavir en mujeres embarazadas. Cuando se administró Entecavir a ratas y conejos gestantes a exposiciones 28 y 212 veces la exposición humana a la máxima dosis humana, no hubo signos de toxicidad embriofetal. Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, Entecavir debe ser usado durante el embarazo solo si es evidentemente necesario y después de cuidadosas consideraciones de los riesgos y beneficios.

Se realizaron estudios de desarrollo de toxicidad en ratas y conejos. No hubo signos de toxicidad embriofetal o materna cuando se les administró a las ratas y los conejos gestantes dosis orales de Entecavir a exposiciones de aproximadamente 28 (rata) y 212 (conejo) veces la exposición humana alcanzada con la máxima dosis humana recomendada de 1 mg/día. En ratas, se observó toxicidad materna, toxicidad embriofetal (resorciones), menor peso fetal, malformaciones de cola y vértebras, osificación reducida (vértebras, esternones y falanges) y vértebras lumbares y costillas observaron a exposiciones 3100 veces superiores a la exposición humana. En conejos se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioides) y una creciente incidencia de la 13ra costilla con exposiciones 883 veces superiores a la humana. En un estudio perinatal y postnatal, no se evidenciaron efectos adversos en la descendencia cuando se administró Entecavir oralmente a ratas a exposiciones 94 veces mayores que la humana.

Trabajo de parto y parto

No hay estudios en mujeres embarazadas, como tampoco hay datos sobre el efecto de Entecavir en la transmisión del VHB de la madre al infante. Por tanto, se deben adoptar las medidas necesarias para prevenir el contagio neonatal con VHB.

Madres lactantes

No se conoce si Entecavir es excretado en la leche materna; sin embargo, Entecavir es excretado en la leche de ratas. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por Entecavir, se debe adoptar una decisión de suspender la lactancia o suspender Entecavir tomando en

consideración la importancia de la continuación del tratamiento contra la hepatitis B en la madre y los beneficios conocidos de la lactancia materna.

Lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de Entecavir en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Entecavir no incluyeron números suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Entecavir es sustancialmente excretado por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal.

Debido a que los pacientes geriátricos están más predispuestos a tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y sería útil monitorear la función renal (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Grupos raciales / étnicos

No hay diferencias raciales significativas en cuanto a la farmacocinética de Entecavir.

Deterioro renal

Se recomienda ajustar la dosis de Entecavir en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis o DPCA (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Farmacocinética").

Receptores de trasplante hepático

El tratamiento con Entecavir se considera necesario para un receptor de trasplante hepático que ha recibido o que está recibiendo inmunosupresores que puedan afectar la función renal, tales como ciclosporina o tacrolimus, la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada antes y durante el tratamiento con Entecavir (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Farmacocinética").

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Exacerbaciones de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
- Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Enfermedad hepática compensada

Las reacciones adversas más comunes de cualquier severidad ($\geq 3\%$) con al menos una relación posible con el fármaco de estudio para sujetos tratados con Entecavir son dolor de cabeza, fatiga, mareos y náusea.

Reacciones adversas clínicas de intensidad entre moderada a severa y consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con Entecavir en comparación con lamivudina son presentadas en la tabla 2.

Tabla 2: reacciones (a) adversas clínicas de intensidad moderada-severa (grados 2-4) reportadas con Entecavir

Órgano-sistema / Reacción adversa	Sin tratamiento previo con nucleósidos		Resistentes a lamivudina	
	Entecavir 0,5 mg n = 679	Lamivudina 100 mg n = 668	Entecavir 1 mg n = 183	Lamivudina 100 mg n = 190
Cualquier reacción adversa de grado 2 a 4 (a)	15%	18%	22%	23%
Gastrointestinal				
Diarrea	<1%	0	1%	0
Dispepsia	<1%	<1%	1%	0
Náusea	<1%	<1%	<1%	2%
Vómito	<1%	<1%	<1%	0
General				
Fatiga	1%	1%	3%	3%
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	2%	2%	4%	1%
Mareo	<1%	<1%	0	<1%
Somnolencia	<1%	<1%	0	0
Psiquiátrico				
Insomnio	<1%	<1%	0	<1%

Anormalidades de laboratorio

En la tabla 3 se detalla la frecuencia de anomalías de laboratorio seleccionadas, emergentes del tratamiento y reportadas durante la terapia con Entecavir e relación con lamivudina.

