

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Baraclude 0,5 mg comprimidos recubiertos con película y Baraclude 1 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de entecavir ó 1 mg de entecavir. (como monohidrato).

Excipientes: cada comprimido de 0,5 mg contiene 120,5 mg de lactosa y cada comprimido de 1 mg contiene 241 mg de lactosa.

Para la lista completa, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

0,5 mg: Comprimido triangular blanco a blanquecino con "BMS" grabado en un lado y "1611" en el otro lado.

1 mg: Comprimido triangular rosa con "BMS" grabado en un lado y "1612" en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Baraclude está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis. Esta indicación se basa en datos de ensayos clínicos obtenidos en pacientes con infección por el VHB positiva para HBeAg y negativa para HBeAg, pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos y pacientes con hepatitis B resistente a lamivudina (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Pacientes resistentes a lamivudina (es decir, con signos de viremia mientras reciben lamivudina o presencia de mutaciones de resistencia distintiva de lamivudina [LVDr]) la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día que se tomará en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida) (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento: se desconoce la duración óptima del tratamiento. La interrupción del tratamiento deberá tener en consideración lo siguiente:

- En pacientes HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y ADN del VHB por detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero tomadas por lo menos con un intervalo de 3 - 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia (ver sección 4.4).
- En pacientes HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación regular para asegurar la continuidad de una terapia que continúe siendo apropiada para el paciente.

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

Ancianos: no es necesario ajustar la dosis en función de la edad del paciente. La dosis debe ajustarse dependiendo de la función renal del paciente (ver recomendaciones de dosis en insuficiencia renal y sección 5.2).

Sexo y Raza: no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo o la raza.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de la creatinina (ver sección 5.2). Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos que están en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), de la siguiente manera:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de Baraclude*	
	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos (0,5 mg una vez al día)	Resistencia a lamivudina (1 mg una vez al día)
30 - 49	0,25 mg una vez al día	0,5 mg una vez al día
10 - 29	0,15 mg una vez al día	0,3 mg una vez al día
< 10 Hemodiálisis o DPAC**	0,05 mg una vez al día	0,1 mg una vez al día

* para dosis < 0,5 mg, hay disponible Baraclude solución oral.

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

Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración de la función hepática.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal: en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Reagudizaciones de la hepatitis: las reagudizaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios en las cifras de ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica puede aumentar en algunos pacientes al descender las cifras del ADN del VHB sérico (ver sección 4.8). Entre los pacientes tratados con entecavir las reagudizaciones debidas al tratamiento tuvieron una mediana de tiempo hasta su comienzo de 4 - 5 semanas. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de la ALT sérica no van por lo general acompañados por un aumento de las concentraciones de la bilirrubina sérica o por descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras una reagudización de la hepatitis y, por consiguiente, deben estar bajo estrecha supervisión durante el tratamiento.

También se ha comunicado un agravamiento agudo de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B. Las reagudizaciones post-tratamiento se asocian normalmente a una elevación del ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han comunicado reagudizaciones graves que han llegado a ser mortales.

Entre los pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos pero tratados con entecavir, las reagudizaciones post-tratamiento tuvieron una mediana de tiempo hasta su comienzo de 23 - 24 semanas, y la mayoría se comunicó en pacientes HBeAg negativos (ver sección 4.8). La función hepática debe monitorizarse a intervalos repetidos mediante el seguimiento clínico y con pruebas de laboratorio durante un mínimo de 6 meses después de suspenderse el tratamiento de la hepatitis B. Si procede, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificada.

Pacientes con cirrosis descompensada: en pacientes con cirrosis descompensada se observó un promedio más elevado de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con el promedio de estas reacciones en los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se basa en una experiencia limitada en 45 pacientes con una valoración Child-Pugh ≥ 7 al inicio del tratamiento con entecavir. En estos pacientes deben controlarse regularmente los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados con la hepatitis B, la función hepática y renal y la respuesta antiviral durante el tratamiento y si el tratamiento se discontinúa, por lo menos durante 6 meses después de la discontinuación. Los pacientes que presenten signos de insuficiencia hepática durante o post-tratamiento deberán ser controlados más frecuentemente de forma adecuada.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia severa y esteatosis hepática, tras la administración

de análogos de nucleósidos. Como entecavir es un análogo de nucleósido, no puede excluirse este riesgo. Deberá interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos, si se observa una elevación rápida de las aminotransferasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de origen desconocido. Los síntomas digestivos benignos, del tipo de náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y valores más elevados de lactato sérico. Debe tenerse precaución cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a las mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan una vigilancia estrecha.

Para diferenciar entre las elevaciones de las aminotransferasas debidas a la respuesta al tratamiento y los incrementos potencialmente relacionados con la acidosis láctica, los médicos deberían asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

Resistencia y precaución específica para pacientes resistentes a lamivudina: las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que incluyen sustituciones de resistencia a lamivudina podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas resistencias asociadas a entecavir (ETVr). En la población resistente a lamivudina en general, deberá controlarse muy estrechamente la respuesta virológica y deberán realizarse pruebas de resistencia apropiadas. En un porcentaje pequeño de pacientes previamente tratados con lamivudina, se presentaron a nivel basal o aparecieron durante el tratamiento con entecavir hasta 96 semanas, resistencias asociadas a entecavir (ETVr) con sustituciones en residuos rtT184, rtS202 y rtM250. La importancia clínica a largo plazo de estas variaciones no está aún completamente establecida (ver sección 5.1).

Receptores de trasplante hepático: hay datos limitados sobre la eficacia y la seguridad de entecavir en los receptores de un trasplante hepático. La función renal debe evaluarse con cuidado antes y durante el tratamiento con entecavir en los receptores de un trasplante hepático que reciben ciclosporina o tacrolimus (ver sección 5.2).

Co-infección con hepatitis C o D: no existen datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis C o D.

Co-infección con VIH: no se dispone de datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes HBeAg negativos co-infectados con VIH. Se dispone de información limitada sobre pacientes co-infectados con VIH que tienen bajos recuentos celulares CD4 (< 200 células/mm³) (ver sección 5.1).

Aspectos Generales: debe informarse a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento con entecavir reduzca el riesgo de transmisión del VHB y que por lo tanto deben seguir tomándose las precauciones oportunas.

Lactosa: este medicamento contiene 120,5 mg de lactosa en cada dosis diaria de 0,5 mg y 241 mg de lactosa en cada dosis diaria de 1 mg.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar

este medicamento. Para estas personas hay disponible una solución oral de Baraclude sin lactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que entecavir se elimina predominantemente por el riñón (ver sección 5.2), la coadministración con medicamentos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de cualquiera de los medicamentos. Aparte de lamivudina, adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato, no se han evaluado los efectos de la coadministración de entecavir con medicamentos que se excretan por vía renal o que afectan a la función renal. Si entecavir se coadministra con este tipo de medicamento, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes por si hubiera reacciones adversas.

No se han observado interacciones entre entecavir y lamivudina, adefovir o tenofovir.

Entecavir no es un sustrato, un inductor ni un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) (ver sección 5.2). Por consiguiente, es improbable que con entecavir se produzcan interacciones medicamentosas mediadas por CYP450.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Baraclude no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Dado que los riesgos potenciales sobre el desarrollo del feto no son conocidos, las mujeres en edad de riesgo de embarazo deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces.

No hay datos sobre el efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, deberán utilizarse las medidas apropiadas para impedir la adquisición neonatal del VHB.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en cuatro estudios clínicos en los cuales 1.720 pacientes con infección por hepatitis B crónica recibieron tratamiento a doble ciego con entecavir 0,5 mg/día (n = 679), entecavir 1 mg/día (n = 183) o lamivudina (n = 858) durante un periodo de hasta 107 semanas. En estos estudios, los

perfiles de seguridad de entecavir y lamivudina, incluidas las anomalías en las pruebas de laboratorio, fueron comparables.

Las reacciones adversas más frecuentes, con independencia de la intensidad de las mismas, y con una relación de causalidad al menos posible con entecavir, fueron: cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%).

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

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

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

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

Anomalías en pruebas de laboratorio: el 2% de los pacientes presentó elevaciones de ALT, superando más de 10 veces el límite superior del intervalo normal (LSN) así como más de 2 veces el valor inicial, el 5% presentó elevaciones de ALT que superaron más de 3 veces el valor inicial, y menos del 1% de los pacientes presentaron elevaciones de ALT más de 2 veces superiores al valor inicial, junto con una bilirrubina total más de 2 veces mayor que el LSN y más de 2 veces superior al valor inicial. Se produjeron concentraciones de albúmina $< 2,5$ g/dl en menos del 1% de los pacientes, concentraciones de amilasa superiores en 3 veces al valor inicial en un 2% de los pacientes, concentraciones de lipasa superiores en 3 veces al valor inicial en el 11% y plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ en menos del 1% de los pacientes.

Tratamiento más allá de 48 semanas: el tratamiento continuado con entecavir con una mediana de duración de 96 semanas no reveló nuevas señales de seguridad.

Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

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

<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	frecuente: insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	muy frecuente: dolor de cabeza Frecuente: mareos, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	frecuente: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: frecuente: fatiga

Anomalías en pruebas de laboratorio: el 2% de los pacientes presentó elevaciones de ALT, superando más de 10 veces el límite superior del intervalo normal (LSN) así como más de 2 veces el valor inicial, el 4% presentó elevaciones de ALT que superaron más de 3 veces el valor inicial, y menos del 1% de los pacientes presentaron elevaciones de ALT más de 2 veces superiores al valor inicial, junto con una bilirrubina total más de 2 veces mayor que el LSN y más de 2 veces superior al valor inicial. En el 2% de los pacientes se produjeron concentraciones de amilasa superiores en 3 veces al valor inicial, en el 18% las concentraciones de lipasa fueron superiores más de 3 veces el valor inicial y el valor de plaquetas fue $< 50.000/\text{mm}^3$ en menos del 1% de los pacientes.

Tratamiento más allá de 48 semanas: el tratamiento continuado con entecavir con una mediana de duración de 96 semanas no reveló nuevas señales de seguridad.

Reagudizaciones durante el tratamiento: en estudios con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, durante el tratamiento se produjeron elevaciones de la ALT superando más de 10 veces el LSN y más de 2 veces el valor inicial en el 2% de los pacientes tratados con entecavir, frente al 4% de los pacientes tratados con lamivudina. En estudios con pacientes resistentes a lamivudina, durante el tratamiento se produjeron elevaciones de la ALT al menos 10 veces superiores al LSN y superando al menos 2 veces el valor inicial en el 2% de los pacientes tratados con entecavir frente al 11% de los pacientes tratados con lamivudina. Entre los pacientes tratados con entecavir, la mediana del tiempo hasta el comienzo de las elevaciones de la ALT durante el tratamiento fue de 4 - 5 semanas; en general se resolvieron mientras continuaban con el tratamiento y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ de la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de la ALT. Se recomienda una vigilancia periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Reagudizaciones después de suspender el tratamiento: se han comunicado reagudizaciones agudas de hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento contra el virus de la hepatitis B, incluido el tratamiento con entecavir (ver sección 4.4). En estudios con pacientes que no han recibido tratamiento previo con nucleósidos, el 6% de los pacientes tratados con entecavir y el 10% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron elevaciones de la ALT (> 10 veces el LSN y > 2 veces el valor de referencia [mínimo al nivel basal o la última medición al final de la dosis]) durante el seguimiento post-tratamiento. Entre los pacientes no tratados con nucleósidos pero tratados con entecavir, la mediana del tiempo hasta el comienzo de las elevaciones de la ALT fue de 23 - 24 semanas y la mayoría (86%, 24/28) se comunicaron en pacientes HBeAg negativos. En estudios en pacientes resistentes a lamivudina, con solo un número limitado de pacientes a los que se les hizo el seguimiento, el 11% de los pacientes tratados con entecavir y no tratados con lamivudina desarrollaron elevaciones de la ALT durante el seguimiento postratamiento.

En los estudios clínicos el tratamiento con entecavir fue discontinuado si los pacientes alcanzaban una respuesta preespecificada. Si el tratamiento se discontinúa sin

relación a la respuesta, el promedio de elevaciones de ALT post-tratamiento, podría ser mayor.

Experiencia en pacientes coinfectados con VIH: el perfil de seguridad de entecavir en pacientes coinfectados con VIH/VHB que recibían regímenes de TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) que incluían lamivudina fue similar al perfil de seguridad de los pacientes con mono infección por VHB (ver sección 4.4).

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

Pacientes con cirrosis descompensada: en pacientes con cirrosis descompensada se observó un promedio más elevado de acontecimientos adversos hepáticos graves en comparación con el promedio de estos acontecimientos en los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se basa en una experiencia limitada en 45 pacientes con una valoración Child-Pugh ≥ 7 al inicio del tratamiento con entecavir.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis. Los sujetos sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante períodos de hasta 14 días y dosis únicas de hasta 40 mg, no tuvieron reacciones adversas inesperadas. En caso de producirse sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hubiera indicios de toxicidad y administrarle el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa

Código ATC: J05AF10

Mecanismo de acción: entecavir es un nucleósido análogo de guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila eficientemente a la forma activa trifosfato (TP) la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina TP, entecavir TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa vírica: (1) cebado de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la hélice negativa ADN a partir del ARN mensajero progenómico y (3) síntesis de la hélice positiva del ADN del VHB. El valor K_i de entecavir TP para la polimerasa del ADN del VHB es 0,0012 μ M. Entecavir TP es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y δ del ADN celular con valores K_i de 18 a 40 μ M. Además, una exposición elevada de entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa γ o la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 ($K_i > 160 \mu$ M).

Actividad antiviral: entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, EC_{50}) a una concentración de 0,004 μ M en células HepG2 humanas transfectadas con

VHB de tipo natural. La mediana del valor EC_{50} para entecavir contra las variantes VHB LVD_r (rtL180M y rtM204V) fue 0,026 μ M (rango 0,010 - 0,059 μ M). En contraste, no se detectó actividad clínicamente relevante contra VIH tipo 1 (valor EC_{50} > de 10 μ M) desarrollado en cultivo celular. Los virus recombinantes que codifican las mutaciones de resistencia a adefovir, rtN236T o rtA181V permanecen totalmente susceptibles a entecavir.

En los ensayos de combinación de VHB *in vitro*, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina no fueron antagonistas de la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio intervalo de concentraciones. En los ensayos con antivirales para el VIH, entecavir no antagonizó la actividad anti-HIV *in vitro* de estos seis INTIs a > 4 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de entecavir.

Resistencia *in vitro*: en relación con el VHB de tipo natural, los virus LVD_r que contienen sustituciones rtM204V y rtL180M dentro de la transcriptasa inversa, presentan la sensibilidad a entecavir disminuía en 8 veces. La posterior adición de cambios en los aminoácidos en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250, disminuyen la sensibilidad a entecavir en 16 a 741 veces en relación con el virus tipo natural. Estos cambios adicionales no se han observado en ausencia de la sustitución de resistencia a LVD, y de forma aislada tiene solo un efecto modesto en la susceptibilidad a entecavir en ensayos fenotípicos.

Experiencia clínica: la demostración de beneficio se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica después de 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos con un control activo de 1.633 adultos con infección crónica de hepatitis B y pruebas de replicación viral.

En todos los estudios, la mejoría histológica se definió como un descenso de ≥ 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria de Knodell en relación con el inicio sin empeoramiento de la puntuación de fibrosis de Knodell. Las respuestas para los pacientes con puntuaciones de fibrosis de Knodell de 4 (cirrosis) al inicio fueron comparables a las respuestas globales en todas las medidas de resultados de eficacia (todos los pacientes tenían enfermedad hepática compensada). Una puntuación basal alta (> 10) necroinflamatoria de Knodell, se asoció en pacientes no tratados con nucleósidos con una mejora histológica mayor. Los niveles basales de ALT $\geq 2 \times$ LNS y DNA del VHB basal $\leq 9,0 \log_{10}$ copias/ml se asociaron con una tasa de respuesta virológica mayor (semana 48, DNA del VHB < 400 copias/ml) en pacientes no tratados previamente con nucleósidos y HBeAg positivo. A pesar de las características basales, la mayoría de los pacientes mostraron respuestas virológicas e histológicas al tratamiento.

Experiencia en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos con enfermedad hepática compensada:

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

	Sin nucleósidos previos			
	Positivos para HBeAg (estudio 022)		Negativos para HBeAg (estudio 027)	
	ETV 0,5 mg una vez al día	LVD 100 mg una vez al día	ETV 0,5 mg una vez al día	LVD 100 mg una vez al día
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Mejora histológica ^b	72%*	62%	70%*	61%
Mejora de la puntuación de fibrosis de Ishak	39%	35%	36%	38%
Empeoramiento de la puntuación de fibrosis de Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Reducción de la carga viral (log ₁₀ copias/ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Normalización de la ALT (≤ 1 vez el LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Seroconversión HBeAg	21%	18%		

*valor de p frente a lamivudina ≤ 0,05

^a pacientes con histología basal evaluable (puntuación necroinflamatoria basal de Knodell ≥ 2)

^b un criterio de valoración primario

^c Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (LIDC = 300 copias/ml)

Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

En un estudio aleatorizado, doble ciego en pacientes positivos para HBeAg y resistentes a lamivudina (026), en el cual el 85% de los pacientes presentaba mutaciones LVD_r al inicio, los pacientes que recibían lamivudina al entrar en el estudio se cambiaron a entecavir 1 mg una vez al día, sin periodo de lavado ni periodo de solapamiento (n = 141) o continuaron con lamivudina 100 mg una vez al día (n = 145). En la tabla se presentan los resultados a las 48 semanas.

	Resistencia a lamivudina	
	Positivos para HBeAg (estudio 026)	
	ETV 1,0 mg una vez al día	LVD 100 mg una vez al día
n	124 ^a	116 ^a
Mejora histológica ^b	55%*	28%
Mejora de la puntuación de fibrosis de Ishak	34%	16%
Empeoramiento de la puntuación de fibrosis de Ishak	11%	26%
n	141	145
Reducción de la carga viral (log ₁₀ copias/ml) ^c	-5,11*	-0,48
ADN VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR) ^c	19%*	1%
Normalización de la ALT (≤ 1 vez el LSN)	61%*	15%
Seroconversión HBeAg	8%	3%

*valor de p frente a lamivudina ≤ 0,05

^a pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

^b un criterio de valoración primario

^c Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (LIDC = 300 copias/ml)

Resultados más allá de las 48 semanas de tratamiento:

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

Sin tratamiento previo con nucleósidos:

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

26% para la seroconversión del HBeAg y un 2% de seroconversión del HBsAg (3% de pérdida del HBsAg).

Al finalizar el tratamiento, entre los pacientes que siguieron un tratamiento más allá de la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 81% de los 243 pacientes tratados con entecavir y el 39% de los 164 pacientes tratados con lamivudina tuvieron ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR mientras la normalización de la ALT (< ó = 1 vez el LSN) apareció en el 79% de los pacientes tratados con entecavir y el 68% de los tratados con lamivudina.

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

De 26 pacientes tratados con entecavir y 28 tratados con lamivudina más allá de la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 96% de los tratados con entecavir y el 64% de los tratados con lamivudina tuvieron ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR al final del tratamiento. La normalización de la ALT (≤ 1 vez el LSN) ocurrió en el 27% de los pacientes tratados con entecavir y el 21% de los tratados con lamivudina, al final del tratamiento.

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

Refractarios a lamivudina:

Pacientes HBeAg positivos (estudio 026): el tratamiento con entecavir hasta 96 semanas (n = 141) consiguió tasas de respuesta acumulada del 30% para ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 85% para normalización de la ALT y un 17% de seroconversión del HBeAg. De los 77 pacientes que siguieron en tratamiento con entecavir más allá de la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 40% tuvieron ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y la normalización de la ALT (< ó = 1 vez el LSN) se produjo en el 81% de los pacientes al final del tratamiento.

Edad/Sexo:

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

Poblaciones especiales

Pacientes con co-infección VHB/VIH: el estudio 038 incluyó 67 pacientes HBeAg positivos y 1 HBeAg negativo co-infectados con VIH. Los pacientes tenían controlado de forma estable el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) pero presentaban recurrencia de viremia por VHB mientras seguían un régimen TARGA que incluía lamivudina. Al inicio, los pacientes tratados con entecavir tenían una mediana de duración de tratamiento previo con lamivudina de 4,8 años y una mediana de CD4 de 494 células/mm³ (solo 5 pacientes tenían un recuento de CD4 < 200 células/mm³). Los

pacientes continuaron con su régimen de lamivudina y fueron asignados a recibir o entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de un periodo adicional de otras 24 semanas durante el cual todos recibieron entecavir. A las 24 semanas, la reducción de la carga vírica de VHB fue significativamente mayor con entecavir (-3,65 frente a un incremento de 0,11 log₁₀ copias/ml). Para los pacientes originalmente asignados a tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue -4,20 log₁₀ copias/ml y la normalización de la ALT se produjo en un 37% de los pacientes con ALT alterada al inicio y ninguno de los pacientes presentó seroconversión del HBeAg.

Pacientes con enfermedad hepática descompensada: actualmente está en marcha un estudio aleatorizado, abierto (048) en pacientes con enfermedad hepática descompensada, que compara entecavir 1 mg una vez al día con adefovir 10 mg una vez al día.

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

Los análisis genotípico y fenotípico de las muestras clínicas procedentes de pacientes resistentes a lamivudina tratados durante 48 semanas identificaron un 6% (12 de 189) de pacientes con mutaciones de resistencia primaria a ETV en las posiciones T184, S202 y/o M250 y secundarias (I169), cuando existían mutaciones previas de resistencia a LVD (M204, V/I ± L180M). De los 12 pacientes con resistencia genotípica, dos experimentaron rebote virológico (incremento $\geq$ a 1 log₁₀ del ADN del VHB desde el nadir) en la semana 48, experimentando rebote virológico la mayoría de los mismos, más allá de la semana 48. La frecuencia total de rebote virológico debido a mutaciones de resistencia a entecavir entre la semana 48 y la 96 fue del 9% (14/154). Las mutaciones de resistencia a entecavir se han detectado al inicio en 23/372 (6,2%) de pacientes resistentes a LVD, lo que indica que el tratamiento previo con lamivudina puede seleccionar esas mutaciones de resistencia y que éstas pueden existir en una pequeña proporción antes del tratamiento con ETV.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: en sujetos sanos, entecavir se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas que se producen entre 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco sin alterar se ha estimado que la biodisponibilidad debe ser de al menos un 70%. Hay un incremento proporcional a la dosis en los valores de C_{máx} y AUC tras dosis repetidas que oscila entre 0,1 - 1 mg. La situación de equilibrio se alcanza entre 6 - 10 días después de la administración una vez al día con una acumulación $\approx$ del doble. Las cifras de C_{máx} y C_{mín} en equilibrio son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente, para la dosis de 0,5 mg y de 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente, para 1 mg. El comprimido y la solución oral fueron bioequivalentes en sujetos sanos; por consiguiente, ambas formas pueden usarse de forma indistinta.

La administración de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasas) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasas) dio lugar a un retraso mínimo en la absorción (1 - 1,5 horas con alimentos frente a 0,75 horas en ayunas), un descenso en la $C_{\text{máx}}$ de 44 - 46% y un descenso en el AUC de 18 - 20%. La disminución de la $C_{\text{máx}}$ y AUC cuando se administra con comida no se consideró de relevancia clínica, en pacientes sin tratamiento nucleosídico previo, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a lamivudina (ver sección 4.2).

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

Metabolismo: entecavir no es un sustrato, un inhibidor o un inductor del sistema de la enzima CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C^{14} , no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos de fase II, glucurónido y conjugados de sulfato.

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

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

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

	Aclaramiento de creatinina al inicio (ml/min)					
	No afectado > 80 (n = 6)	Leve > 50; • 80 (n = 6)	Moderado 30-50 (n = 6)	Grave < 30 (n = 6)	Grave Tratado con hemodiálisis (n = 6)	Grave Tratado con DPAC (n = 4)
$C_{\max}$ (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$AUC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (DE)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (DE)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Postrasplante hepático: la exposición a entecavir en los receptores de un trasplante hepático infectados por VHB que reciben una dosis estable de ciclosporina A o tacrolimus (n = 9) fue ≈ 2 veces la exposición en sujetos sanos con función renal normal. La función renal alterada contribuyó al aumento de la exposición a entecavir en estos pacientes (ver sección 4.4).

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

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

Grupo étnico: el análisis farmacocinético de población no identifica la raza como un parámetro que influya significativamente en la farmacocinética de entecavir. Sin

embargo, estas conclusiones solo pueden referirse a caucásicos y asiáticos, debido a que hubo muy pocos sujetos de otras razas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología de dosis múltiples en perros, se observó inflamación perivascular reversible en el sistema nervioso central, para la cual se establecieron las dosis sin efecto con exposiciones que eran 19 y 10 veces las que se usan en el hombre (con 0,5 y 1 mg respectivamente). Este hallazgo no se observó en estudios de dosis múltiples en otras especies, incluidos los monos a los que se administró entecavir diariamente durante 1 año con exposiciones ≥ 100 veces las que se usan en el hombre.

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

En ratas y conejas preñadas a las que se administraba entecavir, no se evidenció toxicidad para las madres ni los embriones con exposiciones ≥ 21 veces la del hombre. En ratas, se observó toxicidad para la madre, toxicidad embriofetal (resorciones), pesos reducidos del feto, deformidades de la cola y vertebrales, osificación reducida (vértebras, esternón y falanges) y vértebras lumbares y costillas, con exposiciones altas. En conejos, se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioides) y aumento de incidencia de la 13ª costilla, con exposiciones elevadas. En un estudio peri-postnatal en ratas, no se observaron efectos adversos para la descendencia. En un estudio aparte en el cual se administró entecavir a ratas preñadas lactantes a dosis de 10 mg/kg, se demostró la exposición fetal a entecavir y la secreción de entecavir en la leche.

No se observaron indicios de genotoxicidad en un ensayo de mutagenicidad microbiana de Ames, ni en un ensayo de mutación génica en células de mamífero ni en un ensayo de transformación con células embrionarias de hámster sirio. Un estudio de micronúcleos y un estudio de reparación de ADN en ratas también fueron negativos. Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos a concentraciones sustancialmente más elevadas que las que se alcanzan clínicamente.

Estudios de carcinogenicidad de dos años: en ratones macho, se observaron aumentos en la incidencia de tumores pulmonares con exposiciones ≥ 4 veces las del hombre con 0,5 mg (≥ 2 veces con 1 mg). El desarrollo de tumores estuvo precedido por la proliferación de neumocitos en el pulmón que no se observó en ratas, perros o monos, indicando que los tumores pulmonares observados en los ratones son probablemente acontecimientos específicos de la especie. Se observó una mayor incidencia de otros tumores, entre ellos gliomas cerebrales en ratas macho/hembras, carcinomas hepáticos en ratones macho, tumores vasculares benignos en ratones hembra y adenomas y carcinomas hepáticos en ratas hembra solamente con exposiciones elevadas. Sin embargo, los niveles sin efecto no pudieron ser establecidos con precisión. La predictividad de estos hallazgos en humanos no se conoce.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimido ranurado de 0,5 mg y 1 mg:

Crospovidona
Lactosa monohidratada
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Povidona

Cubierta pelicular de 0,5 mg:

Dióxido de titanio
Hipromelosa
Macrogol 400
Polisorbato 80 (E433)

Cubierta pelicular de 1 mg:

Dióxido de titanio
Hipromelosa
Macrogol 400
Óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster:

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

Frasco:

No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Cada envase contiene 30 x 1 comprimidos recubiertos con película; 3 láminas blíster de 10 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres Alu/Alu de dosis unitarias perforadas.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños y tipos de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

0,5 mg *Blister*: EU/1/06/343/003

0,5 mg *Frasco*: EU/1/06/343/001

1 mg *Blister*: EU/1/06/343/004

1 mg *Frasco*: EU/1/06/343/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

26 de junio de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2006

11. CONDICIONES DE DISPENSACION

Uso Hospitalario

12. PRECIO DE VENTA AL PUBLICO

BARACLUDGE 0,5 mg comprimidos recubiertos con película, envase x 30

comprimidos: CN 654637.6; PVL= ; PVP= ; PVPIVA=

BARACLUDGE 1 mg comprimidos recubiertos con película, envase x 30 comprimidos:

CN 654638.3; PVL= ; PVP= ; PVPIVA=

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), http://www.emea.eu.int/
--