



Bristol-Myers Squibb

# Baraclude<sup>®</sup> (entecavir)

## Tabletas/Comprimidos Recubiertos Solución Oral

### **ADVERTENCIA: EXACERBACIONES AGUDAS SEVERAS DE HEPATITIS B, PACIENTES COINFECTADOS CON VIH Y VHB, Y ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA**

Exacerbaciones agudas severas de hepatitis B han sido reportadas en pacientes que han discontinuado la terapia antihepatitis B, incluyendo entecavir. La función hepática debe ser estrechamente monitoreada con seguimiento clínico y de laboratorio al menos por algunos meses en pacientes que discontinúan la terapia antihepatitis B. En caso necesario, puede requerirse la iniciación de terapia antihepatitis B [*ver Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Experiencias clínicas limitadas sugieren que existe una posibilidad para el desarrollo de resistencia a los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa al VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) si BARACLUDGE es utilizado para tratar el virus de la hepatitis B (VHB) crónica en pacientes con infección del VIH que no están siendo tratados. El tratamiento con BARACLUDGE no está recomendado en pacientes coinfectados por VIH/VHB que no estén recibiendo también una terapia antirretroviral altamente activa (HAART) [*ver Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de inhibidores de análogos de nucleósidos solos o en combinación con antirretrovirales [*ver Advertencias y Precauciones (5.3)*].

**Nota:** Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

### **FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

*Tabletas/Comprimidos recubiertos*

Cada tableta/comprimido recubierto contiene:    *x 0,5 mg*            *x 1 mg*

Entecavir (como monohidrato)	0,5 mg	1 mg
Excipientes		
Lactosa monohidrato	120,5 mg	241 mg
Celulosa microcristalina	65 mg	130 mg
Crospovidona	8 mg	16 mg
Povidona	5 mg	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg	2 mg
Opadry blanco YS-1-18027-A (dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, polisorbato 80)	6 mg	--
Opadry rosado, 03B14899 (dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, óxido de hierro rojo)	--	12 mg

### *Solución Oral*

Cada ml contiene:

Entecavir (como monohidrato)	0,05 mg
Excipientes	
Metilparabeno	1,5 mg
Propilparabeno	0,18 mg
Maltitol	380 mg
Sabor naranja	0,25 mg
Ácido cítrico anhidro	0,37 mg
Citrato de sodio, dihidrato	2,4 mg
Agua purificada o Agua para inyección c.s.p.	1 ml

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa activo frente al virus de la hepatitis B.

## **1 INDICACIONES Y USO**

BARACLUDGE está indicado para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con evidencia de replicación viral activa y con evidencia de elevaciones persistentes en las aminotransferasas séricas (ALT o AST) o enfermedad histológicamente activa.

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

- En pacientes adultos esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos realizados en sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos y resistentes a lamivudina con infección por VHB HBeAg positivo y HBeAg negativo y enfermedad hepática compensada, y en una cantidad más limitada de sujetos con enfermedad hepática descompensada [*ver Estudios Clínicos (14.1)*].
- En pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos realizados en sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos y en una cantidad limitada de sujetos que recibieron lamivudina y presentan infección crónica por VHB HBeAg positiva y enfermedad hepática compensada [*ver Estudios Clínicos (14.2)*].

## **2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Cronograma de administración**

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

### **2.2 Dosis recomendada en adultos**

#### **Enfermedad hepática compensada**

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

La dosis recomendada de BARACLUDE en adultos y adolescentes de por lo menos 16 años de edad con historia de viremia por hepatitis B mientras reciben lamivudina o con sustituciones conocidas de resistencia a lamivudina o telbivudina en la posición rtM204I/V con o sin las posiciones rtL180M, rtL80I/V o rtV173L es de 1 mg una vez al día.

#### **Enfermedad hepática descompensada**

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

### **2.3 Dosis recomendada en pacientes pediátricos**

La Tabla 1 describe la dosis recomendada de BARACLUDE para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores, que pesen al menos 10 kg. La solución oral se debe usar para pacientes con un peso corporal de hasta 30 kg.

**Tabla 1: Cronograma de dosis para pacientes pediátricos**

Peso corporal (kg)	Dosis diaria única recomendada de solución oral (ml)	
	Pacientes sin tratamiento previo <sup>a</sup>	Pacientes que recibieron lamivudina <sup>b</sup>
De 10 a 11	3	6
Más de 11 hasta 14	4	8
Más de 14 hasta 17	5	10
Más de 17 hasta 20	6	12
Más de 20 hasta 23	7	14
Más de 23 hasta 26	8	16
Más de 26 hasta 30	9	18
Más de 30	10	20

<sup>a</sup> Los niños con un peso corporal de más de 30 kg deben recibir 10 ml (0,5 mg) de solución oral o un comprimido de 0,5 mg una vez por día.

<sup>b</sup> Los niños con un peso corporal de más de 30 kg deben recibir 20 ml (1 mg) de solución oral o un comprimido de 1 mg una vez por día.

## 2.4 Deterioro renal

En sujetos adultos con deterioro renal, el aclaramiento oral aparente de entecavir disminuyó cuando disminuyó el aclaramiento de creatinina [ver *Farmacología Clínica (12.3)*]. Se recomienda ajustar la dosis para pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), como se muestra en la Tabla 2. Se prefieren los regímenes de dosis única diaria.

**Tabla 2: Dosis recomendada de BARACLUDE en pacientes adultos con deterioro renal**

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis usual (0,5 mg)	Resistente a lamivudina o enfermedad hepática descompensada (1 mg)
50 o más	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30 a menos de 50	0,25 mg una vez al día <sup>a</sup>	0,5 mg una vez al día
	○ 0,5 mg cada 48 horas	○ 1 mg cada 48 horas
10 a menos de 30	0,15 mg una vez al día <sup>a</sup>	0,3 mg una vez al día <sup>a</sup>
	○ 0,5 mg cada 72 horas	○ 1 mg cada 72 horas

Menos de 10 Hemodiálisis <sup>b</sup> o DPAC	0,05 mg una vez al día <sup>a</sup> <b>O</b> 0,5 mg cada 7 días	0,1 mg una vez al día <b>O</b> 1 mg cada 7 días
---	---	---

<sup>a</sup> Para dosis menores a 0,5 mg, se recomienda la Solución Oral de BARACLUDGE.

<sup>b</sup> Si se administra en día de hemodiálisis, administre BARACLUDGE después de la sesión de hemodiálisis.

Aunque no hay datos suficientes para recomendar un ajuste de dosis específico de BARACLUDGE en pacientes pediátricos con deterioro renal, se debe considerar una reducción de la dosis o un incremento del intervalo de dosis de manera similar a los ajustes realizados en adultos.

## 2.5 Deterioro hepático

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

## 2.6 Duración del tratamiento

La duración óptima del tratamiento con BARACLUDGE 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.

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- BARACLUDGE 0,5 mg en tabletas/comprimidos recubiertos blancos a grisáceos, de forma triangular, con “BMS” moldeado a un lado y “1611” en el otro lado.
- BARACLUDGE 1 mg en tabletas/comprimidos recubiertos rosados, de forma triangular, con “BMS” moldeado a un lado y “1612” en el otro lado.
- BARACLUDGE 0,05 mg/ml Solución Oral en solución acuosa clara, incolora a amarilla pálida, lista para usar, en sabor naranja. Diez mililitros de la solución oral proporcionan una dosis de 0,5 mg, y 20 ml proporcionan una dosis de 1 mg de entecavir.

## 4 CONTRAINDICACIONES

BARACLUDGE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a entecavir o a cualquier componente del producto.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 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 (6.1)*]. 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.

### **5.2 Pacientes coinfectados con VIH y VHB**

BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 (12.4)*]. Por lo tanto, el tratamiento con BARACLUDE no está recomendado en los pacientes coinfectados por VIH/VHB que no estén recibiendo al mismo tiempo una terapia antirretroviral altamente activa (HAART). Antes de iniciar el tratamiento con BARACLUDE, se ofrecerá, a todos los pacientes, realizar el análisis de anticuerpos frente al VIH. BARACLUDE no ha sido estudiado como tratamiento de la infección por VIH y no está recomendado para este uso.

### **5.3 Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis**

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de inhibidores de análogos nucleósidos, incluyendo BARACLUDE, solos o en combinación con antirretrovirales. La mayoría de estos casos se han reportado en mujeres. La obesidad y la prolongada exposición a los inhibidores de nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administren inhibidores de 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 BARACLUDE, 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 BARACLUDGE 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).

## **6 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 Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis [*ver Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.3)*].

### **6.1 Experiencia de los estudios clínicos en adultos**

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

#### **Enfermedad hepática compensada**

La evaluación de las reacciones adversas está basada en cuatro estudios (AI463014, AI463022, AI463026 y AI463027) en los cuales 1720 sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis B y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento doble-ciego con BARACLUDGE 0,5 mg/día (n=679), BARACLUDGE 1 mg/día (n=183) o lamivudina (n=858) hasta por 2 años. La mediana de duración de la terapia fue de 69 semanas para los sujetos tratados con BARACLUDGE y de 63 semanas para los sujetos tratados con lamivudina en los Estudios AI463022 y AI463027, y de 73 semanas para los sujetos tratados con BARACLUDGE y de 51 semanas para los sujetos tratados con lamivudina en los Estudios AI463026 y AI463014. Los perfiles de seguridad de BARACLUDGE y lamivudina fueron comparables en estos estudios.