Tabla 3: anomalías de laboratorio seleccionadas, emergentes del tratamiento (a) y reportadas con Entecavir hasta 2 años

Órgano-sistema / Reacción adversa	Sin tratamiento previo con nucleósidos		Resistentes a lamivudina	
	Entecavir 0,5 mg	Lamivudina 100 mg	Entecavir 1 mg	Lamivudina 100 mg
Cualquier anomalía en los análisis de grado 3 a 4 (b)	35%	36%	37%	45%
ALT >10 x LSN y >2 x línea de base	2%	4%	2%	11%
ALT >5,0 x LSN	11%	16%	12%	24%
Albúmina <2,5 g/dl	<1%	<1%	0	2%
Bilirrubina total >2,5 x LSN	2%	2%	3%	2%
Lipasa ≥2,1 x LSN	7%	6%	7%	7%
Creatinina >3,0 x LSN	0	0	0	0
Incremento de creatinina confirmado ≥0,5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
Hiperglicemia, en ayuno >250 mg/dl	2%	1%	3%	1%
Glicosuria (c)	4%	3%	4%	6%
Hematuria (d)	9%	10%	9%	6%
Plaquetas <50000/mm3	<1%	<1%	<1%	<1%

(a) Valor que empeora, con relación a la línea de base, durante el tratamiento a Grado 3 ó 4 para todos los parámetros excepto albúmina (cualquier valor durante el tratamiento <2,5 g/dl), creatinina incrementada confirmada $\geq 0,5$ mg/dl, y ALT >10 x LSN y >2 x línea de base.

(b) Incluye hematología, perfil bioquímico de rutina, análisis de la función hepática y renal, análisis de orina y enzimas pancreáticas.

(c) Grado 3 = 3+, grande, ≥ 500 mg/dl; Grado 4 = 4+, marcado, grave.

(d) Grado 3 = 3+, grande; Grado 4 = $\geq 4+$, marcado, grave, mucho.

LSN = límite superior normal.

Las elevaciones de ALT durante el tratamiento mayores que 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y mayores que 2 veces el nivel basal generalmente se resuelven con la continuación del tratamiento. La mayoría de estas exacerbaciones está asociada con una reducción ≥ 2 log10/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Exacerbaciones de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento

La exacerbación de la hepatitis o el aumento de la ALT se define como un nivel ALT >10 x LSN y >2 x el nivel de referencia (mínima de la medición basal o de la última medición al finalizar la dosis). La tabla 4 presenta la proporción de aumentos de ALT posteriores a la discontinuación del tratamiento (independientemente del motivo). Si se discontinúa Entecavir sin tener en cuenta la respuesta al tratamiento, el índice de exacerbaciones post-tratamiento podría ser mayor (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Tabla 4: exacerbaciones de hepatitis durante el seguimiento sin tratamiento

	Sujetos con elevaciones ALT >10 x LSN y >2 x referencia (a)	
	Entecavir	Lamivudina
Sin tratamiento previo con nucleósidos		
HBeAg positivo	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg negativo	24/302 (8%)	30/270 (11%)
Resistentes a lamivudina	6/52 (12%)	0/16

(a) La referencia es la mínima de la medición basal o de la última medición al finalizar la dosis. La mediana de tiempo hasta la exacerbación fuera del tratamiento es de aproximadamente 23 semanas con Entecavir y de 10 semanas con lamivudina.

Enfermedad hepática descompensada

Los eventos adversos más frecuentes y de cualquier gravedad, independientemente de la causalidad, son edema periférico (16%), ascitis (15%), pirexia (14%), encefalopatía hepática (10%), infección respiratoria alta (10%), bicarbonato en sangre (2%) e insuficiencia renal (<1%).

Pueden ocurrir desenlaces fatales en aproximadamente 18% de los tratamientos con Entecavir y 20% de los tratados con adefovir dipivoxil, durante las primeras 48 semanas de tratamiento. La mayoría de las muertes se deben a causas hepáticas, como insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y hemorragia digestiva alta. El índice de carcinoma hepatocelular (CHC) dentro de 48 semanas de tratamiento es de aproximadamente 6% con Entecavir y del 8% adefovir dipivoxil. El 5% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso en la semana 48.

En ambos tratamientos, no suele presentarse exacerbación hepática durante el tratamiento (ALT >2 x nivel basal y >10 x LSN) hasta la semana 48. Aproximadamente 11% de los tratamientos con Entecavir y 13% de los tratados con adefovir dipivoxil pueden tener un aumento en la creatinina sérica de 0,5 mg/dl dentro de las 48 semanas.

Coinfección por el VHB/VIH

El perfil de seguridad de Entecavir en coinfectados por el VHB/VIH es similar al registrado en los sujetos sin infección por el VIH (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Receptores de trasplante de hígado

Entre los pacientes que reciben Entecavir post-trasplante de hígado (ver "Uso en poblaciones específicas"), la frecuencia y la naturaleza de los eventos adversos son consistentes con lo esperado en pacientes que han recibido un trasplante hepático y con el perfil de seguridad conocido de Entecavir.

Experiencia durante la etapa posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la etapa posterior a la comercialización de Entecavir. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o la exposición a Entecavir.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica.

Trastornos metabólicos y nutricionales: acidosis láctica.

Trastornos hepatobiliares: aumento de las transaminasas.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo: alopecia, erupción.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hay poca experiencia sobre casos reportados de sobredosis de Entecavir en pacientes. Sujetos saludables que recibieron una dosis única de Entecavir de hasta 40 mg o dosis múltiples de hasta 20 mg/día durante un máximo de 14 días no presentaron incremento en eventos adversos ni eventos adversos inesperados. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para detectar evidencias de toxicidad y se le debe aplicar un tratamiento estándar de soporte si es necesario.

Después de una dosis única de Entecavir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis remueve aproximadamente el 13% de la dosis de Entecavir.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 500 Comprimidos Recubiertos color salmón, siendo esta última presentación para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ENVIRAL DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.





Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



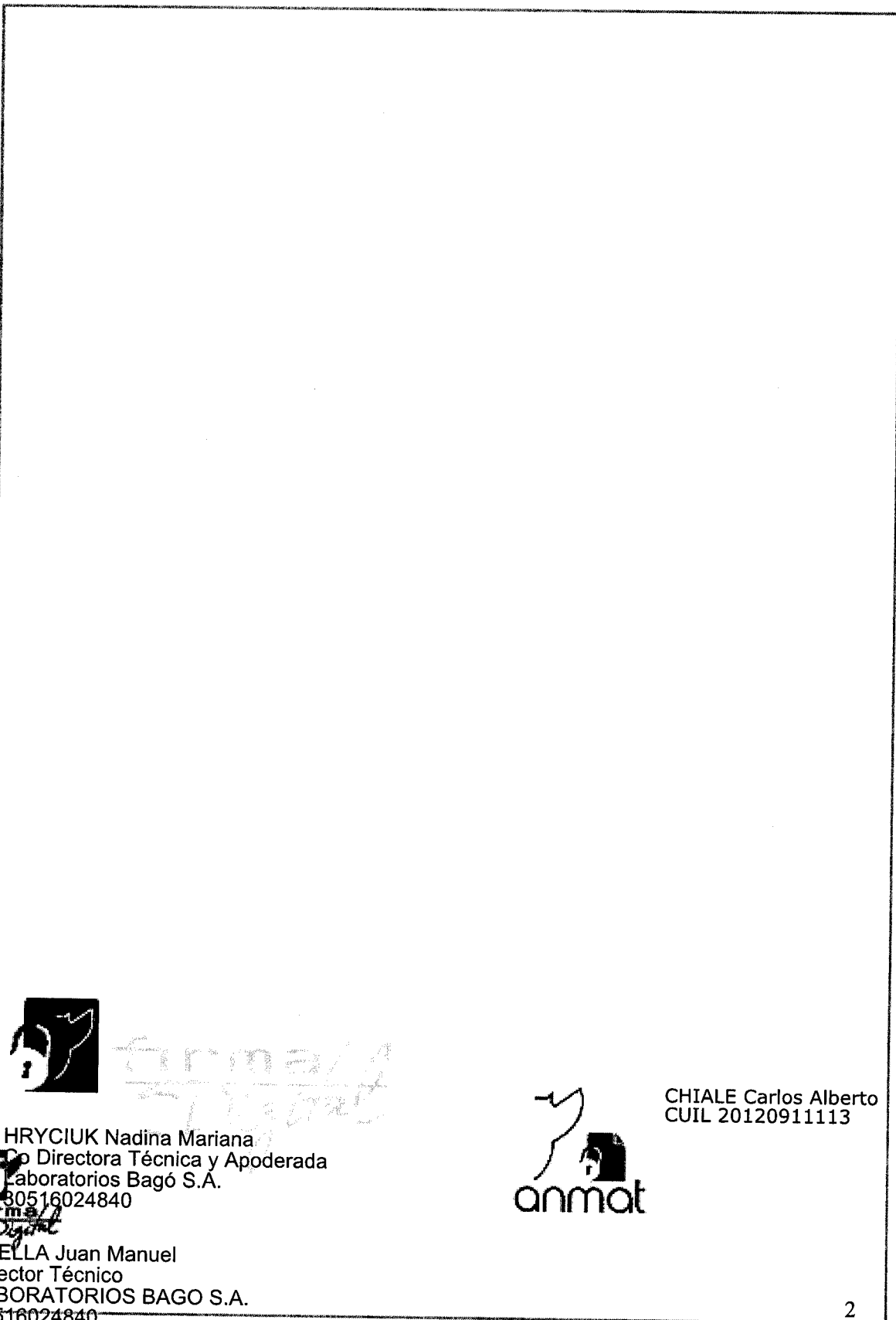
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Enviral 0,5
Entecavir 0,5 mg