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 BARACLUDGE fueron dolor de cabeza, fatiga, mareos y náusea. Las reacciones adversas más comunes entre los sujetos tratados con lamivudina fueron dolor de cabeza, fatiga y mareos. El uno por ciento de los sujetos tratados con BARACLUDGE en estos cuatro estudios comparado con el 4% de los sujetos tratados con lamivudina discontinuó el tratamiento por eventos adversos o por resultados de pruebas de laboratorio anormales.

Reacciones adversas clínicas de intensidad entre moderada a severa y consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento en cuatro estudios clínicos en los cuales se comparó a BARACLUDE con lamivudina son presentadas en la Tabla 3.

**Tabla 3: Reacciones<sup>a</sup> adversas clínicas de intensidad moderada-severa (grados 2-4) reportadas en cuatro estudios clínicos con entecavir a lo largo de 2 años**

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

<sup>a</sup> Incluye eventos de relación posible, probable, cierta o desconocida con el tratamiento.  
<sup>b</sup> Estudios AI463022 y AI463027.  
<sup>c</sup> Incluye Estudio AI463026 y los grupos de tratamiento con BARACLUDE 1 mg y lamivudina del Estudio AI463014, un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego Fase 2 de tres dosis de BARACLUDE (0,1, 0,5 y 1 mg) una vez al día versus lamivudina continuada a 100 mg una vez al día por un período de hasta 52 semanas en sujetos que experimentaron viremia recurrente durante el tratamiento con lamivudina.

### Anormalidades de laboratorio

En la Tabla 4 se detalla la frecuencia de anomalías de laboratorio seleccionadas, emergentes del tratamiento y reportadas durante la terapia en cuatro estudios clínicos en los cuales se comparó a BARACLUDE con lamivudina.



**Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas, emergentes del tratamiento<sup>a</sup> y reportadas en cuatro ensayos clínicos con entecavir hasta 2 años**

Análisis	Sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos <sup>b</sup>		Resistentes a lamivudina <sup>c</sup>	
	BARACLUDE 0,5 mg n=679	Lamivudina 100 mg n=668	BARACLUDE 1 mg n=183	Lamivudina 100 mg n=190
Cualquier anormalidad en los análisis de grado 3 a 4 <sup>d</sup>	35%	36%	37%	45%
<b>ALT</b>				
>10 × LSN y >2 × línea de base	2%	4%	2%	11%
ALT >5 × LSN	11%	16%	12%	24%
Albúmina <2,5 g/dl	<1%	<1%	0	2%
Bilirrubina total >2,5 × LSN	2%	2%	3%	2%
Lipasa ≥2,1 × LSN	7%	6%	7%	7%
Creatinina >3 × 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 <sup>e</sup>	4%	3%	4%	6%
Hematuria <sup>f</sup>	9%	10%	9%	6%
Plaquetas <50,000/mm <sup>3</sup>	<1%	<1%	<1%	<1%

<sup>a</sup> 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 ≥0,5 mg/dl, y ALT >10 × LSN y >2 × línea de base.

<sup>b</sup> Estudios AI463022 y AI463027.

<sup>c</sup> Incluye el Estudio AI463026 y los grupos de tratamiento con BARACLUDE 1 mg y lamivudina del Estudio AI463014, un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego Fase 2 de tres dosis de BARACLUDE (0,1, 0,5 y 1 mg) una vez al día versus lamivudina continuada a 100 mg una vez al día por un período de hasta 52 semanas en sujetos que experimentaron viremia recurrente durante el tratamiento con lamivudina.

<sup>d</sup> Incluye hematología, perfil bioquímico de rutina, análisis de la función hepática y renal, análisis de orina y enzimas pancreáticas.

<sup>e</sup> Grado 3 = 3+, grande, ≥500 mg/dl; Grado 4 = 4+, marcado, grave.

<sup>f</sup> Grado 3 = 3+, grande; Grado 4 = ≥4+, marcado, grave, mucho.

LSN = Límite superior normal.

Entre los sujetos tratados con BARACLUDE en estos estudios, 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 resolvieron con la continuación del tratamiento. La mayoría de estas exacerbaciones estuvo asociada con una reducción  $\log_{10}$ /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 definió como un nivel ALT  $>10 \times$  LSN y  $>2 \times$  el nivel de referencia del sujeto (mínima de la medición basal o de la última medición al finalizar la dosis). La Tabla 5 presenta la proporción de sujetos en cada estudio que experimentaron aumentos de ALT posteriores al tratamiento de todos los sujetos que discontinuaron el tratamiento (independientemente del motivo). En estos estudios, a un subgrupo de sujetos se les permitió que discontinuaran el tratamiento en la semana 52 o posteriormente si habían alcanzado la respuesta al tratamiento definida por el protocolo. Si se discontinúa BARACLUDGE sin tener en cuenta la respuesta al tratamiento, el índice de exacerbaciones post-tratamiento podría ser mayor. [*Ver Advertencias y Precauciones (5.1).*]

**Tabla 5: Exacerbaciones de hepatitis durante el seguimiento sin tratamiento, sujetos en Estudios AI463022, AI463027 y AI463026**

	Sujetos con elevaciones ALT $>10 \times$ LSN y $>2 \times$ referencia <sup>a</sup>	
	BARACLUDGE	Lamivudina
Sin tratamiento previo con inhibidores de 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

<sup>a</sup> 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 fue de 23 semanas en los sujetos tratados con BARACLUDGE y de 10 semanas en los sujetos tratados con lamivudina.

## Enfermedad hepática descompensada

El estudio AI463048 fue un estudio randomizado, abierto, de BARACLUDGE 1 mg una vez al día en comparación con adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día administrados, durante un máximo de 48 semanas, a sujetos adultos con infección crónica por el VHB y evidencia de descompensación hepática, definida con un puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) de 7 o mayor [*ver Estudios Clínicos (14.1)*]. Entre los 102 sujetos tratados con BARACLUDGE, los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes y de cualquier gravedad, independientemente de la causalidad, que se produjeron hasta la Semana 48, fueron edema periférico (16%), ascitis (15%), pirexia (14%), encefalopatía hepática (10%), e infección respiratoria alta (10%). Las reacciones adversas clínicas no enumeradas en la Tabla 3 y observadas hasta la Semana 48 incluyen disminución del bicarbonato en sangre (2%) e insuficiencia renal ( $<1\%$ ).

Dieciocho de los 102 (18%) sujetos tratados con BARACLUDE y 18 de los 89 (20%) sujetos tratados con adefovir dipivoxil murieron durante las primeras 48 semanas de tratamiento. La mayoría de las muertes (11 en el grupo que recibió BARACLUDE y 16 en el grupo que recibió adefovir dipivoxil) se debieron a causas hepáticas, como insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y hemorragia digestiva alta. El índice de carcinoma hepatocelular (CHC) hasta la Semana 48 fue del 6% (6/102) en los sujetos que recibieron tratamiento con BARACLUDE y del 8% (7/89) en los sujetos que recibieron tratamiento con 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 grupos de tratamiento, ninguno de los sujetos presentó exacerbación hepática durante el tratamiento ( $ALT >2 \times$  nivel basal y  $>10 \times$  LSN) hasta la Semana 48. Once de 102 (11%) de los sujetos que recibieron tratamiento con BARACLUDE y 11/89 (13%) de los sujetos tratados con adefovir dipivoxil tuvieron un aumento confirmado en la creatinina sérica de 0,5 mg/dl hasta la Semana 48.

### **Coinfección por el VHB/VIH**

El perfil de seguridad de BARACLUDE 1 mg (n=51) administrado en sujetos coinfectados por el VHB/VIH enrolados en el estudio AI463038 fue similar al del placebo (n=17) durante 24 semanas de tratamiento ciego, y fue similar al registrado en los sujetos sin infección por el VIH [*ver Advertencias y Precauciones (5.2)*].

### **Receptores de trasplante de hígado**

Entre los 65 pacientes que recibieron BARACLUDE en un ensayo abierto post-trasplante de hígado [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*], la frecuencia y la naturaleza de los eventos adversos fueron consistentes con lo esperado en pacientes que han recibido un trasplante hepático y con el perfil de seguridad conocido de BARACLUDE.

## **6.2 Experiencia de ensayos clínicos en sujetos pediátricos**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los ensayos clínicos realizados con otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

La seguridad de BARACLUDE en sujetos pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad se basa en dos ensayos clínicos en curso en sujetos con infección crónica por VHB (un ensayo de farmacocinética de Fase 2 [AI463028] y un ensayo de Fase 3 [AI463189]).

Estos ensayos proporcionan experiencia en 168 sujetos HBeAg-positivos tratados con BARACLUDE durante una mediana de duración de 72 semanas. Las reacciones adversas observadas en los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con BARACLUDE fueron consistentes con las observadas en ensayos clínicos de BARACLUDE en adultos. Las reacciones medicamentosas adversas reportadas en más del 1% de los sujetos pediátricos incluyeron dolor abdominal, eventos de erupción, rechazo al gusto del producto (“sabor anormal”), náuseas, diarrea y vómitos.

### **6.3 Experiencia durante la etapa posterior a la comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la etapa posterior a la comercialización de BARACLUDE. 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 establecer una relación causal con la exposición a BARACLUDE.

*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.

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Como entecavir es principalmente eliminado por los riñones [ver *Farmacología Clínica (12.3)*], la coadministración de BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE es coadministrado con tales fármacos.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

**Embarazo Categoría C**

No hay estudios adecuados y bien controlados de BARACLUDGE en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, BARACLUDGE debe ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Datos en animales**

Los estudios de reproducción animal realizados con entecavir en ratas y conejos no revelaron evidencia de teratogenicidad. 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 adicionales se 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 13<sup>a</sup> 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.

## **8.2 Trabajo de parto y parto**

No hay estudios en mujeres embarazadas, como tampoco hay datos sobre el efecto de BARACLUDGE 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.

## **8.3 Madres lactantes**

No se conoce si BARACLUDGE 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 BARACLUDGE, se debe adoptar una decisión de suspender la lactancia o suspender BARACLUDGE 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.

## **8.4 Uso pediátrico**

BARACLUDGE fue evaluado en dos ensayos clínicos en sujetos pediátricos de 2 años de edad y mayores con infección crónica por VHB HBeAg-positivos y enfermedad hepática compensada. La exposición a BARACLUDGE en sujetos pediátricos de 2 años de edad y mayores sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos y con experiencia con lamivudina, que presentaban infección crónica por VHB HBeAg-positiva y enfermedad hepática compensada, que recibían 0,015 mg/kg (hasta 0,5 mg una vez por día) o 0,03 mg/kg (hasta 1 mg una vez por día), respectivamente, fue evaluada en el estudio AI463028. La seguridad y la eficacia de la dosis seleccionada en sujetos pediátricos no sometidos a tratamiento previamente se confirmaron en el estudio AI463189, un ensayo de tratamiento randomizado, controlado con placebo [véase *Indicaciones y Uso (1)*, *Posología/Dosis y Administración (2.3)*, *Reacciones Adversas (6.2)*, *Farmacología Clínica (12.3)*, y *Estudios Clínicos (14.2)*].

Se dispone de datos limitados sobre el uso de BARACLUDGE en pacientes pediátricos previamente tratados con lamivudina; BARACLUDGE sólo debe usarse en estos pacientes si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el niño. Dado que algunos pacientes pediátricos pueden requerir tratamiento prolongado o incluso de por vida para la hepatitis B activa crónica, se debe tener en cuenta el impacto de BARACLUDGE sobre las futuras opciones de tratamiento [véase *Microbiología (12.4)*].

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de BARACLUDGE en pacientes de menos de 2 años de edad. El uso de BARACLUDGE en este grupo etario no ha sido evaluado ya que rara vez se requiere tratamiento del VHB en este grupo etario.

## **8.5 Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de BARACLUDGE 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/Dosis y Administración (2.4)*].

## **8.6 Grupos raciales/étnicos**

No hay diferencias raciales significativas en cuanto a la farmacocinética de entecavir. La seguridad y la eficacia de BARACLUDGE 0,5 mg una vez por día fueron evaluadas en un ensayo abierto de rama única de sujetos HBeAg-positivos o -negativos, sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos, de raza negra/afroamericana (n=40) e hispana

(n=6), que padecían infección crónica por el VHB. En este ensayo, el 76% de los sujetos era de sexo masculino, el promedio de edad era 42 años, el 57% era HBeAg-positivo, el nivel medio basal de ADN del VHB era 7,0 log<sub>10</sub> UI/ml, y el nivel medio basal de ALT era 162 U/L. En la Semana 48 de tratamiento, 32 de 46 sujetos (70%) tenían un nivel de ADN del VHB <50 UI/ml (aproximadamente 300 copias/ml), 31 de 46 sujetos (67%) presentaban una normalización de ALT ( $\leq 1 \times$  LSN), y 12 de 26 sujetos (46%) HBeAg-positivos presentaban seroconversión de HBe. Los datos de seguridad fueron similares a los observados en los ensayos clínicos controlados más grandes.

Debido al bajo enrolamiento, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en la población hispana de EE.UU.

## **8.7 Deterioro renal**

Se recomienda ajustar la dosis de BARACLUDE en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis o DPAC [*ver Posología/Dosis y Administración (2.4) y Farmacología Clínica (12.3)*].

## **8.8 Receptores de trasplante hepático**

La seguridad y la eficacia de BARACLUDE fueron evaluadas en un ensayo abierto de rama única realizado en 65 sujetos que recibieron un trasplante hepático por complicaciones relacionadas con su infección crónica por el VHB. Los sujetos elegibles cuyo nivel de ADN del VHB era menor a 172 UI/ml (aproximadamente 1000 copias/ml) al momento del trasplante fueron tratados con BARACLUDE 1 mg una vez por día además del tratamiento post-trasplante habitual, que incluyó inmunoglobulina anti-hepatitis B. La población de ensayo fue 82% masculina, 39% caucásica y 37% asiática, con una edad promedio de 49 años; el 89% de los sujetos presentaba enfermedad HBeAg-negativa al momento del trasplante.

Cuatro de los 65 sujetos recibieron 4 semanas o menos de BARACLUDE (2 muertes, 1 retrasplante y 1 violación del protocolo) y no se consideraron evaluables. De los 61 sujetos que recibieron más de 4 semanas de BARACLUDE, 60 recibieron inmunoglobulina anti-hepatitis B post-trasplante. Cincuenta y tres sujetos (82% de los 65 sujetos tratados) completaron el ensayo y tuvieron mediciones de ADN del VHB a las 72 semanas de tratamiento post-trasplante o con posterioridad. Todos los 53 sujetos tuvieron un nivel de ADN del VHB <50 UI/ml (aproximadamente 300 copias/ml). Ocho sujetos evaluables no tuvieron datos de ADN del VHB disponibles a las 72 semanas, incluidos 3 sujetos que murieron antes de completar el estudio. Ningún sujeto tuvo valores de ADN

del VHB  $\geq 50$  UI/ml mientras recibía BARACLUDE (más inmunoglobulina anti-hepatitis B). Todos los 61 sujetos evaluables perdieron HBsAg post-trasplante; 2 de estos sujetos experimentaron recurrencia de HBsAg medible sin recurrencia de la viremia por VHB. Este ensayo no fue diseñado para determinar si la adición de BARACLUDE a la inmunoglobulina anti-hepatitis B disminuye la proporción de sujetos con ADN del VHB medible post-trasplante en comparación con la inmunoglobulina anti-hepatitis B sola.

Si se determina como necesario el tratamiento con BARACLUDE 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 BARACLUDE [ver *Posología/Dosis y Administración (2.4)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

## 10 SOBREDOSIS

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 1 mg de entecavir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió aproximadamente el 13% de la dosis de entecavir.

**Válido para Argentina:** Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

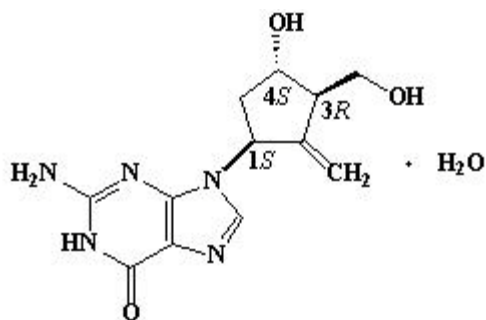
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

## 11 DESCRIPCIÓN

BARACLUDE<sup>®</sup> es el nombre comercial de entecavir, un nucleósido análogo de guanosina con actividad selectiva contra el VHB. El nombre químico para entecavir es monohidrato de 2-amino-1,9-dihidro-9- $\{(1S, 3R, 4S)\}$ -4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil}-6H-purin-6-ona. Su fórmula molecular es  $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$ , la cual corresponde a un peso molecular de 295,3. Entecavir tiene la siguiente fórmula estructural:





Entecavir es un polvo de color blanco a blanquecino. Es ligeramente soluble en agua (2,4 mg/ml), y el pH de la solución saturada en agua es 7,9 a  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Entecavir es un fármaco antiviral [ver *Microbiología* (12.4)].

### 12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de dosis sencilla y múltiple de entecavir en sujetos saludables y en sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis B.

#### Absorción

Después de la administración oral en sujetos saludables, las concentraciones plasmáticas máximas de entecavir se alcanzaron entre las 0,5 y 1,5 horas. Después de la administración de múltiples dosis diarias entre 0,1 y 1 mg, la  $C_{\text{máx}}$  y el área bajo la curva (ABC) concentración - tiempo en estado de equilibrio incrementaron proporcionalmente con la dosis. El estado de equilibrio se alcanzó después de 6 – 10 días de administrar una dosis única diaria con una acumulación aproximada de 2 veces. Para una dosis oral de 0,5 mg, la  $C_{\text{máx}}$  en estado de equilibrio fue de 4,2 ng/ml y la concentración mínima en plasma ( $C_{\text{mín}}$ ) fue de 0,3 ng/ml. Para una dosis oral de 1 mg, la  $C_{\text{máx}}$  fue de 8,2 ng/ml y la  $C_{\text{mín}}$  fue de 0,5 ng/ml.

En sujetos saludables, la biodisponibilidad de la tableta/comprimido fue del 100% comparada con la solución oral. La solución oral y la tableta/comprimido pueden ser utilizados indistintamente.

*Efecto de los alimentos en la absorción oral:* La administración oral de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar alta en grasa (945 kcal, 54,6 g de grasa) o una comida liviana (379 kcal, 8,2 g de grasa) produjo una demora en la absorción (de 1,0–1,5 horas

en presencia de alimento versus 0,75 horas en ayuno), una reducción en la  $C_{m\acute{a}x}$  de 44%–46%, y una disminución en el ABC de 18%–20% [ver *Posología/Dosis y Administración (2)*].

## **Distribución**

Con base en el perfil farmacocinético de entecavir después de una dosis oral, el volumen aparente de distribución estimado supera al agua corporal total, lo cual indica que entecavir se distribuye extensamente en los tejidos.

La unión de entecavir a proteínas del suero humano *in vitro* fue del 13% aproximadamente.

## **Metabolismo y eliminación**

Después de la administración de  $^{14}C$ -entecavir en humanos y ratas, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados. Se observaron cantidades menores de metabolitos de Fase 2 (glucurónidos y sulfatos conjugados). Entecavir no es un sustrato, inhibidor o inductor, del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) [ver *Interacciones Medicamentosas*, más abajo].

Después de alcanzar la concentración máxima, las concentraciones de entecavir en plasma disminuyeron de una manera biexponencial con un tiempo de vida media de eliminación terminal de aproximadamente 128–149 horas. El índice de acumulación observada 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, con una recuperación urinaria del fármaco sin cambios en el estado de equilibrio que varía entre 62% y 73% de la dosis administrada. El aclaramiento renal es independiente de la dosis y varía entre 360 y 471 ml/min lo que sugiere que entecavir experimenta tanto filtración glomerular como secreción tubular [ver *Interacciones Medicamentosas (7)*].

## **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:* El efecto de la edad sobre la farmacocinética de entecavir fue evaluado después de la administración de una única dosis oral de 1 mg en voluntarios sanos jóvenes y en voluntarios de edad avanzada. El ABC de entecavir fue un 29,3% 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 BARACLUDE deberá basarse en la función renal del paciente, en lugar de la edad [ver *Posología/Dosis y Administración (2.4)*].

*Pediatría:* La farmacocinética de entecavir en estado estacionario se evaluó en sujetos pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad, HBeAg-positivos, sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos y con experiencia con lamivudina, que presentaban enfermedad hepática compensada. Los resultados se muestran en la Tabla 6. La exposición a entecavir entre sujetos no tratados previamente con inhibidores de nucleósidos fue similar a la exposición alcanzada en adultos que recibieron dosis de 0,5 mg una vez por día. La exposición a entecavir entre sujetos que recibieron tratamiento previo con lamivudina fue similar a la exposición alcanzada en adultos que recibieron dosis de 1 mg una vez por día.

	Sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos <sup>a</sup>	Con experiencia con lamivudina <sup>b</sup>
	n=24	n=19
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	6,31	14,48
(CV%)	(30)	(31)
AUC <sub>(0-24)</sub> (ng•h/ml)	18,33	38,58
(CV%)	(27)	(26)
C <sub>mín</sub> (ng/ml)	0,28	0,47
(CV%)	(22)	(23)

<sup>a</sup> Los pacientes recibieron dosis de 0,015 mg/kg una vez por día, hasta un máximo de 0,5 mg.

<sup>b</sup> Los pacientes recibieron dosis de 0,030 mg/kg una vez por día, hasta un máximo de 1 mg.

*Deterioro renal:* La farmacocinética de entecavir después de una dosis única de 1 mg fue estudiada en sujetos (sin infección crónica por el virus de la hepatitis B) con grados seleccionados de deterioro renal, incluyendo sujetos cuyo deterioro renal fue controlado

por hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Los resultados se muestran en la Tabla 7 [ver *Posología/Dosis y Administración* (2.4)].

**Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos en sujetos con grados de deterioro de la función renal seleccionados**

	Grupo de función renal					
	Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)				Severa manejada con hemodiálisis <sup>a</sup>	Severa manejada con DPAC
	Sin daño >80 (n=6)	Leve >50-≤80 (n=6)	Moderada 30-50 (n=6)	Severa <30 (n=6)		
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
ABC <sub>(0-T)</sub> (ng•h/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (ml/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

<sup>a</sup> Dosificados inmediatamente después de la hemodiálisis.

CLR= aclaramiento renal; CLT/F= aclaramiento oral aparente.

Después de una dosis única de 1 mg de entecavir administrado 2 horas antes de la sesión de hemodiálisis, la hemodiálisis removió aproximadamente el 13% de la dosis en 4 horas. La DPAC removió aproximadamente 0,3% de la dosis en 7 días [ver *Posología/Dosis y Administración* (2.4)].

*Deterioro hepático:* La farmacocinética de entecavir tras una dosis única de 1 mg fue estudiada en sujetos adultos (sin infección crónica por el virus de la hepatitis B) con deterioro hepático moderado o severo (Child-Turcotte-Pugh clase B o C). La farmacocinética de entecavir fue similar en los sujetos con deterioro hepático y en los sujetos sanos de control; por tanto, no se recomienda un ajuste en la dosis de BARACLUDE para pacientes con deterioro hepático. No se ha estudiado la farmacocinética del entecavir en sujetos pediátricos con deterioro hepático.

*Post-trasplante hepático:* Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de BARACLUDE en receptores de trasplante hepático. En un estudio piloto pequeño sobre el uso de entecavir en receptores de trasplante de hígado infectados con VHB que recibían una dosis estable de ciclosporina A (n=5) o tacrolimus (n=4), la exposición a entecavir fue aproximadamente 2 veces superior a la exposición en voluntarios sanos con función renal normal. La función renal alterada contribuyó 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* (8.8)].

## **Interacciones medicamentosas**

El metabolismo de entecavir fue evaluado en estudios *in vivo* e *in vitro*. Entecavir no es un sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). A concentraciones hasta 10.000 veces mayores que aquellas obtenidas en humanos, entecavir no inhibió 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 indujo 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 vio alterada en estudios de interacción de entecavir con lamivudina, adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato [ver *Interacciones Medicamentosas (7)*].

## **12.4 Microbiología**

### **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  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  del ADN celular y de la polimerasa  $\gamma$  del ADN mitocondrial, con valores de  $K_i$  que oscilan de 18 a  $>160 \mu\text{M}$ .

### **Actividad antiviral**

Entecavir inhibió la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%,  $EC_{50}$ ) a una concentración de  $0,004 \mu\text{M}$  en células humanas HepG2 transfectadas con el VHB del tipo salvaje. La mediana del valor de  $EC_{50}$  para entecavir contra el VHB resistente a la lamivudina (rtL180M, rtM204V) fue de  $0,026 \mu\text{M}$  (rango entre  $0,010$ - $0,059 \mu\text{M}$ ).

Es poco probable que la coadministración de inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (NRTI) del VIH con BARACLUDE reduzca la eficacia antiviral de

BARACLUDGE contra el VHB o de alguno de estos agentes contra el VIH. En ensayos en cultivo celular de combinaciones contra el VHB, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir, o zidovudina no presentaron efecto antagonista contra la actividad anti-VHB de entecavir dentro de un amplio rango de concentraciones. En ensayos antivirales contra el VIH, entecavir no presentó efecto antagonista sobre la actividad anti-VIH en cultivo celular de estos seis NRTI o emtricitabina a concentraciones mayores a más de 100 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de entecavir utilizando la dosis de 1 mg.

### **Actividad antiviral contra el VIH**

Un análisis completo de la actividad inhibitoria de entecavir contra un panel de aislados, de laboratorio y clínicos, del VIH tipo 1 (VIH-1) utilizando una variedad de células y condiciones de ensayo arrojó valores de la  $EC_{50}$  entre 0,026 a  $>10 \mu M$ ; los valores de la  $EC_{50}$  más bajos se observaron cuando en el ensayo se utilizaron niveles decrecientes del virus. En cultivo celular, entecavir seleccionó una sustitución en la posición M184I en la transcriptasa reversa del VIH, en concentraciones micromolares, confirmando la presión inhibitoria con concentraciones altas de entecavir. Las variantes del VIH que contenían la sustitución en la posición M184V mostraron pérdida de susceptibilidad a entecavir.

### **Resistencia**

#### **En cultivo celular**

En ensayos basados en células, se observaron reducciones de 8 a 30 veces en la susceptibilidad fenotípica a entecavir en las cepas resistentes a lamivudina. Posteriores reducciones ( $>70$  veces) en la susceptibilidad fenotípica a entecavir requirieron la presencia de sustituciones de aminoácidos rtM204I/V con o sin rtL180M junto con sustituciones adicionales en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250, o una combinación de estas sustituciones con o sin una sustitución en la posición rtI169 de la transcriptasa reversa del VHB.

#### **Estudios clínicos**

*Sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos:* Se llevaron a cabo evaluaciones genotípicas en muestras evaluables ( $>300$  copias/ml de ADN del VHB en suero) de 562 sujetos tratados con BARACLUDGE durante un máximo de 96 semanas en los estudios con sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos (AI463022, AI463027 y el estudio de continuación AI463901). Hacia la Semana 96 aproximadamente, se detectó evidencia de sustitución emergente de aminoácidos en la posición rtS202G por rtM204V y rtL180M en el VHB de 2 sujetos ( $2/562 = <1\%$ ), y 1 de ellos experimentó un rebote virológico (aumento de  $\geq 1 \log_{10}$  sobre nadir). Además, se detectaron sustituciones emergentes de aminoácidos en la posición rtM204I/V y

rtL180M, rtL80I o rtV173L, que confirieron susceptibilidad fenotípica disminuida a entecavir en ausencia de cambios en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250, en el VHB de 3 sujetos (3/562=<1%) que experimentaron rebote virológico. Con respecto a los sujetos que continuaron el tratamiento más allá de las 48 semanas, el 75% (202/269) tuvo un ADN del VHB <300 copias/ml al final de la dosificación (hasta 96 semanas).

A los sujetos HBeAg-positivos (n=243) y negativos (n=39) sin tratamiento previo que no lograron alcanzar la respuesta completa definida en el estudio hasta las 96 semanas se les ofreció continuar el tratamiento con entecavir en un estudio de continuación. La respuesta completa para los sujetos HBeAg-positivos fue <0,7 MEq/ml (aproximadamente  $7 \times 10^5$  copias/ml) de ADN del VHB en suero y pérdida de HBeAg, y, para los sujetos HBeAg-negativos fue <0,7 MEq/ml de ADN del VHB y normalización de ALT. Los sujetos recibieron 1 mg de entecavir una vez por día durante un máximo de 144 semanas adicionales. De estos 282 sujetos, 141 sujetos HBeAg-positivos y 8 sujetos HBeAg-negativos ingresaron en el estudio de continuación de seguimiento a largo plazo y fueron evaluados para determinar la resistencia a entecavir. De los 149 sujetos que ingresaron en el estudio de continuación, el 88% (131/149), el 92% (137/149) y el 92% (137/149) lograron un ADN del VHB en suero <300 copias/ml hacia las Semanas 144, 192 y 240 (que incluyen el final de la dosificación), respectivamente. No se identificaron nuevas sustituciones asociadas con resistencia a entecavir en una comparación de los genotipos de aislados evaluables con sus respectivos aislados basales. La probabilidad acumulativa de desarrollar sustituciones asociadas con la resistencia a entecavir en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 (en presencia de sustituciones en las posiciones rtM204V y rtL180M) en las Semanas 48, 96, 144, 192 y 240 fue del 0,2%, 0,5%, 1,2%, 1,2% y 1,2%, respectivamente.

*Sujetos resistentes a lamivudina:* Se llevaron a cabo evaluaciones genotípicas en muestras evaluables de 190 sujetos tratados con BARACLUDE durante un máximo de 96 semanas en los estudios de VHB resistente a lamivudina (AI463026, AI463014, AI463015 y el estudio de continuación AI463901). Hacia la Semana 96, aparecieron sustituciones de aminoácidos asociados a la resistencia en las posiciones rtS202, rtT184 o rtM250, con o sin cambios en rtI169, en presencia de las sustituciones de aminoácidos en las posiciones rtM204I/V con o sin rtL180M, rtL80V o rtV173L/M en el VHB de 22 sujetos (22/190=12%), 16 de los cuales experimentaron un rebote virológico (aumento de  $\geq 1 \log_{10}$  sobre nadir) y 4 de los cuales nunca tuvieron supresión <300 copias/ml. El VHB de 4 de estos sujetos tuvo sustituciones de resistencia a entecavir en el nivel basal y adquirieron otros cambios durante el tratamiento con entecavir. Además de los 22 sujetos, 3 sujetos experimentaron un rebote virológico con la aparición de rtM204I/V y rtL180M, rtL80V o rtV173L/M. En las cepas aisladas provenientes de sujetos que experimentaron

rebotes virológicos con la aparición de sustituciones de resistencia (n=19), la mediana del cambio en cuanto a los valores de entecavir EC<sub>50</sub> a partir del nivel de referencia fue 19 veces mayor en el nivel basal y 106 veces mayor en el momento del rebote virológico. Con respecto a los sujetos que continuaron el tratamiento más allá de las 48 semanas, el 40% (31/77) tenía <300 copias/ml de ADN del VHB al final de la dosificación (hasta 96 semanas).

A los sujetos resistentes a la lamivudina (n=157) que no lograron alcanzar la respuesta completa definida en el estudio hacia la Semana 96 se les ofreció continuar el tratamiento con entecavir. Los sujetos recibieron 1 mg de entecavir una vez por día durante un máximo de 144 semanas adicionales. De estos sujetos, 80 sujetos ingresaron en el estudio de seguimiento a largo plazo y fueron evaluados para determinar la resistencia a entecavir. Hacia las Semanas 144, 192 y 240 (que incluyen el final de la dosificación), el 34% (27/80), el 35% (28/80) y el 36% (29/80), respectivamente, alcanzó un nivel de ADN del VHB <300 copias/ml. La probabilidad acumulativa de desarrollar sustituciones asociadas con resistencia a entecavir en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 (en presencia de sustituciones en las posiciones rtM204I/V con o sin rtL180M) en las Semanas 48, 96, 144, 192 y 240 fue del 6,2%, 15%, 36,3%, 46,6% y 51,5%, respectivamente. El VHB de 6 sujetos desarrolló sustituciones de aminoácidos en las posiciones rtA181C/G/S/T mientras recibían entecavir, y de ellos, 4 desarrollaron sustituciones asociadas con resistencia a entecavir en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 y 1 presentó una sustitución en la posición rtT184S en el nivel basal. De los 7 sujetos cuyo VHB tuvo una sustitución en la posición rtA181 en el nivel basal, 2 también tuvieron sustituciones en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 en el nivel basal y otros 2 las desarrollaron mientras recibían tratamiento con entecavir.

### ***Resistencia cruzada***

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de análogos nucleósidos del VHB. En ensayos basados en células, entecavir tuvo de 8 a 30 veces menos inhibición de la síntesis de ADN del VHB para el VHB que contiene sustituciones de resistencia a la lamivudina y la telbivudina rtM204I/V con o sin rtL180M que del tipo salvaje de VHB. Las sustituciones rtM204I/V con o sin rtL180M, rtL80I/V o rtV173L, que están asociadas a la resistencia a la lamivudina y la telbivudina, también confieren susceptibilidad fenotípica disminuida a entecavir. En los estudios clínicos no se estableció la eficacia de entecavir contra el VHB que contiene sustituciones asociadas a la resistencia a adefovir. Las cepas aisladas del VHB provenientes de sujetos con resistencia a lamivudina que no toleraron la terapia con entecavir se mantuvieron susceptibles a adefovir en cultivos celulares pero mantuvieron la resistencia a la lamivudina. Los genomas recombinantes del VHB que codifican sustituciones asociadas con la resistencia a adefovir en la posición



rtN236T o en la posición rtA181V presentaron cambios de 0,3 y 1,1 veces mayores en la susceptibilidad a entecavir en cultivos celulares, respectivamente.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### **Carcinogénesis**

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 qué medida los resultados de estudios de carcinogenicidad en roedores pueden ser predictivos para los humanos.

#### **Mutagénesis**

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.

### **Deterioro de la fertilidad**

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  $\geq 35$  veces que aquellas alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares en monos.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Resultados en adultos**

#### **A las 48 semanas**

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de BARACLUDE en adultos en tres estudios de fase 3 con control activo. En estos estudios participaron 1633 sujetos mayores de 16 años con infección crónica por el virus de la hepatitis B (positivos para HBsAg sérico durante 6 meses como mínimo) y evidencias de replicación viral (ADN del VHB detectable en suero, determinado a través del ensayo de hibridación del ADNb o PCR). Los sujetos tenían niveles de ALT persistentemente elevados al menos 1,3 veces por encima del LSN e inflamación crónica comprobada por biopsia hepática compatible con diagnóstico de hepatitis viral crónica. La seguridad y la eficacia de BARACLUDE también se evaluaron en un estudio realizado con 191 sujetos infectados con el VHB con enfermedad hepática descompensada y en un estudio de 68 sujetos coinfectados por el VHB y el VIH.

#### **Sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos, con enfermedad hepática compensada**

*HBeAg-positivos:* El Estudio AI463022 fue un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego de 0,5 mg de BARACLUDE una vez al día en comparación con 100 mg de lamivudina una vez al día por un mínimo de 52 semanas en 709 (de 715 randomizados) sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos con infección crónica por el

virus de la hepatitis B, enfermedad hepática compensada y HBeAg detectable. La media de edad de los sujetos fue de 35 años, 75% eran varones, 57% eran asiáticos, 40% eran caucásicos y 13% habían recibido previamente tratamiento con interferón- $\alpha$ . En el nivel basal, los sujetos tenían un Puntaje Necroinflamatorio de Knodell medio de 7,8, un nivel de ADN del VHB sérico medio determinado por el ensayo PCR realizado con el sistema Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> de 9,66 log<sub>10</sub> copias/ml, y un nivel de ALT sérica medio de 143 U/L. Se obtuvieron muestras de biopsias hepáticas adecuadas y apareadas para el 89% de los sujetos.

*HBeAg-negativos (anti-HBe positivos/positivos para ADN del VHB):* El Estudio AI463027 fue un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego de 0,5 mg de BARACLUDGE una vez al día en comparación con 100 mg de lamivudina una vez al día por un mínimo de 52 semanas en 638 (de 648 randomizados) sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos con infección crónica por el virus de la hepatitis B, HBeAg-negativos (HBeAb-positivos) y con enfermedad hepática compensada. La edad media de los sujetos fue de 44 años, 76% eran varones, 39% eran asiáticos, 58% eran caucásicos y 13% habían recibido previamente tratamiento con interferón- $\alpha$ . En el nivel basal, los sujetos tenían un Puntaje Necroinflamatorio de Knodell medio de 7,8, una media en el nivel de ADN del VHB sérico medio determinado por el ensayo PCR realizado con el sistema Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> de 7,58 log<sub>10</sub> copias/ml, y un nivel de ALT sérica medio de 142 U/L. Se obtuvieron muestras de biopsias hepáticas adecuadas y apareadas para el 88% de los sujetos.

En los Estudios AI463022 y AI463027, BARACLUDGE fue superior a lamivudina en el criterio de valoración primario de la eficacia de Mejoría Histológica, definido como una reducción  $\geq 2$  puntos en el Puntaje Necroinflamatorio de Knodell, sin empeoramiento del Puntaje de Fibrosis de Knodell a la Semana 48, y en las medidas secundarias de la eficacia de reducción en la carga viral y la normalización de ALT. La Mejoría Histológica y el cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak se muestran en la Tabla 8. Las medidas seleccionadas de los resultados virológicos, bioquímicos y serológicos se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 8: Mejoría Histológica y cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak a la Semana 48, sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos en los Estudios AI463022 y AI463027**

	Estudio AI463022 (HBeAg-Positivos)		Estudio AI463027 (HBeAg-Negativos)	
	BARACLUDGE 0,5 mg n=314 <sup>a</sup>	Lamivudina 100 mg n=314 <sup>a</sup>	BARACLUDGE 0,5 mg n=296 <sup>a</sup>	Lamivudina 100 mg n=287 <sup>a</sup>
<b>Mejoría Histológica (Puntajes de Knodell)</b>				
Mejoría <sup>b</sup>	72%	62%	70%	61%
Sin mejoría	21%	24%	19%	26%
<b>Puntaje de Fibrosis de Ishak</b>				
Mejoría <sup>c</sup>	39%	35%	36%	38%
Sin cambio	46%	40%	41%	34%
Empeoramiento <sup>c</sup>	8%	10%	12%	15%
Biopsia de la Semana 48 faltante	7%	14%	10%	13%

<sup>a</sup> Sujetos con histología basal evaluable (Puntaje Necroinflamatorio de Knodell basal  $\geq 2$ ).

<sup>b</sup> Disminución  $\geq 2$  puntos del Puntaje Necroinflamatorio de Knodell con respecto al nivel basal sin empeoramiento del Puntaje de Fibrosis de Knodell.

<sup>c</sup> Para el Puntaje de Fibrosis de Ishak, mejoría =  $\geq 1$  punto de disminución con respecto al nivel basal y empeoramiento =  $\geq 1$  punto de incremento con respecto al nivel basal.

**Tabla 9: Criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados a la Semana 48, sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos en los Estudios AI463022 y AI463027**

	Estudio AI463022 (HBeAg-Positivos)		Estudio AI463027 (HBeAg-Negativos)	
	BARACLUDGE 0,5 mg n=354	Lamivudina 100 mg n=355	BARACLUDGE 0,5 mg n=325	Lamivudina 100 mg n=313
<b>ADN del VHB<sup>a</sup></b>				
Proporción indetectable (<300 copias/ml)	67%	36%	90%	72%
Cambio medio con respecto al nivel basal ( $\log_{10}$ copias/ml)	-6,86	-5,39	-5,04	-4,53
Normalización de ALT ( $\leq 1 \times$ LSN)	68%	60%	78%	71%
Seroconversión del HBeAg	21%	18%	NA	NA

<sup>a</sup> Ensayo PCR con el sistema Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> [límite inferior de cuantificación (LLOQ) = 300 copias/ml].

La Mejoría Histológica fue independiente de los niveles basales del ADN del VHB o de ALT.

### **Sujetos resistentes a la lamivudina con enfermedad hepática compensada**

El Estudio AI463026 fue un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego de BARACLUDGE en 286 (de 293 randomizados) sujetos con infección crónica por el virus

de la hepatitis B resistente a la lamivudina y enfermedad hepática compensada. Los sujetos que recibían lamivudina al comienzo del estudio o bien se cambiaron a 1 mg de BARACLUDGE una vez al día (sin período de descanso farmacológico ni de superposición) o continuaron con 100 mg de lamivudina una vez al día por un mínimo de 52 semanas. La edad media de los sujetos fue de 39 años, 76% eran varones, 37% eran asiáticos, 62% eran caucásicos y 52% habían recibido previamente interferón- $\alpha$ . La duración media de la terapia previa con lamivudina fue de 2,7 años, y el 85% tuvo sustituciones de resistencia a la lamivudina en el nivel basal, según lo determinado mediante un ensayo de la línea de investigación. En el nivel basal, los sujetos tuvieron un Puntaje Necroinflamatorio de Knodell medio de 6,5, una media en el nivel sérico de ADN del VHB, medido por el ensayo PCR realizado con el sistema Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> de 9,36 log<sub>10</sub> copias/ml, y una media del nivel sérico de ALT de 128 U/L. Se obtuvieron muestras de biopsias hepáticas adecuadas y apareadas para el 87% de los sujetos.

BARACLUDGE fue superior a la lamivudina en el criterio de valoración primario de Mejoría Histológica (utilizando el Puntaje de Knodell en la Semana 48). Estos resultados y el cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak se muestran en la Tabla 10. La Tabla 11 muestra los criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados.

**Tabla 10: Mejoría Histológica y cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak a la Semana 48, sujetos resistentes a la lamivudina en el Estudio AI463026**

	<b>BARACLUDGE 1 mg n=124<sup>a</sup></b>	<b>Lamivudina 100 mg n=116<sup>a</sup></b>
<b>Mejoría Histológica (Puntajes de Knodell)</b>		
Mejoría <sup>b</sup>	55%	28%
Sin mejoría	34%	57%
<b>Puntaje de Fibrosis de Ishak</b>		
Mejoría <sup>c</sup>	34%	16%
Sin cambio	44%	42%
Empeoramiento <sup>c</sup>	11%	26%
Biopsia de la Semana 48 faltante	11%	16%

- <sup>a</sup> Sujetos con histología basal evaluable (Puntaje Necroinflamatorio de Knodell basal  $\geq 2$ ).
- <sup>b</sup> Disminución  $\geq 2$  puntos en el Puntaje Necroinflamatorio de Knodell con respecto al nivel basal sin empeoramiento del Puntaje de Fibrosis de Knodell.
- <sup>c</sup> Para el Puntaje de Fibrosis de Ishak, mejoría =  $\geq 1$  punto de disminución con respecto al nivel basal y empeoramiento =  $\geq 1$  punto de incremento con respecto al nivel basal.

**Tabla 11: Criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados a la Semana 48, sujetos resistentes a la lamivudina en el Estudio AI463026**

	<b>BARACLUDE 1 mg n=141</b>	<b>Lamivudina 100 mg n=145</b>
ADN del VHB <sup>a</sup>		
Proporción indetectable (<300 copias/ml)	19%	1%
Cambio medio con respecto al nivel basal ( $\log_{10}$ copias/ml)	-5,11	-0,48
Normalización del ALT ( $\leq 1 \times$ LSN)	61%	15%
Seroconversión del HBeAg	8%	3%

<sup>a</sup> Ensayo PCR con el sistema Roche COBAS Amplicor<sup>®</sup> (LLOQ = 300 copias/ml).

La Mejoría Histológica fue independiente de los niveles basales de ADN del VHB o del ALT.

### **Sujetos con enfermedad hepática descompensada**

El estudio AI463048 fue un estudio abierto, randomizado, de BARACLUDE 1 mg una vez al día frente a adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día en 191 sujetos (de 195 randomizados) adultos con infección crónica por el VHB, positivos o negativos para el HBeAg y con evidencia de descompensación hepática, definida como un puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) de 7 o mayor. Los sujetos podían o no haber recibido tratamiento previo contra el VHB, especialmente con lamivudina o interferón- $\alpha$ .

En el estudio AI463048, se randomizó a 100 sujetos para que recibieran tratamiento con BARACLUDE y a 91 sujetos para que recibieran tratamiento con adefovir dipivoxil. Dos de los sujetos randomizados para recibir adefovir dipivoxil en realidad recibieron BARACLUDE durante todo el estudio. La media de la edad de los sujetos fue 52 años, el 74% era de sexo masculino, el 54% era de raza asiática, el 33% era de raza caucásica y el 5% era de raza negra/afro-americana. En el nivel basal, los sujetos tenían una media del ADN del VHB en suero según la prueba PCR de 7,83  $\log_{10}$  copias/ml y una media del nivel de ALT de 100 U/L; el 54% de los sujetos eran positivos para el HBeAg; el 35% presentaba evidencia genotípica de resistencia a la lamivudina. La media del puntaje CTP basal fue de 8,6. En la Tabla 12 se muestran los resultados de los criterios de valoración del estudio seleccionados hacia la Semana 48.

<b>Tabla 12: Criterios de valoración seleccionados a la Semana 48, sujetos con enfermedad hepática descompensada, Estudio AI463048</b>		
	<b>BARACLUDGE 1 mg n=100<sup>a</sup></b>	<b>Adefovir dipivoxil 10 mg n=91<sup>a</sup></b>
ADN del VHB <sup>b</sup>		
Proporción indetectable (<300 copias/ml)	57%	20%
Puntaje CTP estable o con mejoría <sup>c</sup>	61%	67%
Pérdida de HBsAg	5%	0
Normalización de la ALT (<1 × LSN) <sup>d</sup>	49/78 (63%)	33/71 (46%)
<sup>a</sup> Se analizaron los criterios de valoración usando el método de intención de tratar (ITT), sujetos tratados como randomizados.		
<sup>b</sup> Ensayo de PCR con un sistema Roche COBAS Amplicor <sup>®</sup> (LLOQ = 300 copias/ml).		
<sup>c</sup> Definido como una disminución o ningún cambio del puntaje CTP respecto del nivel basal.		
<sup>d</sup> El denominador es la cantidad de sujetos con valores anormales en el nivel basal. LSN = límite superior normal.		

### **Sujetos coinfectados por el VIH y el VHB**

El estudio AI463038 fue un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de BARACLUDGE en comparación con el placebo realizado en 68 sujetos coinfectados por el VIH y el VHB que experimentaron una recurrencia de la viremia del VHB mientras recibían un régimen antirretroviral altamente activo (HAART) que contenía lamivudina. Los sujetos continuaron con su régimen HAART que contenía lamivudina (dosis de lamivudina: 300 mg/día) y fueron asignados para agregar BARACLUDGE 1 mg una vez al día (51 sujetos) o bien placebo (17 sujetos) durante 24 semanas seguido de una fase de tratamiento abierto durante otras 24 semanas, durante el cual todos los sujetos recibieron BARACLUDGE. En el nivel basal, los pacientes tenían un nivel promedio de ADN del VHB en suero determinado por PCR de 9,13 log<sub>10</sub> copias/ml. El 99% de los sujetos eran positivos para HBeAg al inicio, con un nivel basal medio de ALT de 71,5 U/L. La mediana del nivel de ARN del VIH se mantuvo estable aproximadamente en 2 log<sub>10</sub> copias/ml hasta las 24 semanas de tratamiento ciego. Los criterios de valoración virológicos y bioquímicos en la Semana 24 se observan en la Tabla 13. No se cuenta con datos de pacientes coinfectados por el VIH/VHB que no hayan recibido tratamiento previo con lamivudina. BARACLUDGE no se ha evaluado en pacientes coinfectados por el VIH/VHB que no recibieran simultáneamente un tratamiento eficaz contra el VIH [*ver Advertencias y Precauciones (5.2)*].

<b>Tabla 13: Criterios de valoración virológicos y bioquímicos a la Semana 24, Estudio AI463038</b>		
	<b>BARACLUDGE 1 mg<sup>a</sup></b> <b>n=51</b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b> <b>n=17</b>
<b>ADN del VHB<sup>b</sup></b>		
Proporción indetectable (<300 copias/ml)	6%	0
Cambio medio respecto del nivel basal (log <sub>10</sub> copias/ml)	-3,65	+0,11
Normalización de la ALT (<1 × LSN)	34% <sup>c</sup>	8% <sup>c</sup>
<sup>a</sup> Todos los sujetos también recibieron un régimen HAART que contenía lamivudina.		
<sup>b</sup> Ensayo de PCR con un sistema Roche COBAS Amplicor <sup>®</sup> (LLOQ = 300 copias/ml).		
<sup>c</sup> Porcentaje de sujetos con ALT anormal (>1 × LSN) en el nivel basal que alcanzaron la normalización de la ALT (n=35 para BARACLUDGE y n=12 para el placebo).		

En el caso de los sujetos originariamente asignados al tratamiento con BARACLUDGE, al término de la fase abierta (Semana 48), el 8% de los sujetos tenía un nivel de ADN del VHB <300 copias/ml por PCR; el cambio medio respecto del nivel basal en el ADN del VHB por PCR fue -4,20 log<sub>10</sub> copias/ml y el 37% de los sujetos con ALT basal anormal tuvieron una normalización de la ALT ( $\leq 1 \times$  LSN).



## Más allá de las 48 semanas

La duración óptima del tratamiento con BARACLUDGE se desconoce. De acuerdo con los criterios estipulados en el protocolo de los estudios clínicos de Fase 3, los sujetos discontinuaron su tratamiento con BARACLUDGE o lamivudina después de 52 semanas de acuerdo con una definición de respuesta basada en la supresión virológica del VHB ( $<0,7$  MEq/ml mediante el ensayo de ADNb) y pérdida de HBeAg (en sujetos HBeAg-positivos) o ALT  $<1,25 \times$  LSN (en sujetos HBeAg-negativos) a la Semana 48. Los sujetos que alcanzaron la supresión virológica pero no tuvieron respuesta serológica (HBeAg-positivos) o no alcanzaron un nivel de ALT  $<1,25 \times$  LSN (HBeAg-negativos) continuaron recibiendo tratamiento ciego durante 96 semanas o hasta alcanzar los criterios de respuesta. Estas pautas para el manejo de sujetos especificadas en el protocolo no están destinadas a servir de guía en la práctica clínica.

### *Sujetos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos*

Entre los sujetos HBeAg-positivos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos (Estudio AI463022), 243 (69%) sujetos tratados con BARACLUDGE y 164 (46%) sujetos tratados con lamivudina continuaron recibiendo tratamiento ciego por un período de hasta 96 semanas. Entre quienes continuaron el tratamiento ciego en el año 2, 180 (74%) sujetos tratados con BARACLUDGE y 60 (37%) sujetos tratados con lamivudina alcanzaron un nivel de ADN del VHB  $<300$  copias/ml según PCR realizada al finalizar el tratamiento (hasta 96 semanas). Ciento noventa y tres (79%) sujetos tratados con BARACLUDGE alcanzaron un nivel de ALT  $\leq 1 \times$  LSN en comparación con 112 (68%) sujetos tratados con lamivudina, y la seroconversión del HBeAg ocurrió en 26 (11%) sujetos tratados con BARACLUDGE y en 20 (12%) sujetos tratados con lamivudina.

Entre los sujetos HBeAg-positivos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos, 74 (21%) sujetos tratados con BARACLUDGE y 67 (19%) sujetos tratados con lamivudina alcanzaron la definición de respuesta a la Semana 48, dejaron de recibir los fármacos del estudio y se les hizo un seguimiento fuera del tratamiento durante 24 semanas. Entre quienes respondieron al tratamiento con BARACLUDGE, 26 (35%) sujetos tenían un nivel de ADN del VHB  $<300$  copias/ml, 55 (74%) sujetos habían alcanzado un nivel de ALT  $\leq 1 \times$  LSN y 56 (76%) sujetos mantuvieron la seroconversión del HBeAg al finalizar el seguimiento. Entre quienes respondieron a lamivudina, 20 (30%) sujetos tenían un nivel de ADN del VHB  $<300$  copias/ml, 41 (61%) sujetos habían alcanzado un nivel de ALT  $\leq 1 \times$  LSN y 47 (70%) sujetos mantuvieron la seroconversión del HBeAg al finalizar el seguimiento.

Entre los sujetos HBeAg-negativos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos (Estudio AI463027), 26 (8%) sujetos tratados con BARACLUDE y 28 (9%) sujetos tratados con lamivudina continuaron con el tratamiento ciego por un período de hasta 96 semanas. En esta cohorte pequeña que continuó el tratamiento en el año 2, 22 sujetos tratados con BARACLUDE y 16 tratados con lamivudina tuvieron un nivel de ADN del VHB <300 copias/ml por PCR, y 7 y 6 sujetos, respectivamente, habían alcanzado un nivel de ALT  $\leq 1 \times$  LSN al finalizar el tratamiento (hasta un período de 96 semanas).

Entre los sujetos HBeAg-negativos sin tratamiento previo con inhibidores de nucleósidos, 275 (85%) sujetos tratados con BARACLUDE y 245 (78%) sujetos tratados con lamivudina alcanzaron la definición de respuesta en la semana 48, suspendieron los fármacos del estudio y se les hizo un seguimiento fuera del tratamiento durante 24 semanas. En esta cohorte, muy pocos sujetos en cada grupo de tratamiento tuvieron un nivel de ADN del VHB <300 copias/ml por PCR al finalizar el seguimiento. Al finalizar el seguimiento, 126 (46%) sujetos tratados con BARACLUDE y 84 (34%) sujetos tratados con lamivudina habían alcanzado un nivel de ALT  $\leq 1 \times$  LSN.

### ***Sujetos con resistencia a lamivudina***

Entre los sujetos con resistencia a lamivudina (Estudio AI463026), 77 (55%) sujetos tratados con BARACLUDE y 3 (2%) sujetos tratados con lamivudina continuaron el tratamiento ciego por un período de hasta 96 semanas. En esta cohorte de sujetos bajo tratamiento con BARACLUDE, 31 (40%) sujetos alcanzaron un nivel de ADN del VHB <300 copias/ml, 62 (81%) sujetos habían alcanzado un nivel de ALT  $\leq 1 \times$  LSN y 8 (10%) sujetos demostraron seroconversión del HBeAg al finalizar el tratamiento.

## **14.2 Resultados en sujetos pediátricos**

La farmacocinética, la seguridad y la actividad antiviral de BARACLUDE en sujetos pediátricos fueron evaluadas inicialmente en el estudio AI463028. Veinticuatro sujetos pediátricos de entre 2 y 18 años de edad, HBeAg-positivos, sin tratamiento previo y 19 con experiencia con lamivudina, que presentaban hepatitis B crónica (CHB) compensada y un nivel elevado de ALT fueron tratados con 0,015 mg/kg de BARACLUDE (hasta 0,5 mg) o 0,03 mg/kg (hasta 1 mg) una vez por día. El 58% (14/24) de los sujetos sin experiencia previa de tratamiento y el 47% (9/19) de los sujetos con experiencia con lamivudina alcanzaron un nivel de ADN del VHB <50 UI/ml en la Semana 48, y el nivel de ALT se normalizó en el 83% (20/24) de los sujetos sin tratamiento previo y en el 95% (18/19) de aquellos tratados anteriormente con lamivudina.

La seguridad y la eficacia antiviral fueron confirmadas en el estudio AI463189, un estudio en curso de BARACLUE entre 180 sujetos pediátricos de entre 2 y 18 años de edad no tratados previamente con inhibidores de nucleósidos, con infección crónica por hepatitis B HBeAg-positiva, enfermedad hepática compensada y nivel elevado de ALT. Los sujetos fueron randomizados en una proporción 2:1 para recibir tratamiento ciego con BARACLUE 0,015 mg/kg hasta 0,5 mg/día (N=120) o placebo (N=60). La randomización fue estratificada por grupo etario (2 a 6 años; >6 a 12 años; y >12 a <18 años). La demografía basal y las características de la enfermedad por VHB fueron comparables entre ambas ramas de tratamiento y entre cohortes de edad. En el ingreso en el estudio, el nivel medio de ADN del VHB era de 8,1 log<sub>10</sub> UI/ml, y el valor medio de ALT era de 103 U/L. El criterio de valoración primario de la eficacia fue una combinación de seroconversión de HBeAg y nivel sérico de ADN del VHB <50 UI/ml en la Semana 48, evaluados en los primeros 123 sujetos que alcanzaron 48 semanas de tratamiento ciego. El 24% (20/82) de los sujetos del grupo de tratamiento con BARACLUE y el 2% (1/41) de los sujetos del grupo tratado con placebo cumplieron con el criterio de valoración primario. El 46% (38/82) de los sujetos tratados con BARACLUE y el 2% (1/41) de los tratados con placebo alcanzaron un nivel de ADN del VHB <50 UI/ml en la Semana 48. Se produjo la normalización de ALT en el 67% (55/82) de los sujetos tratados con BARACLUE y el 22% (9/41) de los sujetos tratados con placebo; el 24% (20/82) de los sujetos tratados con BARACLUE y el 12% (5/41) de los tratados con placebo presentaron seroconversión de HBeAg.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

BARACLUE Tabletas/Comprimidos Recubiertos y Solución Oral están disponibles en frascos plásticos con cierres resistentes a los niños, en las siguientes presentaciones:

Concentración y Forma de Dosificación	Descripción	Cantidad
tableta/comprimido recubierto de 0,5 mg	Tableta/comprimido recubierto blanco a grisáceo, de forma triangular, con “BMS” moldeado a un lado y “1611” en el otro lado.	30 tabletas/comprimidos
tableta/comprimido recubierto de 1 mg	Tableta/comprimido recubierto rosado, de forma triangular, con “BMS” moldeado a un lado y “1612” en el otro lado.	30 tabletas/comprimidos
solución oral de 0,05 mg/ml	Solución acuosa clara, incolora a amarilla pálida, lista para usar, con sabor naranja en un frasco de 260 ml.	210 ml

La Solución Oral de BARACLUE es un producto listo para usar; no se recomienda su dilución o mezcla con agua o cualquier otro solvente o producto líquido. Cada frasco de

la solución oral viene acompañado de una cuchara dosificadora calibrada en incrementos de 0,5 ml hasta 10 ml.

### **Almacenamiento**

BARACLUDGE Tabletas/Comprimidos Recubiertos debe almacenarse en frasco bien cerrado a una temperatura inferior a 30°C. Conservar dentro de la caja para proteger de la luz.

BARACLUDGE Solución Oral debe almacenarse dentro de la caja, a una temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz. Después de abierta, la solución oral puede ser utilizada hasta la fecha de expiración indicada en la etiqueta. El frasco y su contenido deben ser descartados después de la fecha de expiración.

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

### **Información sobre el tratamiento**

Los médicos deben informar a los pacientes sobre los siguientes puntos importantes al iniciar el tratamiento con BARACLUDGE:

- Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado del médico mientras toman BARACLUDGE. Ellos deben discutir cualquier síntoma nuevo o tratamientos concomitantes con su médico.
- A los pacientes se les debe informar que el tratamiento con BARACLUDGE no ha demostrado reducción del riesgo de transmisión del VHB a otros a través de contacto sexual o por sangre contaminada.
- Se debe aconsejar a los pacientes que tomen BARACLUDGE con el estómago vacío (por lo menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de comer).
- Debe advertirse a los pacientes que utilicen la solución oral que mantengan la cuchara en posición vertical para llenarla gradualmente hasta la marca correspondiente a la dosis prescrita. Se recomienda lavar la cuchara dosificadora con agua después de cada dosis diaria. A algunos pacientes les puede resultar difícil medir con precisión la dosis recetada usando la cuchara dosificadora que se proporciona; por lo tanto, los pacientes o cuidadores deben remitirse a los pasos señalados en la sección de Información para el Paciente, que demuestran la técnica correcta para usar la cuchara dosificadora provista a fin de medir la dosis recetada de BARACLUDGE.
- Se debe indicar a los pacientes que, si omiten una dosis, la tomen tan pronto como lo recuerden, excepto que ya sea casi la hora de la siguiente dosis. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

- Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento con BARACLUDE no curará su VHB.
- Se debe informar a los pacientes que BARACLUDE puede disminuir la cantidad de VHB en el organismo, puede reducir la capacidad del VHB de multiplicarse e infectar nuevas células hepáticas, y que puede mejorar la condición del hígado.
- Se debe informar a los pacientes que se desconoce si BARACLUDE reducirá sus posibilidades de desarrollar cáncer de hígado o cirrosis.

## **Exacerbación de la hepatitis después del tratamiento**

Se debe informar a los pacientes de que en algunos casos puede ocurrir deterioro en la enfermedad hepática si el tratamiento es discontinuado, y que ellos deben discutir con su médico cualquier cambio en el régimen.

## **Coinfección con VIH/VHB**

Antes de comenzar el tratamiento con BARACLUDE se deberá ofrecer a los pacientes la prueba de anticuerpos frente al VIH. Los pacientes deberán ser informados, si están infectados por VIH y no están recibiendo un tratamiento efectivo frente al VIH, que BARACLUDE puede incrementar la posibilidad de resistencia del VIH a la medicación contra el VIH.

### **Válido para Argentina:**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.471

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N° 6633/14

Fecha de la última revisión: 16-Sept-14

Manufacturado por:  
Bristol-Myers Squibb Company  
4601 Highway 62 East  
Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU

Sitios de acondicionamiento secundario alternativos:  
Bristol Myers Squibb Farmaceutica Ltda.  
Rua Carlos Gomez 924, Santo Amaro, San Pablo, Brasil.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L  
Alvaro Barros 1113, Luis Guillón, Pcia. Buenos Aires, Argentina

Mayo 2014