 **Bagó**
Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento



*firmas
Digitales*

HRYCIUK Nadina Mariana
Co Directora Técnica y Apoderada
Laboratorios Bagó S.A.
30516024840



*firmas
Digitales*

APELLA Juan Manuel
Director Técnico
LABORATORIOS BAGO S.A.
30516024840



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Enviral 1
Entecavir 1 mg

 **Bagó**
Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento

1



*firma
Digital*

HRYCIUK Nadina Mariana
CoDirectora Técnica y Apoderada
Laboratorios Bagó S.A.
30516024840



*firma
Digital*

APELLA Juan Manuel
Director Técnico
LABORATORIOS BAGO S.A.
30516024840



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Enviral 0,5
Entecavir 0,5 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Entecavir (como Entecavir Monohidrato) 0,5 mg.
Excipientes: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos para uso Hospitalario exclusivo

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

1



Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO

Enviral 0,5
Entecavir 0,5 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Entecavir (como Entecavir Monohidrato) 0,5 mg.
Excipientes: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

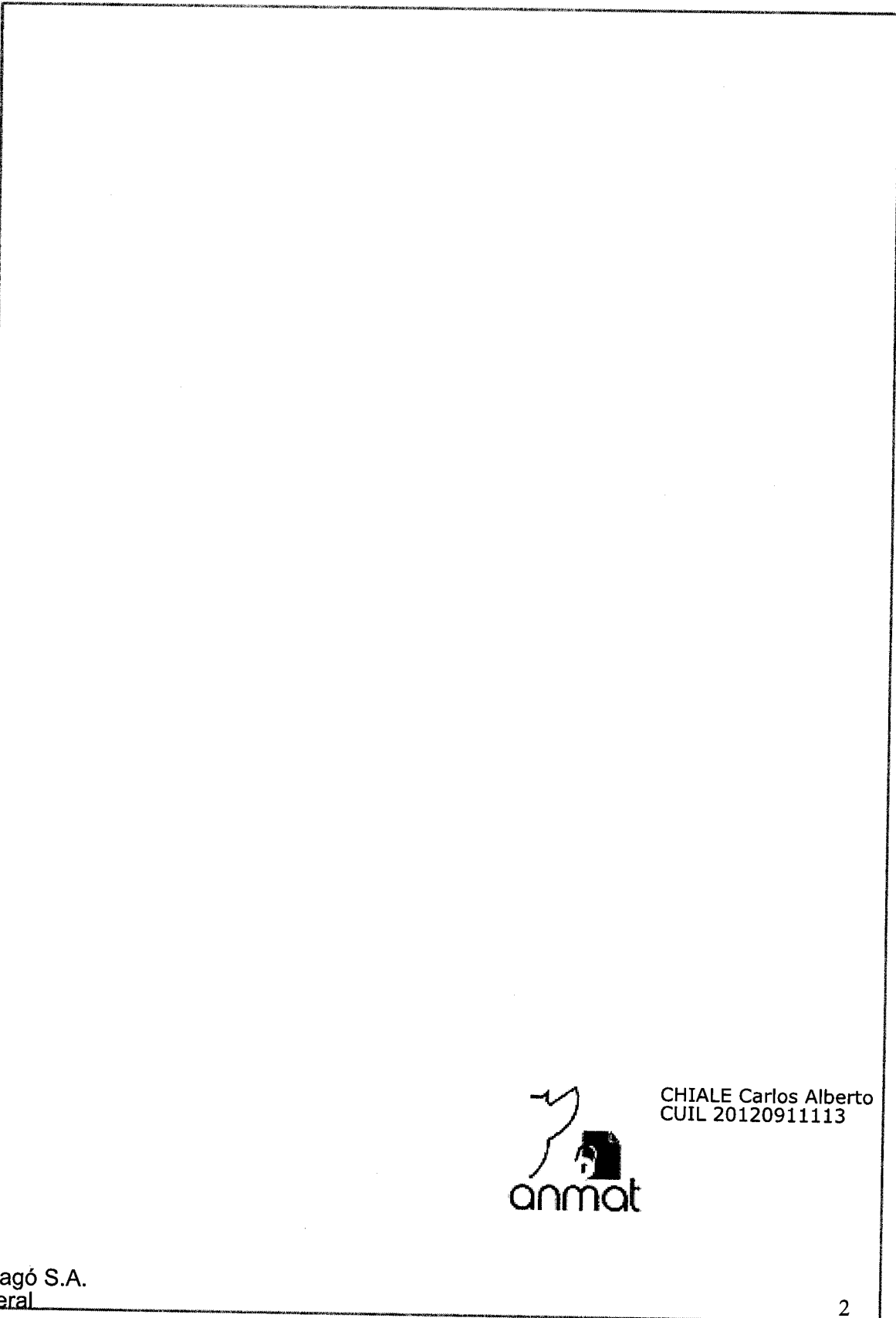
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

1



Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Enviral 1

Entecavir 1 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Entecavir (como Entecavir Monohidrato) 1 mg.
Excipientes: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos para uso Hospitalario exclusivo

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:



Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

2

PROYECTO DE RÓTULO

Enviral 1
Entecavir 1 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Entecavir (como Entecavir Monohidrato) 1 mg.
Excipientes: Lactosa, Povidona, Povidona Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Rojo Óxido Férrico.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

1



Laboratorios Bagó S.A.
Dirección General



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



5 de julio de 2017

DISPOSICIÓN N° 7372

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58416

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000255-14-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ENTECAVIR 0,5 mg COMO ENTECAVIR MONOHIDRATO0,5 0,53 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	647339
ENTECAVIR 1 mg COMO ENTECAVIR MONOHIDRATO1 1,06 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	647342



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 05 DE JULIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 7372

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58416

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BAGO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ENVIRAL 0,5

Nombre Genérico (IFA/s): ENTECAVIR

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ENTECAVIR 0,5 mg COMO ENTECAVIR MONOHIDRATO 0,53 mg

Excipiente (s)
LACTOSA 20 mg NÚCLEO
POVIDONA 1,5 mg NÚCLEO
POVIDONA RETICULADA 2 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 50 mg NÚCLEO
ALCOHOL POLIVINILICO 0,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,375 mg CUBIERTA 1
ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,05 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,3 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,225 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 10 - 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 3 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; 2 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO: 50 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AF10

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de replicación viral activa y con evidencia de elevaciones persistentes en las enzimas séricas alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) o enfermedad histológicamente activa. Los siguientes puntos deben considerarse al iniciar el tratamiento con Entecavir: · Esta indicación se basa en las respuestas histológicas, virológicas, bioquímicas y serológicas en sujetos adultos sin tratamiento previo con nucleósidos y resistentes a lamivudina, con infección crónica por VHB, HBeAg (antígeno E del virus de la hepatitis B) positivo o HBeAg negativo y enfermedad hepática compensada. · Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos de un estudio controlado en sujetos adultos con infección crónica por VHB y enfermedad hepática descompensada. · Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos para un número limitado de sujetos adultos con coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / VHB que recibieron previamente tratamiento con lamivudina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGÓ S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ENVIRAL 1

Nombre Genérico (IFA/s): ENTECAVIR

Concentración: 1 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ENTECAVIR 1 mg COMO ENTECAVIR MONOHIDRATO 1,06 mg

Excipiente (s)
POVIDONA RETICULADA 4 mg NÚCLEO ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO LACTOSA 40 mg NÚCLEO POVIDONA 3 mg NÚCLEO CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 100 mg NÚCLEO POLIETILENGLICOL 0,6 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,45 mg CUBIERTA 1 ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,1 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,2 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,75 mg CUBIERTA 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 10 - 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO: 3 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; 2 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO: 50 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AF10

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de replicación viral activa y con evidencia de elevaciones persistentes en las enzimas séricas alanina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) o enfermedad histológicamente activa. Los siguientes puntos deben considerarse al iniciar el tratamiento con Entecavir: · Esta indicación se basa en las respuestas histológicas, virológicas, bioquímicas y serológicas en sujetos adultos sin tratamiento previo con nucleósidos y resistentes a lamivudina, con infección crónica por VHB, HBeAg (antígeno E del virus de la hepatitis B) positivo o HBeAg negativo y enfermedad hepática compensada. · Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos de un estudio controlado en sujetos adultos con infección crónica por VHB y enfermedad hepática descompensada. · Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos para un número limitado de sujetos adultos con coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / VHB que recibieron previamente tratamiento con lamivudina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGÓ S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA. S,R,L,	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGÓ S,A,	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BAGÓ S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000255-14-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA