

Baraclude[®]
(entecavir)

Entecavir

MONOGRAFÍA CIENTÍFICA



Bristol-Myers Squibb

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de esta publicación por cualquier medio, incluida la traducción, así como su tratamiento informático, sin el permiso previo y por escrito del titular del copyright.

© 2006, Bristol-Myers Squibb España

Dep. legal: B-
Impreso en España



ÍNDICE

Información importante y datos iniciales de Baraclude® (entecavir)	1
Indicación	1
Datos iniciales sobre entecavir	1
Actividad antiviral de entecavir	1
Farmacocinética de entecavir	1
Eficacia clínica de entecavir	1
Posología y administración	2
Capítulo 1. Aspectos generales y tratamiento de la hepatitis B crónica	4
1.1 Transmisión de la infección por el VHB	4
1.2 Programas de vacunación frente al VHB	5
1.3 Evolución natural de la infección por el VHB	5
1.4 Tratamiento de la hepatitis B crónica	5
1.5 Importancia de la carga viral como marcador clave	6
1.5.1 Estudio REVEAL-HBV	6
1.5.1.1 ADN del VHB y riesgo de cirrosis	6
1.5.1.2 ADN del VHB, infección crónica por el VHB y riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC)	6
1.5.1.3 Infección crónica por el VHB y exceso de mortalidad	7
1.5.2 ADN del VHB y CHC en pacientes AgHBe(-)	8
1.5.3 Estudio de Haimen	8
1.5.3.1 ADN del VHB y riesgo de hepatopatía crónica y mortalidad de origen hepático	8
1.5.3.2 Estado de AgHBs y riesgo de mortalidad de origen no hepático	9
Capítulo 2. Introducción a Baraclude® (entecavir)	10
2.1 Introducción	10
2.2 Estructura química	10
2.3 Actividad antiviral	10
2.4 Mecanismo de acción	10
2.5 Datos preclínicos sobre seguridad	11
Capítulo 3. Aspectos generales de los estudios clínicos sobre Baraclude® (entecavir)	13
3.1 Estudios en fase II	16
3.2 Estudios en fase III	17
Capítulo 4. Farmacocinética de Baraclude® (entecavir)	20
4.1 Introducción	20
4.2 Absorción y distribución	20
4.2.1 Efecto de los alimentos	21
4.2.2 Metabolismo y eliminación	21

4.3 Interacciones farmacológicas	21
4.3.1 Análogos de nucleósidos/nucleótidos	21
4.3.2 Vigilancia de posibles interacciones medicamentosas	21
4.4 Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes	22
4.4.1 Edad, sexo y raza	22
4.4.2 Insuficiencia renal	22
4.4.3 Insuficiencia hepática	23
4.4.4 Pacientes con trasplante hepático	23
Capítulo 5. Perfil de resistencia de Baraclude® (entecavir)	24
5.1 Introducción	24
5.2 Resistencia in vitro	24
5.3 Resistencia clínica	24
Capítulo 6. Eficacia clínica de Baraclude® (entecavir)	26
6.1 Introducción	26
6.2 Estudios clínicos principales	26
6.2.1 Criterios de valoración de los estudios	27
6.2.2 Pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos	28
6.2.2 Pacientes AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos	31
6.2.4 Pacientes AgHBe(+) resistentes a lamivudina	32
6.3 Estudios en otras poblaciones de pacientes	35
Capítulo 7. Perfil de tolerabilidad de Baraclude® (entecavir)	37
7.1 Acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento	37
7.2 Alteraciones de laboratorio	38
7.3 Exacerbaciones durante el tratamiento	38
7.4 Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento	39
7.5 Tratamiento durante más de 48 semanas	39
7.6 Poblaciones especiales	39
7.7 Sobredosis	40
7.8 Advertencias y precauciones especiales de empleo	40
Capítulo 8. Posología y administración de Baraclude® (entecavir)	42
8.1 Formulaciones y bioequivalencia	42
8.2 Farmacodinamia clínica	42
8.3 Efecto de los alimentos	42
8.4 Insuficiencia renal	42
Capítulo 9. Bibliografía	44



Información importante y datos iniciales de Baraclude® (entecavir)

Indicación

Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con hepatopatía compensada y pruebas de replicación viral activa, elevación persistente de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y signos histológicos de inflamación activa o fibrosis. Esta indicación está basada en los resultados de estudios clínicos en pacientes con infección crónica por el VHB AgHBe(+) y AgHBe(-) que no han sido tratados previamente con nucleósidos y en pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina.¹

Datos iniciales sobre entecavir

Los siguientes datos resumen el perfil de producto de entecavir. Si desea información más completa, lea la monografía íntegra o la ficha técnica del producto (la fuente de la mayor parte de la información de esta sección).¹

Actividad antiviral de entecavir

- Entecavir, un análogo del nucleósido guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila eficazmente a su forma activa trifosfato.¹
- Entecavir trifosfato inhibe funcionalmente las tres actividades de la polimerasa viral.¹
- Entecavir trifosfato es un inhibidor débil de las polimerasas del ADN celular alfa, beta y delta. Además, las exposiciones a altas concentraciones de entecavir no ejercieron efectos adversos importantes en la gamma polimerasa ni en la síntesis de ADN mitocondrial en células HepG2.¹

Farmacocinética de entecavir

- Entecavir no es un sustrato, un inductor ni un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por tanto, es

improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el CYP450 con entecavir.¹

- Entecavir se elimina principalmente por los riñones. Por consiguiente, la depuración de entecavir disminuye cuando se reduce el aclaramiento de creatinina.¹
- Se vigilará estrechamente a los pacientes cuando entecavir se administre junto con fármacos que reduzcan la función renal o compitan por la secreción tubular activa.¹

Eficacia clínica de entecavir

- La demostración del beneficio se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica tras 48 semanas de tratamiento en estudios controlados con tratamiento activo en 1.633 adultos con infección crónica por el VHB, función hepática compensada y evidencia de replicación viral. Los resultados en pacientes no tratados previamente con nucleósidos con hepatitis B crónica AgHBe(+) (estudio AI463-022) o AgHBe(-) (estudio AI463-027) y en pacientes con hepatitis B crónica AgHBe(+) resistente a lamivudina (estudio AI463-026) se presentan en la Tabla I.
- En todos los estudios, la mejoría histológica se definió como una reducción de ≥ 2 puntos del índice necroinflamatorio de Knodell respecto al inicio sin empeoramiento del índice de fibrosis de Knodell.¹
 - Menos de un 1% (1/673)* de los pacientes tratados con entecavir que no habían recibido nunca nucleósidos experimentó rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir en las primeras 48 semanas de tratamiento.¹⁵

* El rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir se produjo en un paciente (que presentó al inicio el virus resistente a lamivudina).⁵

† Todos los pacientes que no habían recibido nunca nucleósidos con ADN del VHB detectable (>300 copias/ml) en la semana 48, la semana 96 o al final del tratamiento fueron monitorizados por si sufrían resistencia.⁵

Tabla I: Respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica a las 48 semanas.¹⁻⁴

Grupo de pacientes	Estudio	Entecavir	Lamivudina
ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml)	AI463-022	67%*	36%
	AI463-027	90%*	72%
	AI463-026	19%*	1%
Mejoría histológica [†]	AI463-022	72%*	62%
	AI463-027	70%*	61%
	AI463-026	55%*	28%
Normalización de la ALT(< 1 x LSN)	AI463-022	68%*	60%
	AI463-027	78%*	71%
	AI463-026	61%*	15%
Seroconversión AgHBe	AI463-022	21%	18%
	AI463-026	10%	3%

*Valor p < 0,05 frente a lamivudina. [†]Uno de los criterios de valoración primarios.

– El 1% (2/192) de los pacientes tratados con entecavir resistentes a la lamivudina experimentó rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir en las primeras 48 semanas de tratamiento.⁶

– El tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas en pacientes no tratados previamente con nucleósidos con hepatitis B crónica AgHBe(+) (Estudio AI463-022) o AgHBe(–) (Estudio AI463-027) y pacientes con hepatitis B crónica AgHBe(+) resistente a lamivudina (Estudio AI463-026) produjo las siguientes tasas de respuestas acumuladas de los criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos:

- Las tasas de respuesta acumuladas incluyen a todos los pacientes tratados durante 96 semanas como máximo.¹
- Menos del 1% de los pacientes tratados con entecavir que no habían recibido nunca nucleósidos experimentó rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir hasta las 96 semanas.^{*†5}

- El rebote virológico asociado a la resistencia a entecavir apareció en 2/192 pacientes (1%) resistentes a la lamivudina tratados durante 48 semanas y en otros 14/154 pacientes (9%) tratados entre las semanas 48 y 96.⁶

Posología y administración

- El tratamiento debe iniciarlo un médico experto en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B.¹
- Entecavir está disponible en comprimidos de 0,5 mg y 1 mg y se tomará por vía oral, una vez al día. También está disponible una solución oral de 0,05 mg/ml.¹

* Todos los pacientes que no habían recibido nunca nucleósidos con ADN del VHB detectable (>300 copias/ml) en la semana 48, la semana 96 o el final del tratamiento fueron monitorizados por si sufrían resistencia.⁵

† El rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir se produjo en un paciente (que presentó al inicio el virus resistente a lamivudina).⁵

Tabla II: Tasas de respuesta confirmada acumulada para el tratamiento durante 96 semanas.^{1,7-9}

Grupo de pacientes	Estudio	Entecavir	Lamivudina
ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml) acumulado	AI463-022	80%	39%
	AI463-027	94%	77%
	AI463-026	30%	ND
Normalización de la ALT acumulada (< 1 x LSN)	AI463-022	87%	79%
	AI463-027	89%	84%
	AI463-026	85%	ND
Seroconversión AgHBe acumulada	AI463-022	31%	26%
	AI463-026	17%	ND



- La dosis de entecavir recomendada para los pacientes que no han sido tratados previamente con nucleósidos es de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos.¹
- Para los pacientes resistentes a lamivudina (es decir, con signos de viremia mientras toman lamivudina o en presencia de mutaciones de resistencia a lamivudina [rLVD]), la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día, que se tomará con el estómago vacío (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida).¹
- Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Véanse los ajustes posológicos recomendados en el capítulo 7.¹
- No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática.¹
- No se requiere ajuste de dosis en función de la edad. La dosis se ajustará de acuerdo con la función renal del paciente.¹
- No es preciso ajustar la dosis en función del sexo o la raza.¹
- No se ha establecido el uso de entecavir en pacientes pediátricos.¹
- Se desconoce la duración óptima del tratamiento con entecavir. Para determinar la duración del tratamiento se debe considerar lo siguiente:¹
 - En los pacientes AgHBe(+) se administrará el tratamiento hasta la seroconversión HBe (negativización del AgHBe y negativización del ADN del VHB con detección de anti-HBe en dos muestras séricas consecutivas separadas al menos entre 3 y 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o la pérdida de la eficacia.¹

- En los pacientes AgHBe(-) se administrará el tratamiento al menos hasta la seroconversión HBs o la pérdida de la eficacia. Si el tratamiento se prolonga durante más de dos años, se recomienda realizar una evaluación periódica para confirmar que la continuación del tratamiento sigue siendo adecuada para el paciente.¹

Bibliografía

1. Ficha técnica de Baraclude® (entecavir). Junio, 2006.
2. Chang TT, Gish R, de Man R, et al. *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. N Engl J Med 2006;354:1001-1010.
3. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. *Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. N Engl J Med 2006;354:1011-1020.
4. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. *Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology 2006;130:2039-2049.
5. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. *Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B*. Hepatology 2006;44:1656-1665.
6. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. *Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients*. 57th AASLD Meeting, October 27-31 2006, Boston, USA. Oral Presentation. (Hepatology 2006;44(Suppl 1):66A. Abstract 110).
7. Gish RG, Chang TT, de Man RA, et al. *Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (study ETV-022)*. Hepatology 2005;42(Suppl 1):267A. Abstract 181.
8. Shouval D, Akarca US, Hatzis G, et al. *Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027)*. J Hepatology 2006;44(Suppl 2):S21. Abstract 45.
9. Yurdaydin C, Sollano J, Hadziyannis S, et al. *Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026)*. J Hepatology 2006;44(Suppl 2):S36. Abstract 80.

La información de esta sección está tomada de la ficha técnica de Baraclude®. Antes de prescribir, consulte la ficha técnica

1. Aspectos generales y tratamiento de la hepatitis B crónica

Entre 300 y 400 millones de personas en todo el mundo son portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) y se estima que hasta un millón mueren anualmente por causas relacionadas con la infección.^{1,2} La infección crónica por el VHB es la causa principal de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) en todo el mundo y los altos niveles de replicación del VHB se han asociado a hepatopatía progresiva.²⁻⁴ Entre el 15% y el 40% de los pacientes con infección crónica presentan una progresión de la hepatopatía (Fig. 1.1).⁵

1.1 Transmisión de la infección por el VHB

En las regiones muy endémicas de infección crónica por el VHB, los patrones de transmisión más frecuentes son el vertical (de madre a hijo) en el momento del parto y el horizontal (de persona a persona) en la primera infancia. En los países de po-

ca endemidad, la mayor parte de las infecciones por el VHB se produce en adolescentes y adultos jóvenes, y las principales vías de infección son la transmisión sexual y el uso de agujas contaminadas¹⁰. La edad en el momento de la infección inicial es el factor más importante para determinar si se desarrollará una hepatitis B crónica. En los recién nacidos y en niños menores de 1 año infectados por el VHB, el riesgo de desarrollar la infección crónica puede llegar hasta el 90%^{11,12}. En cambio, en los niños mayores de 5 años y en los adultos, el riesgo de que se convierta en crónica oscila entre el 2% y el 5%.^{10,12}. Por tanto, la transmisión en las personas que contraen una infección crónica se produce durante el parto o en el periodo posnatal a partir de madres infectadas y a través del contacto directo con miembros de la familia durante la primera infancia. En áreas de alta endemidad, esta transmisión perinatal y durante la primera infancia perpetúa la infección crónica por el VHB de generación en generación.

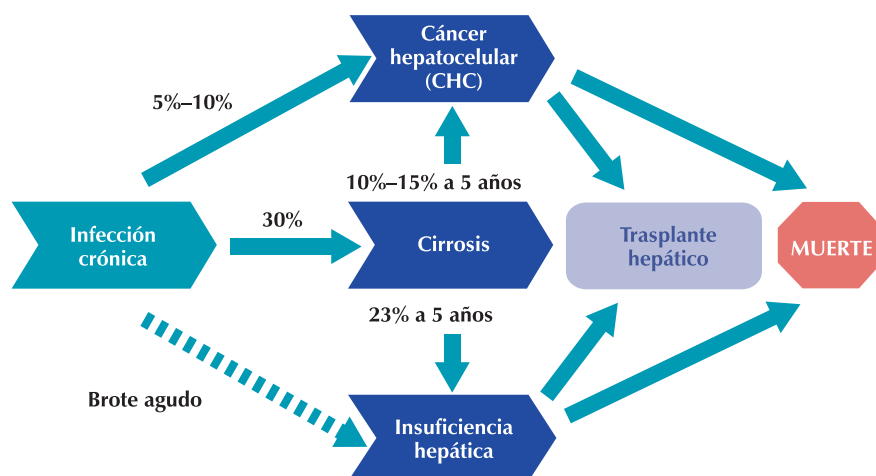


Figura 1.1
Progresión de la hepatopatía en pacientes con hepatitis B crónica⁶⁻⁹.

Adaptado de Fattovich G et al⁶, Perillo RP et al⁷, Torresi J et al⁸ y Fattovich G et al⁹.



1.2 Programas de vacunación frente al VHB

En 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la incorporación de la vacuna frente a la hepatitis B en los programas nacionales de vacunación de todos los países antes de 1997, lo que se ha conseguido en más de 135 países¹³. Estos programas de vacunación infantil han tenido consecuencias positivas en la reducción de la prevalencia del VHB y sus complicaciones asociadas; en Taiwán, la vacunación masiva frente a la hepatitis B se inició en 1984 y redujo de manera espectacular la prevalencia de la infección crónica por el VHB en lactantes y la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños¹⁴. Sin embargo, aunque la prevalencia de infección por el VHB en niños se haya reducido gracias a los programas vacunales infantiles, hay muchos adultos y adolescentes infectados nacidos antes del inicio de dichos programas y es probable que la carga de la hepatitis B crónica aún se mantenga durante cierto tiempo.

1.3 Evolución natural de la infección por el VHB

El curso característico de la infección crónica por el VHB en adultos y niños mayores de 5 años se ilustra en la Fig. 1.2¹⁵. En los pacientes con infección perinatal la evolución es similar, pero la fase de aclaramiento está precedida por un periodo de tolerancia inmunitaria que puede prolongarse durante décadas. Durante la fase de tolerancia inmunitaria, el paciente es típicamente AgHBe(+), está asintomático y presenta concentraciones altas de ADN del VHB. Durante la fase de aclaramiento se produce una elevación de las concentraciones de alanina amino-

transferasa (ALT), seguida de una reducción del ADN del VHB. Entre el 15% y el 40% de las personas con infección crónica desarrollan hepatopatía o carcinoma hepatocelular¹⁶.

Un acontecimiento clave en la evolución natural de la hepatitis crónica B AgHBe(+) es la seroconversión del AgHBe que habitualmente se asocia a una reducción sustancial de la replicación del VHB y una mejora de los parámetros bioquímicos e histológicos². Una proporción de pacientes puede desarrollar hepatitis crónica AgHBe(-) cuando se producen mutaciones en las regiones core o precore del genoma del VHB, lo cual impide la producción de AgHBe². La hepatitis B crónica AgHBe(-) es frecuente en todo el mundo, aunque, según se ha descrito, predomina en ciertas regiones como la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia². Los pacientes con hepatitis B crónica AgHBe(-) generalmente tienen una hepatopatía más activa y avanzada que aquellos con hepatitis B crónica AgHBe(+)².

1.4 Tratamiento de la hepatitis B crónica

Aunque no hay curación para la hepatitis B crónica, sí existen objetivos terapéuticos bien definidos. La supresión mantenida de la replicación del VHB es fundamental para reducir o prevenir la hepatopatía y la progresión de la infección². La introducción del tratamiento antiviral y la disponibilidad de análisis más sensibles para detectar el ADN del VHB han convertido el control de la replicación viral en un objetivo terapéutico de importancia creciente.

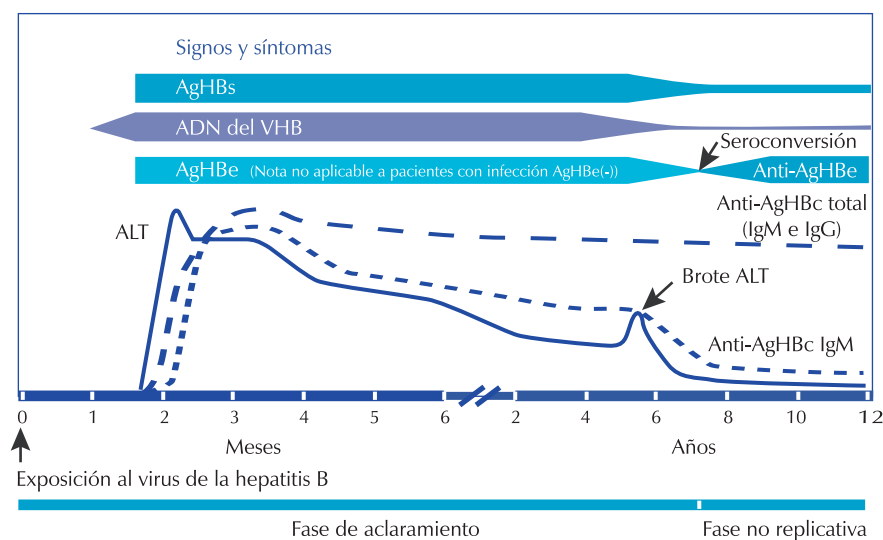


Figura 1.2
Infección por el VHB: infección crónica¹⁵.

Las directrices de la European Association for the Study of the Liver y la American Association for the Study of Liver Diseases recomiendan el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica con replicación activa del VHB (ADN del VHB en suero $> 10^5$ copias/ml) y elevación persistente de la ALT^{17,18}. Antes de la indicación del tratamiento se recomienda efectuar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de hepatitis crónica y determinar el grado histológico y el estadio de la enfermedad. Como tratamiento inicial puede emplearse interferón o uno de los antivirales directos, aunque debe evitarse la administración de interferón si existe riesgo de descompensación hepática. La duración recomendada del tratamiento con antivirales directos es de un mínimo de un año, con el objetivo de alcanzar la supresión duradera del ADN del VHB y la seroconversión del AgHBe en los pacientes con infección AgHBe(+).

1.5 Importancia de la carga viral como marcador clave

Los estudios de cohortes en Taiwán, China e Italia han demostrado que la elevación de las concentraciones del ADN del VHB se asocian a una incidencia más elevada de cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad de origen hepático^{3,4,19-22}.

1.5.1 Estudio REVEAL-VHB

Taiwán fue el lugar elegido para el estudio *Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer HBV Study* (estudio REVEAL-VHB)^{3,4,19}. El REVEAL es un estudio longitudinal de resultados realizado en una población de 23.820 sujetos no tratados, de los que 4.155 eran positivos para el antígeno de superficie del VHB (AgHBs(+))⁴.

1.5.1.1 ADN del VHB y riesgo de cirrosis

REVEAL demostró que la progresión a cirrosis en los individuos infectados por el VHB guarda una estrecha correlación con la

concentración de virus circulante, independientemente del estado de AgHBe y la concentración de ALT³. Tras los ajustes por edad, sexo, tabaquismo y consumo de alcohol, la concentración de ADN del VHB $\geq 10^6$ copias/ml se asoció a la incidencia más alta de cirrosis (riesgo relativo, 9,8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 6,7–14,4; $p < 0,001$; Tabla 1.1). El riesgo relativo ajustado por múltiples factores (entre ellos por el estado de AgHBe y la concentración de ALT) para todos los sujetos con este nivel de ADN del VHB fue de 6,5 (IC 95%, 4,1-10,2; $p < 0,001$); entre los sujetos AgHBe(–), el riesgo relativo ajustado fue de 6,7 (IC 95%, 4,1-11,0; $p < 0,001$) y entre los sujetos AgHBe(–) con concentración normal de ALT, el riesgo relativo ajustado fue de 6,6 (IC 95%, 3,9-11,2; $p < 0,001$). La incidencia acumulada de cirrosis por concentración inicial del ADN del VHB se presenta en la Fig. 1.3.

La concentración sérica de ADN del VHB en el momento de la inclusión en la cohorte predice claramente la futura progresión a cirrosis. El riesgo de cirrosis aumenta con el incremento en la concentración del ADN del VHB

1.5.1.2 ADN del VHB, infección crónica por el VHB y riesgo de carcinoma hepatocelular

REVEAL también demostró que la elevación de la concentración sérica del ADN del VHB es un importante factor de predicción de carcinoma hepatocelular, independientemente de la concentración de ALT sérica, del estado de AgHBe o de la cirrosis⁴. El gradiente biológico del riesgo de carcinoma hepatocelular por concentración sérica del ADN del VHB en el momento de la inclusión en la cohorte fue muy significativo ($p < 0,001$) (Tabla 1.2). La incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular fue del 1,3%; 1,37%; 3,57%; 12,17% y 14,89% en sujetos con concentraciones de ADN del VHB < 300 , 300-9,9

Tabla 1.1: Incidencia de cirrosis por concentración de ADN del VHB en el momento de la inclusión en la cohorte ($n = 3582$)³.

ADN del VHB (copias/ml)	Tamaño muestra	Personas-años seguimiento	Casos de cirrosis	Incidencia (por 100.000 personas-año)	Riesgo relativo ajustado* (IC 95%)
Indetectable [†]	869	10.048,8	34	338,8	Referencia
300-9,9 $\times 10^5$	1.150	13.259,0	57	429,9	1,4 (0,9-2,2)
1,0-9,9 $\times 10^4$	628	7.105,5	55	774,0	2,5 (1,6-3,8) [‡]
1,0-9,9 $\times 10^5$	333	3.460,0	65	1.878,6	5,9 (3,9-9,0) [‡]
$\geq 1,0 \times 10^6$	602	6.164,3	154	2.498,3	9,8 (6,7-14,4) [‡]

*Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol. [†] < 300 copias/ml; [‡] $p < 0,001$; prueba de tendencia $p < 0,001$.

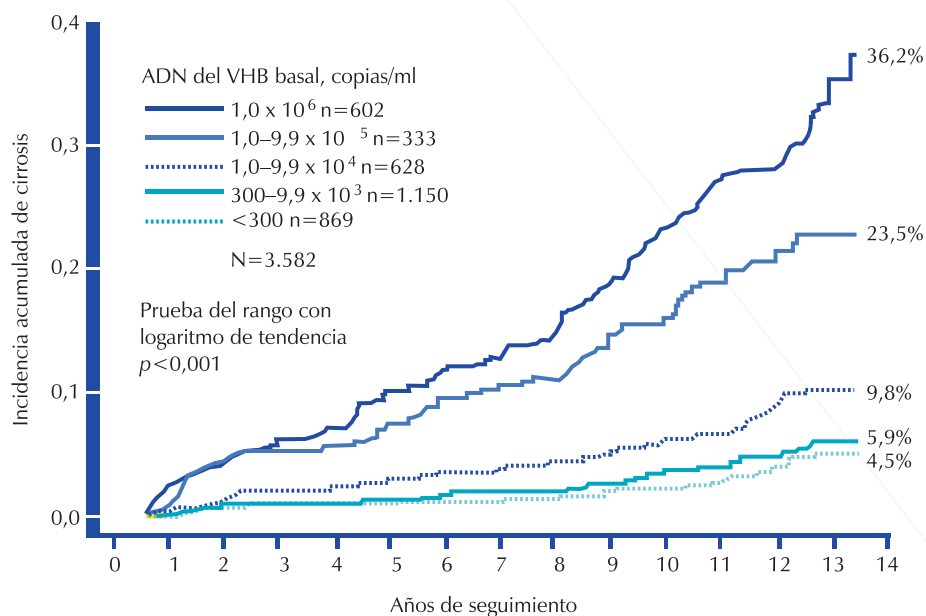


Figura 1.3

Incidencia acumulada de cirrosis según concentraciones séricas del ADN del VHB en el momento de la inclusión en el estudio (n = 3.582)³.

Adaptado de Iloeje UH et al³.

La concentración sérica del ADN del VHB en el momento de la inclusión en la cohorte fue un importante factor de predicción de carcinoma hepatocelular. Se observó una relación dosis-respuesta sumamente significativa

$\times 10^3$, $1,0-9,9 \times 10^4$, $1,0-9,9 \times 10^5$ y $\geq 1,0 \times 10^6$ copias/ml, respectivamente (Fig. 1.4).

1.5.1.3 Infección crónica por el VHB y mortalidad

La hepatitis B crónica se asocia a un riesgo significativo de mortalidad¹⁹. De los 23.820 sujetos incluidos en el estudio, 1.545

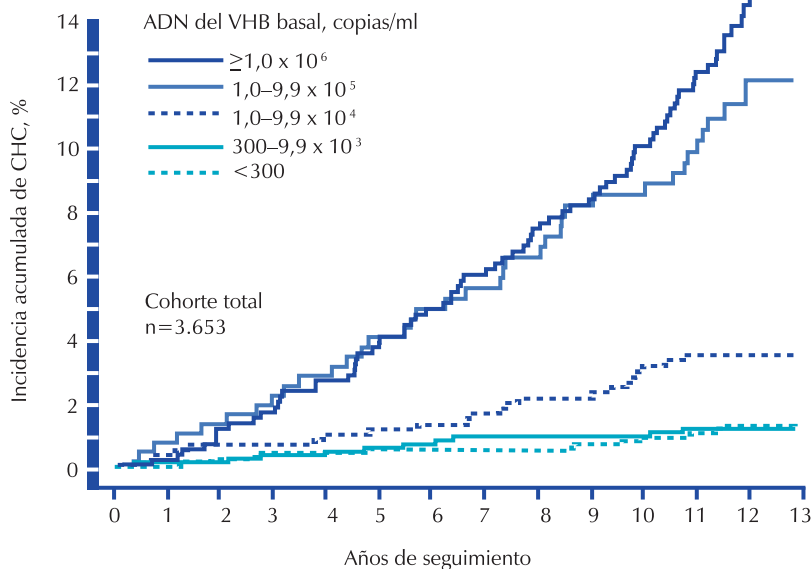


Figura 1.4

Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular según concentración sérica de ADN del VHB en el momento de la inclusión en el estudio⁴.

Tabla 1.2: Riesgo relativo ajustado por múltiples factores de carcinoma hepatocelular por concentración sérica de ADN del VHB en el momento de la inclusión en la cohorte⁴.

ADN del VHB suero(copias/ml)	Nº miembros de la cohorte (N: 3653)	Personas-años seguimiento	Nº de casos de carcinomas hepatocelulares	Tasa de incidencia (por 100.000), personas-años	Razón de riesgos bruta (IC 95%)	P
Indetectable (< 300)	873	10.154	11	108	1,0	
300-9.999	1.161	13.518	15	111	1,0 (0,5-2,2)	0,96
10.000-99.999	643	7.404	22	297	2,7 (1,3-5,6)	0,006
100.000-999.999	349	3.845	37	962	8,9 (4,6-17,5)	<0,001
≥1.000.000	627	6.858	79	1.152	10,7 (5,7-20,1)	<0,001

Adaptado de Chen CJ et al⁴.

(6,4%) fallecieron; 4.155 (17,4%) de los sujetos incluidos eran AgHBs(+). El riesgo relativo ajustado por múltiples factores para la mortalidad por todas las causas en el grupo AgHBs(+) fue de 1,7 (IC 95%, 1,5-1,9) en comparación con el grupo AgHBs(-). En cuanto al grupo AgHBs(+), el riesgo relativo ajustado de muerte por cáncer hepático fue de 10,8 (IC 95%, 7,7-15,2) y el riesgo relativo ajustado de muerte por hepatopatía crónica fue de 5,4 (IC 95%, 3,4-8,6) frente al grupo AgHBs(-). El riesgo relativo ajustado para las causas de mortalidad restantes fue de 1,1 (IC 95%, 0,9-1,3). Por tanto, este análisis demostró que los pacientes con infección crónica por el VHB tienen un riesgo de mortalidad significativamente mayor que los no infectados y que las muertes de origen hepático son las causantes de las diferencias en la mortalidad¹⁹.

1.5.2 ADN del VHB y carcinoma hepatocelular en pacientes AgHBe(-)

En un estudio italiano sobre la relación entre la respuesta virológica a lamivudina y el resultado clínico de pacientes con hepatitis B crónica AgHBe(-) se demostró asimismo que las cargas virales se relacionan con la aparición de carcinoma hepatocelular²². Se demostró que los cirróticos que mantuvieron una respuesta virológica a lamivudina (< 10⁵ copias/ml) presentaban una probabilidad

significativamente inferior de desarrollar carcinoma hepatocelular que los pacientes con rebote virológico (> 10⁵ copias/ml; p < 0,001). Además, el agravamiento de la enfermedad fue significativamente menor en los pacientes que mantuvieron una carga viral inferior a 10⁵ copias/ml (3,6% frente al 23%; p < 0,001).

1.5.3 Estudio de Haimen

1.5.3.1 ADN del VHB y riesgo de hepatopatía crónica y mortalidad de origen hepático

Se seleccionó una cohorte de adultos residentes en Haimen, China, en 1992-1993 y 10 años después se evaluó la presencia y gravedad de la hepatopatía crónica²⁰. Los resultados se presentan en la Tabla 1.3.

Este análisis demostró que la carga viral alta (≥ 10⁵ copias/ml) en el momento de la inclusión en la cohorte se asociaba significativamente al riesgo de hepatopatía 10 años más tarde.

Asimismo, se evaluó la mortalidad por carcinoma hepatocelular y hepatopatía crónica en los residentes adultos²¹. No se observó relación entre la carga viral y la mortalidad de origen no hepático. En cuanto a la mortalidad por carcinoma hepatocelular, el riesgo relativo del grupo de carga viral baja fue de 1,8 (IC 95%,

Tabla 1.3: Estado de la hepatopatía por categoría de carga viral en el momento de inclusión en el estudio²⁰.

Estado de la hepatopatía (2003)	Categoría de la carga viral (1993; n,%)		
	Indetectable (<1,6 x 10 ³ copias/ml)	Baja (≥1,6 x 10 ³ -9,9 x 10 ⁴ copias/ml)	Alta (≥1 x 10 ⁵ copias/ml)
Normal	393 (43,8)	226 (25,2)	278 (31,0)
Leve / moderada	83 (29,5)	71 (25,3)	127 (49,2)
Cirrosis/carcinoma hepatocelular	93 (27,2)	60 (17,5)	189 (55,3)



0,5-5,8) y el de carga viral alta fue de 9,9 (IC 95%, 3,2-31,0), en comparación con un valor de ADN del VHB $< 1,6 \times 10^3$ como grupo de referencia. En cuanto a la mortalidad por hepatopatía crónica, el riesgo relativo para el grupo de carga viral baja fue de 1,5 (IC 95%, 0,2-11,8) y para el grupo de carga viral alta fue de 13,4 (IC 95%, 1,9-97,1). En cuanto a la mortalidad por carcinoma hepatocelular y hepatopatía crónica, se observó un incremento estadísticamente significativo del riesgo en todos los grupos de carga viral ($p < 0,01$ para ambas tendencias).

1.5.3.2 Estado de AgHBs y riesgo de mortalidad de origen no hepático

Se llevó a cabo el seguimiento del estado vital de los adultos residentes desde la inclusión en la cohorte hasta el 31 de diciembre de 2002²³. El carcinoma hepatocelular y la hepatopatía crónica fueron las principales causas de mortalidad y representaron más del 20% de las muertes notificadas. En los varones, las tasas de mortalidad ajustadas por la edad fueron 3,6 veces superiores en los sujetos AgHBs(+) que en los AgHBs(-); en las mujeres, fueron 3,0 veces superiores en las pacientes AgHBs(+) que en las AgHBs(-). Aun cuando se excluyeron las causas hepáticas de mortalidad, los sujetos AgHBs(+) continuaron presentando tasas de mortalidad excesiva. Los varones AgHBs(+) presentaron un riesgo relativo de mortalidad de 1,2 (IC 95%, 1,1-1,3), mientras que en las mujeres AgHBs(+) fue de 1,4 (IC 95%, 1,1-1,7) en comparación con los sujetos AgHBs(-). Las causas no hepáticas de muerte se dividieron en subgrupos de cáncer y causas distintas del cáncer: los varones AgHBs(+) presentaron un riesgo relativo de muerte por cáncer no hepático de 1,2 (IC 95%, 1,0-1,4), mientras que en las mujeres AgHBs(+) fue de 1,7 (IC 95%, 1,2-2,3), frente a los sujetos AgHBs(-). En cuanto a las muertes por causa no hepática y por causa distinta al cáncer, la positividad del AgHBs entrañó un riesgo relativo de 1,2 (IC 95%, 1,1-1,4) en varones y de 1,2 (IC 95%, 0,9-1,6) en mujeres. En conclusión, este estudio demuestra que los individuos con infección crónica por el VHB presentan un incremento del riesgo de mortalidad por causas no hepáticas.

Bibliografía

1. Lok A.S.F. *Hepatitis B infection: pathogenesis and management*. J Hepatol. 2000; 32: 89-97.
2. Conjeevaram H.S., Lok A.S.F. *Management of chronic hepatitis B*. J Hepatol. 2003; 38:S90-S103.
3. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., et al. *Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load*. Gastroenterology 2006; 130: 678-686.
4. Chen C.J., Yang H.I., Su J., et al. *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. JAMA 2006; 295: 65-73.
5. Lok A.S.F., McMahon B.J. *Chronic hepatitis B*. Hepatology 2001; 34: 1225-1241.
6. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., et al. *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. Gastroenterology 2004; 127: S35-S50.
7. Perrillo R.P., Wright T., Rakela J., et al. *A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B*. Hepatology 2001; 33: 424-432.
8. Torresi J., Locarnini S. *Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections*. Gastroenterology 2000; 118 (2 Suppl 1): S83-S103.
9. Fattovich G., Guistina G., Schalm S.W., et al. *Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP study group on hepatitis B virus and cirrhosis*. Hepatology 1995; 21: 77-82.
10. World Health Organization. *WHO position paper on the use of hepatitis B vaccines*. Weekly epidemiological record. 9 July 2004. Cited 26 April 2006. Available from URL: <http://www.who.int/vaccines-documents/PP-WER/wer7928.pdf>.
11. Shiraki K. *Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention*. J Gastroenterol. Hepatol. 2000; 15 (Suppl): E11-E15.
12. Lai C.L., Ratziu V., Yuen M.F., et al. *Viral hepatitis B*. Lancet 2003; 362: 2089-2094.
13. World Health Organization. *Immunization, Vaccines, and Biologicals. Hepatitis B Vaccine*. Updated February 2003. Cited 26 April 2006. Available from URL: <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml>.
14. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., et al. *Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children*. N Engl J Med. 1997; 26: 1855-59.
15. Bowden S. *Laboratory diagnosis of hepatitis B infection*. In: CL Lai, S Locarnini, eds. *Hepatitis B virus*. London, UK: International Medical Press; 2002: 145-159.
16. Fattovich G. *Natural history of hepatitis B*. J Hepatol. 2003; 39: S50-S58.
17. EASL Jury. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B*. J Hepatol. 2003; 39: S3-S25.
18. Lok A.S.F., McMahon B.J. *Chronic hepatitis B: an update of recommendations*. Hepatology. 2004; 39: 857-861.
19. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., et al. *Excess mortality associated with chronic hepatitis B virus infection: the R.E.V.E.A.L. study*. Liver Int. 2005; 25: 1314. Abstract 211.
20. Chen G., Lin W.Y., Shen F.M., et al. *Viral load as a predictor of liver disease in chronic hepatitis B infection*. Hepatology 2004; 40 (Suppl 1): 594A. Abstract 996.
21. Chen G., Lin W.Y., Shen F.M.. *Viral load as a predictor of mortality from hepatocellular carcinoma and chronic liver disease in chronic hepatitis B infection*. J Hepatol. 2005; 42 (Suppl 2): 173. Abstract 477.
22. Di Marco V., Marzano A., Lampertico P., et al. *Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine*. Hepatology. 2004; 40: 883-891.
23. Chen G., Lin W.Y., Shen F.M., et al. *Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study*. Int. J. Epidemiol. 2005; 34: 132-137.

2. Introducción a Baraclude[®] (entecavir)

2.1 Introducción

Entecavir, un análogo de la guanosina, es activo frente a la polimerasa del VHB de tipo natural y resistente a lamivudina¹.

Entecavir es un análogo del nucleósido guanosina

2.2 Estructura química

El nombre químico de entecavir es 2'-amino-1,9-dihidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-6 H-purin-6-ona monohidrato. Su fórmula molecular es $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$, que corresponde a un peso molecular de 295,3. La fórmula estructural de entecavir se presenta en la Fig. 2.1².

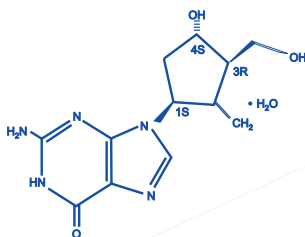


Figura 2.1: Estructura química de entecavir².

Entecavir es un análogo de la guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB

2.3 Actividad antiviral

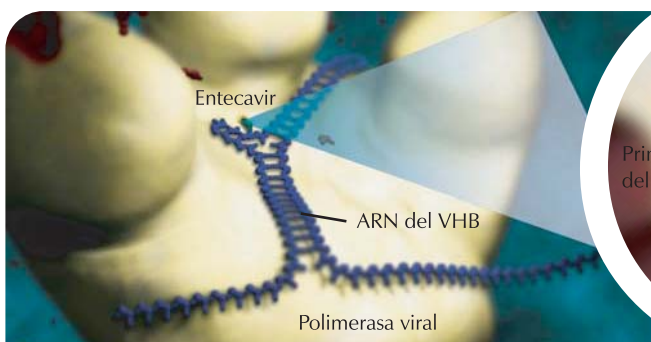
Entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, EC_{50}) a una concentración de $0,004 \mu M$ en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo natural¹. La mediana del valor EC_{50} de entecavir frente al VHB resistente a lamivudina (rtL180M, rtM204V) fue de $0,026 \mu M$ (rango, $0,010$ - $0,059 \mu M$)¹. En cambio, no se observó ninguna actividad clínicamente relevante frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 (valor $EC_{50} > 10 \mu M$) en cultivos celulares. Los virus recombinantes que codificaban mutaciones de resistencia a adefovir rtN236T o rtA181V siguieron siendo completamente sensibles a entecavir¹.

En análisis de combinación del VHB *in vitro*, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina no antagonizaron la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio intervalo de concentraciones. En análisis antivirales del VIH, entecavir no antagonizó la actividad anti-VIH *in vitro* de estos seis ITIN a más de 4 veces la $C_{m\acute{a}x}$ de entecavir¹.

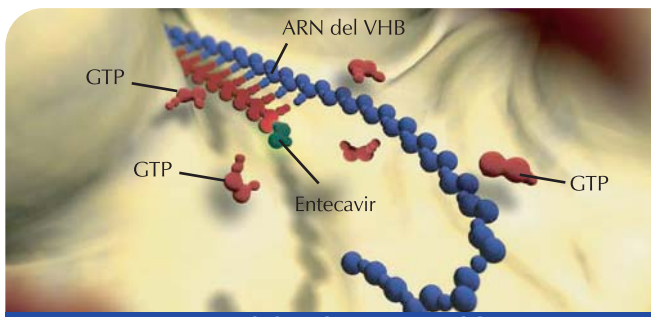
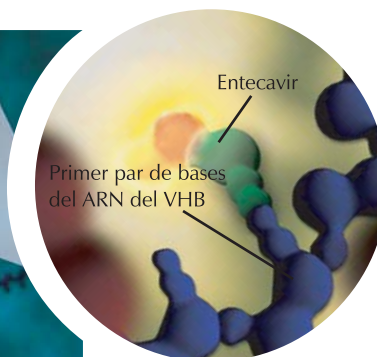
2.4 Mecanismo de acción

Entecavir, un análogo del nucleósido guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila eficazmente a la forma activa trifosfato, cuya semivida intracelular es de 15 horas¹. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina trifosfato, entecavir inhibe funcionalmente las tres actividades de la polimerasa viral: 1) cebado de la polimerasa del VHB; 2) transcripción inversa de la hebra negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico, y 3) síntesis de la hebra positiva del ADN del VHB (Fig. 2.2)^{1,3}.

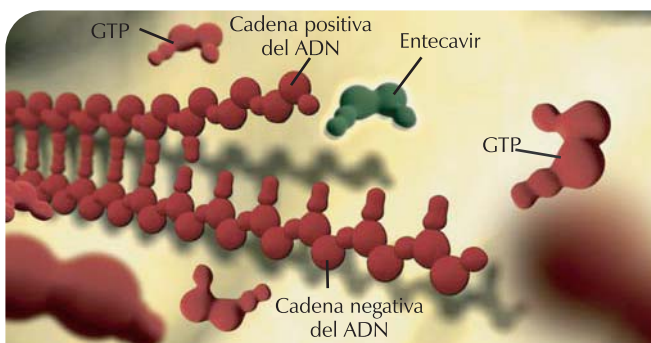
La constante de inhibición (K_i) de entecavir para la polimerasa del VHB natural es de $0,0012 \mu M$ ¹. Entecavir es un débil inhibidor de las polimerasas del ADN celular alfa, beta y delta con



1. Cebado de bases



2. Transcripción inversa de la cadena negativa del ARN mensajero pregenómico



3. Síntesis de la cadena positiva del ADN

Entecavir inhibe la polimerasa del VHB en los tres pasos de la replicación viral.

Figura 2.2: Mecanismo de acción de entecavir^{1,3}.

Entecavir es convertido eficazmente a la forma trifosfato activa en el interior de las células

Entecavir inhibe las tres actividades de la polimerasa del VHB

valores de K_i de 18 a 40 μM . Además, las altas exposiciones de entecavir no ejercieron efectos adversos relevantes sobre la polimerasa gama o la síntesis del ADN mitocondrial en las células HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$)¹.

2.5 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología reproductiva, se administró entecavir a animales durante un máximo de cuatro semanas sin que se observaran indicios de deterioro de la fertilidad en ratas macho y

hembra tras exposiciones altas¹. Se observaron cambios testiculares (degeneración de los túbulos seminíferos) en los estudios toxicológicos de dosis múltiples en roedores y perros en exposiciones hasta 26 veces superiores a las humanas¹. No se hallaron cambios testiculares en un estudio a un año en monos¹.

En ratas y conejas preñadas que recibieron entecavir, no se observaron niveles de efecto para la toxicidad embrionaria y la toxicidad materna con exposiciones ≥ 21 veces superiores a las humanas¹. A exposiciones altas, se encontró toxicidad embrionaria y fetal, alteraciones de la osificación y otras malformaciones en ratas y conejos¹. En un estudio perinatal y posnatal en ratas, no se detectaron efectos adversos en la descendencia. En otro estudio en el que se administró entecavir a ratas preñadas lactantes en dosis de 10 mg/kg se demostró la exposición fetal a entecavir y la excreción de entecavir en la leche¹.

No se observaron signos de genotoxicidad con entecavir en tres análisis *in vitro*: de mutagenicidad microbiana de Ames, de mutación génica de células de mamífero y de transformación con células embrionarias de hámster sirio¹. Los estudios de micronúcleos y de reparación del ADN en ratas fueron asimismo negativos. Entecavir fue clastógeno para cultivos de linfocitos humanos en concentraciones sustancialmente superiores a las empleadas en la práctica clínica¹.

Se efectuaron estudios de carcinogenicidad a 2 años en ratones machos y se encontraron incrementos de la incidencia de tumores pulmonares a exposiciones ≥ 4 y ≥ 2 veces superiores a la humana de 0,5 mg y 1 mg, respectivamente¹. Sin embargo, el desarrollo de tumores estuvo precedido de proliferación neumocitaria, que no se observó en ratas, perros o monos, lo que indica que el acontecimiento clave en el desarrollo de tumores pulmonares en ratones con toda probabilidad sea específico de la especie. El incremento de la incidencia de otros tumores, incluidos gliomas cerebrales en ratas macho y hembra, hepatocarcinomas en ratones macho, tumores vasculares benignos en ratones hembra y adenomas y carcinomas hepáticos en ratas hembra sólo se observaron con exposiciones elevadas a largo plazo¹. Sin embargo, no se establecieron con exactitud los valores sin efecto. Se desconoce si los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores son predictivos para el ser humano, pero se considera improbable que estos resultados tumorales sean relevantes para la especie humana¹.

Bibliografía

1. Ficha técnica Baraclude® (entecavir), Junio 2006.
2. Innaimo S.F., Seifer M., Bisacchi G.S., et al. *Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus.*
3. Seifer M., Hamatake R.K., Colonno R.J., et al. *In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3200-3208.*



3. Aspectos generales de los estudios clínicos sobre Baraclude® (entecavir)

Las tablas de este capítulo resumen los estudios clínicos en fases I, II y III sobre entecavir.

Tabla 3.1: Estudios en fase I sobre entecavir

Código del estudio	Enmascaramiento	Población de pacientes	Dosis de ETV	Producto de comparación	Duración de la administración	Pacientes (por grupo)*	Criterio de valoración principal / coprincipal
Fase I							
AI463-018 ¹	DC	Sujetos chinos sanos	0,1, 0,5, 1,0 mg 1 v/d	PBO	14 d	ETV 6 PBO 2	Perfil FC ETV
AI463-029 ¹	DC	Varones japoneses sanos	0,1, 0,5, 1,0 mg 1 v/d	PBO	14 d	ETV 6 PBO 2	Perfil FC ETV
AI463-033 ¹	DC	Sujetos sanos	0,1, 0,5 mg 1 v/d	PBO	12 d	ETV 8 PBO 2	Perfil FC ETV
AI463-011 ²	A	Insuficiencia renal; sanos	1,0 mg	Ninguno	1 dosis	34	Perfil FC ETV
AI463-032 ³	A	Insuficiencia hepática; sanos	1,0 mg	Ninguno	1 dosis	32	Perfil FC ETV
AI463-066 ⁴	A	Sujetos sanos	1.0(TDF 300) mg 1 v/d	Ninguno	25 d**	28	Perfil FC ETV (efecto de TDF sobre perfil FC de ETV)
AI463-058 ⁴	A	Sujetos sanos	1.0(LVD 150)mg 1 v/d	Ninguno	25 d**	29	Perfil FC ETV (efecto de LVD sobre perfil FC de ETV)
AI463-063 ⁴	A	Sujetos sanos	1.0(ADV 10)mg 1 v/d	Ninguno	25 d**	22	Perfil FC ETV (efecto de ADV sobre perfil FC de ETV)

*Indica el número de pacientes tratados. **Es posible que los pacientes no recibieran entecavir durante todo el periodo de tratamiento; se alternó la administración con otros fármacos de estudio los días 1-15. DC: doble ciego; A: abierto; PBO: placebo

Tabla 3.1: Estudios en fase II sobre entecavir

Código del estudio	Enmascaramiento	Población de pacientes	Dosis de ETV	Producto de comparación	Duración de la administración	Pacientes (por grupo)*	Criterio de valoración principal / coprincipal
Fase IV							
AI463-004 ⁵	DC	AgHBe(+) AgHBe(-); No tratados o tratados previamente con nuc.	0,05, 0,1, 0,5, 1,0 mg 1 v/d	PBO	28 d	Total 42 ETV 34 (~8/grupo) PBO 8	Reducción = 2 log10 del ADN del VHB (ADNb) o ADN del VHB (ADNb) indetectable y reducción = 2 log10 del ADN del VHB (PCR) al final del tratamiento
AI463-005 ⁶	DC	AgHBe(+) AgHBe(-); No tratados previamente con nuc.	0,01, 0,1, 0,5 mg 1 v/d	LVD 100 mg	24 semanas	Total 177 ETV 136 (~40/grupo)	ADN del VHB (ADNb) medio en la semana 22 para cada dosis de ETV frente a LVD
AI463-007	A	AgHBe(+) AgHBe(-) (procedentes de 004)	0,1 mg 1 v/d	Ninguno	24 semanas	ETV 28	ADN del VHB (ADNb) indetectable en la semana 24
AI463-014 ⁷	DC	Resistentes a LVD; AgHBe(+) AgHBe(-)	0,1, 0,5, 1,0 mg 1 v/d	LVD 100 mg	Hasta 52 semanas	Total 182 ETV 136 (~45/grupo) LVD 45	ADN del VHB (ADNb) indetectable en la semana 24 en cada grupo de tratamiento
AI463-015 ⁸	OL	Postrasplante hepático; viremia con LVD o IgHB	1,0 mg 1 v/d	Ninguno	Hasta 96 semanas	ETV 9	Tolerabilidad
AI463-038 ⁹	DC	Infección simultánea por VIH/VHB; viremia con LVD	1,0 mg 1 v/d	PBO	Hasta 48 semanas	ETV 51 PBO 17	ADN del VHB (PCR) medio en la semana 24
AI463-012 (China) ¹⁰	DC (28 d); A (48sem)	No tratados previamente con nuc. AgHBe(+) AgHBe(-)	0,1, 0,5 mg 1 v/d	PBO (28 d)	28 d; 8 sem seguimiento; luego 48 sem	Total 212 ETV 141 PBO 71	Reducción = 2 log10 del ADN del VHB (ADNb) o ADN del VHB (ADNb) indetectable y reducción = 2 log10 del ADN del VHB (PCR) al FA

*Indica el número de pacientes tratados.

DC: doble ciego; A: abierto; FA: final de la administración; sombreado gris: estudios chinos.



Tabla 3.3: Estudios en fase III sobre entecavir

Código del estudio	Enmascaramiento	Población de pacientes	Dosis de ETV	Producto de comparación	Duración de la administración	Pacientes (por grupo)*	Criterio de valoración principal / coprincipal
Fase III							
AI463-022 ¹¹	DC	No tratados previamente con nuc. AgHBe(+)	0,5 mg 1 v/d	LVD 100 mg	Hasta 96 semanas	Total 709 ETV 354 LVD 355	Mejoría histológica** en la semana 48
AI463-027 ¹²	DC	No tratados previamente con nuc. AgHBe(-)	0,5 mg 1 v/d	LVD 100 mg	Hasta 96 semanas	Total 638 ETV 325 LVD 313	Mejoría histológica** en la semana 48
AI463-026 ¹³	DC	Resistentes a LVD; AgHBe(+)	1,0 mg 1 v/d	LVD 100 mg	Hasta 96 semanas	Total 286 ETV 141 LVD 145	Criterios co-primarios de valoración Mejoría histológica** en la semana 48 y Criterio combinado de valoración (< 0,7 MEq/ml [ADNb] y ALT < 1,25 x LSN)
AI463-901 (Fase II/III)	A	Procedentes de estudios anteriores sobre ETV en fases II y III	Combinación inicial (ETV 1,0 + LVD 100) mg 1 v/d; revisado (17-06-04) a ETV 1,0 mg 1 v/d	Ninguno	Mín. 24 sem; hasta 216 sem.	859 tratados (informe intermedio (12-05-05); en curso	Ninguno. Criterios secundarios de valoración: ADN del VHB < 400 c/ml (PCR) o reducción = 2 log10 del ADN del VHB (PCR) respecto a la inclusión
AI463-048 (Fase IIIB)	A	Cirrosis descompensada; pre o postrasplante hepático	1,0 mg 1 v/d	ADV 10 mg 1 v/d	Hasta 96 semanas	Total 80ETV 45ADV 35 (informe intermedio 18-02-2005)	ADN del VHB (PCR) medio en la semana 24
AI463-049 (Fase IIIB)	NA	Pac. de los estudios 022, 023, 026, 027, y todos los estudios procedentes de ETV, sujetos a consentimiento	(No intervención fármaco de estudio); resultados a largo plazo: Complicaciones relacionadas con el VHB, repetición del tratamiento, etc.	(no intervención fármaco de estudio)	Seguimiento a 5 años	498 a 22-04-05; en curso	Respuesta (ADN del VHB = 104 c/ml (PCR), negativización AgHBe / ALT < 1,25 x LSN) durante el seguimiento

(Continúa)

(Continuación)

Tabla 3.3: Estudios en fase III sobre entecavir

Código del estudio	Enmascaramiento	Población de pacientes	Dosis de ETV	Producto de comparación	Duración de la administración	Pacientes (por grupo)*	Criterio de valoración principal / coprincipal
Fase III							
AI463-079 (Fase IIIb)	A	No tratados previamente con nuc. AgHBe(+) AgHBe(-)	0,5 mg 1 v/d	ADV 10 mg	Hasta 96 semanas	52 (26 por grupo) requeridos(Protocolo); en curso	Reducción media del ADN del VHB (PCR) en la semana 12. Los criterios secundarios de valoración incluyen cinética viral exploratoria
AI463-056 (China, Fase II/III) ¹⁴	DC (12 s); A(36 s)	Resistentes a LVD; AgHBe(+) AgHBe(-)	1,0 mg 1 v/d	PBO (12 semanas)	Hasta 48 semanas	Total 145 ETV 116 PBO 29	Reducción media del ADN del VHB (PCR) en la semana 12
AI463-023 (China) ¹⁵	DC	No tratados previamente con nuc. AgHBe(+) AgHBe(-)	0,5 mg 1 v/d	LVD 100 mg	Hasta 96 semanas	Total 519 ETV 258 LVD 261	Criterio de valoración combinado: ADN del VHB < 0,7 MEq/ml (ADNb) ALT < 1,25 x LSN) en la semana 48
AI463-047 (Japón, Fase II/III)	DC	No tratados previamente con nuc/ AgHBe+ y AgHBe-	0,01, 0,1, 0,5 mg 1 v/d	LVD 100 mg 1 v/d	24 semanas	Total 120ETV 90LVD 30	
AI463-052 (Japón, Fase II/III)	AI	Resistentes a LMV	0,5, 1,0mg 1 v/d	NA	52 semanas	Total 800,5 mg 401,0 mg 40	
AI463-053 (Japón, Fase II/III)	AI	Pacientes TH	0,1, 0,5 mg 1 v/d	NA	52 semanas	Total 600,1 mg 300,5 mg 30	

*Indica el número de pacientes tratados. **Mejoría histológica definida como: reducción = 2 puntos del índice necroinflamatorio de Knodell y ausencia de empeoramiento de la fibrosis (incremento = 1 punto del índice de fibrosis de Knodell). DC: doble ciego; A: abierto; AI: aleatorizado; PBO: placebo; sombreado gris: estudios de China y Japón; NA: No aplicable. Sombreado turquesa: estudio en curso a enero de 2006.

3.1 Estudios en fase II

Los estudios en fase II AI463-004, 005 y 014 fueron estudios de determinación de dosis, de diferente duración, diseñados para evaluar la tolerabilidad y eficacia de entecavir en comparación con placebo o lamivudina, averiguar la relación dosis-respuesta y seleccionar la dosis óptima para los estudios de fase III⁵⁻⁷. En estos estudios se incluyeron pacientes con hepatitis B crónica de edad igual o superior a 16 años, que eran AgHBs(+) al menos durante 24 semanas antes del inicio del tratamiento, o que eran AgHBe(+) o (-) y con función hepática compensada⁵⁻⁷. Se excluyeron aquellos pacientes que tenían una infección conco-

mitante por el virus de la hepatitis C (VHC), de la hepatitis D (VHD) o de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se requirió que los pacientes no tratados previamente con nucleósidos no hubieran seguido tratamiento con lamivudina durante más de 12 semanas y que los resistentes a lamivudina presentaran una viremia VHB demostrada tras el tratamiento prolongado con lamivudina o mutaciones confirmadas de resistencia a lamivudina^{5,6}. Asimismo se exigió que los pacientes resistentes a lamivudina (estudio AI463-014) hubieran recibido tratamiento con lamivudina al menos durante 24 semanas antes de la aleatorización y siguieran recibiendo lamivudina en el momen-



to de la inclusión en el estudio⁷. Otros estudios similares en fase II y en fase II/III efectuados en China fueron el AI463-012, en pacientes no tratados previamente con nucleósidos, y el AI463-056, en pacientes resistentes a lamivudina^{12,14}.

Se han llevado a cabo otros dos estudios en fase II en poblaciones especiales: el AI463-015 en pacientes con trasplante hepático y el AI463-038 en pacientes con infección simultánea por el VIH/VHB^{8,9}. En ambos estudios los pacientes debían presentar viremia por el VHB mientras recibían tratamiento anti-VHB. En el AI463-038 los pacientes recibían tratamiento antirretroviral que incluía lamivudina, mientras que el AI463-015 incluyó pacientes que recibían lamivudina y/o IgHB como profilaxis tras un trasplante hepático^{8,9}.

3.2 Estudios en fase III

El programa en fase III incluyó los principales estudios en todo el mundo que compararon la eficacia y la tolerabilidad de entecavir frente a lamivudina en tres poblaciones de pacientes diferentes: pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos (AI463-022); pacientes AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos (AI463-027) y pacientes AgHBe(+) resistentes a lamivudina (AI463-026)¹¹⁻¹³. Se exigió que los pacientes no tratados previamente con nucleósidos hubieran recibido menos de 12 semanas de tratamiento previo con nucleó-

sidos y hubieran abandonado todo tratamiento frente al VHB al menos 24 semanas antes de la distribución aleatoria^{11,12}. Se requirió también que los pacientes resistentes a lamivudina presentaran viremia VHB después de al menos 36 semanas de tratamiento con lamivudina o mutaciones confirmadas de resistencia a lamivudina¹³. Todos los pacientes seleccionados tenían una hepatopatía compensada; concentraciones elevadas de ALT $\geq 1,3$ veces el LSN, pero inferiores a 10 veces el LSN y una biopsia hepática inicial compatible con hepatitis viral crónica¹¹⁻¹³. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de infección simultánea por VHD, VHC o VIH, signos o síntomas de descompensación hepática, elevación de la concentración sérica de alfafetoproteína (AFP) (> 100 ng/ml), gestación o lactancia.

El diseño de los tres principales estudios mundiales era similar (Fig. 3.1). Se trataba de estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento activo en los que los pacientes recibieron diariamente entecavir o lamivudina al menos durante un año¹¹⁻¹³. En los tres, el criterio fundamental (o coprimario) de valoración fue la mejoría histológica en la semana 48 (definida como una reducción del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice de fibrosis de Knodell) en comparación con la determinación inicial¹¹⁻¹³. Los criterios secundarios de valoración consistieron en una reducción de las concentraciones medias de ADN del VHB,

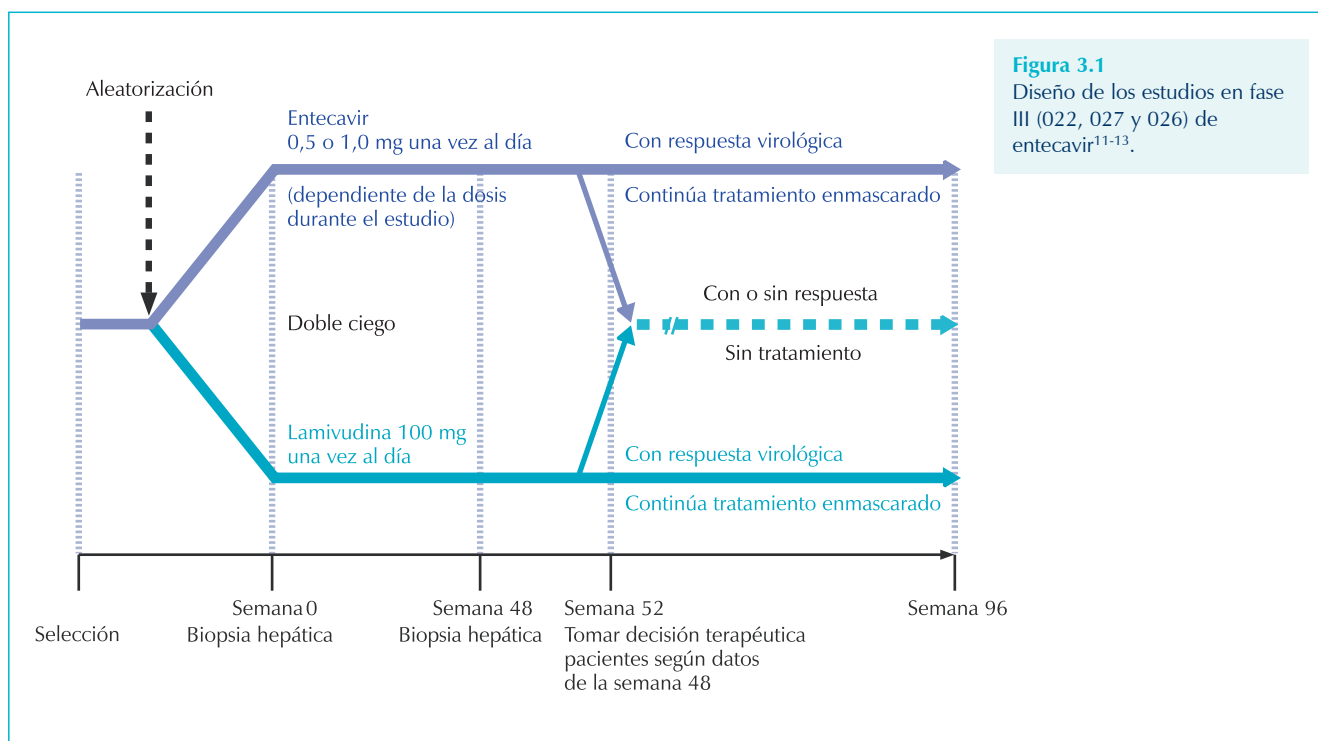


Tabla 3.4: Criterios de valoración de la respuesta de los pacientes en la semana 48¹¹⁻¹³

	Pacientes AgHBe(+) (AI463-022, AI463-026)	Pacientes AgHBe(-) (AI463-027)
Respuesta	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb y negativización del AgHBe	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb y negativización del AgHBe
Respuesta virológica	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb pero AgHBe(+)	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb pero AgHBe(+)
Falta de respuesta	ADN del VHB detectable por ADNb ($\geq 0,7$ MEq/ml)	

proporciones de pacientes que alcanzaron ADN del VHB indetectable por PCR (< 300 copias/ml), proporciones de pacientes que alcanzaron la normalización de la ALT (ALT < 1,0 x LSN) y seroconversión del AgHBe, para pacientes AgHBe(+).

Cuando el tratamiento tenía una duración de más de un año, los tres estudios incorporaron decisiones terapéuticas basadas en la respuesta al tratamiento en la semana 48 (Tabla 3.4). Los pacientes clasificados según el protocolo como respondedores o no respondedores en la semana 48 debían interrumpir el tratamiento en la semana 52¹¹⁻¹³. Se definió a los pacientes respondedores como aquellos que presentaron ADN del VHB < 0,7 MEq/ml, y pérdida del AgHBe (en pacientes AgHBe (+)) ó ALT < 1,25 x LSN (en pacientes AgHBe (-))¹¹⁻¹³. Se consideraron pacientes no respondedores al tratamiento aquellos que presentaron ADN del VHB $\geq 0,7$ MEq/ml. A los pacientes con respuesta se les realizó un seguimiento de 24 semanas tras la suspensión del tratamiento para evaluar la respuesta mantenida, mientras que a los que no respondieron se les ofreció tratamiento anti-VHB alternativo según las recomendaciones del médico o se les incluyó en otro estudio sobre entecavir.

Sólo a los pacientes con respuesta virológica en la semana 48 se les ofreció continuar con el tratamiento enmascarado hasta las 96 semanas. Se definió a los pacientes con respuesta virológica como aquellos que alcanzaron un ADN del VHB $\geq 0,7$ MEq/ml, pero que no cumplieron los parámetros de respuesta restantes [negativización del AgHBe para los pacientes AgHBe(+)] y ALT < 1,25 x LSN para pacientes AgHBe(-)] en la semana 48¹¹⁻¹³. Los sujetos con respuesta virológica que siguieron dos años de tratamiento fueron evaluados aproximadamente a intervalos de 12 semanas durante el segundo año para comprobar si la respuesta se mantenía. Los pacientes que respondieron o presentaron fallo terapéutico (definido como ADN del VHB $\geq 0,7$ MEq/ml en dos análisis consecutivos de ADNb realizados con dos semanas de diferencia) interrumpieron el tratamiento. Los demás pacientes continuaron el tratamiento enmascarado hasta la semana 96.

Las respuestas virológica, bioquímica y serológica se evaluaron durante el segundo año de tratamiento. (La biopsia hepática en la semana 96 era opcional, de manera que los resultados histológicos fueron limitados.)¹⁶. En el caso de la cohorte de todos los pacientes tratados, se presentaron análisis de confirmados acumulados¹⁶. La cohorte de todos los tratados incluyó a todos los pacientes, independientemente de que interrumpieran el tratamiento tras el primer año por respuesta o falta de respuesta. El análisis de confirmados acumulados representa la proporción acumulada de pacientes que alcanzaron en algún momento un criterio de valoración confirmado mientras recibían tratamiento. Se define un criterio de valoración confirmado como dos determinaciones secuenciales, o la última determinación durante el tratamiento, que cumplieran los criterios de éxito.

En el capítulo 6 se presentan con más detalle los diseños de los estudios y los resultados de cada uno de los estudios principales en fase III.

Bibliografía

1. Wang A., Kanada S., Yan J.H., et al. *Entecavir pharmacokinetics after multiple doses in healthy subjects*. J Gastro Hepatol. 2004; 19 (Suppl 2): A156. Abstract 168
2. Yan J.H., Bifano J., Freund J., et al. *Effects of renal impairment on single-dose pharmacokinetics of entecavir*. J Hepatol 2005; 42 (Suppl 12): 195. Abstract 537
3. Bifano J., Yan J.H., Xie J., et al. *Hepatic impairment does not alter single-dose pharmacokinetics and safety of entecavir*. Hepatology 2004; 40 (Suppl 1): 663A. Abstract 1149
4. Bifano J., Yan J.H., Xie J., et al. *Lack of a pharmacokinetic interaction when entecavir is co-administered with lamivudine, adefovir, or tenofovir*. J Hepatol 2005; 42 (Suppl 2): 171. Abstract 473
5. De Man R.A., Wolters L.M.M., Nevens F., et al. *Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Hepatology 2001; 34: 578-582
6. Lai C.L., Rosmawati M., Lao J., et al. *Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection*. Gastroenterology 2002; 123: 1831-1838
7. Chang T., Gish, R.G., Hadziyannis S.J., et al. *A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients*. Gastroenterology 2005; 129: 1198-1209



8. Shakil A.O., Lilly L., Gerken G., et al. *Entecavir significantly reduces viral load in liver transplant recipients failing lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection.* J Hepatol 2002; 36 (Supl 1): pp 122 Abstract 433
9. Pessoa W., Gazzard B., Huang A., et al. *Entecavir in HBV/HIV-co-infected patients: safety and efficacy in a phase II study (ETV-038).* Session 31 Oral Abstract. 12th Conference on retroviruses and opportunistic infection 2005. Available at: <http://www.retroconference.org/2005/cd/Abstracts/25104.htm>. Accessed 31/05/2006
10. Yao G.B., Xu D., Wang B., et al. *A phase II study in china of the safety and antiviral activity of entecavir in adults with chronic hepatitis B infection.* Hepatology 2003; 38 (Supl 1): 711A. Abstract 1152
11. Chang T.-T., Gish R., De Man R., et al. *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B.* N Engl J Med 2006; 354: 1001-1010.
12. Lai C.L., Shouval D. Lok A.S., et al. *Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.* N Engl J Med 2006; 354: 1011-1020
13. Sherman M., Yurdaydin C., Sollano J., et al. *Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B.* Gastroenterology 2006; 130: 2039-2049
14. Yao G., Zhou X., Xu D., et al. *A randomized, placebo-controlled study (ETV-056) in china of the efficacy and safety of entecavir in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine therapy.* Liver Int 2005; 25: 1315. Abstract 213
15. Yao G., Chen C., Lu W., et al. *Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: results of the phase 3 study ETV-023 in nucleoside-naïve patients.* Liver Int 2005; 25: 1315. Abstract 214
16. Ficha técnica Baraclude® (entecavir), Junio 2006.

4. Farmacocinética de Baraclude® (entecavir)

4.1 Introducción

El perfil farmacocinético de entecavir permite su administración una vez al día. Los pacientes resistentes a lamivudina necesitan una dosis mayor de entecavir en comparación con los no tratados previamente con nucleósidos. Puesto que entecavir se elimina intacto principalmente por el riñón, la insuficiencia renal moderada a grave puede aumentar la exposición a entecavir al reducir su aclaramiento¹.

El perfil farmacocinético de entecavir permite su administración una vez al día

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre entecavir y otros fármacos administrados simultáneamente en estudios sobre interacciones de entecavir con lamivudina, adefovir dipivoxilo y tenofovir disoproxil fumarato^{1,2}.

- La dosis de entecavir recomendada para la infección crónica por el VHB en adultos mayores de 18 años no tratados previamente con nucleósidos es de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos¹.
- La dosis de entecavir recomendada en adultos mayores de 18 años con infección crónica por el VHB resistente a lamivudina (es decir, con viremia durante el tratamiento con lamivudina o presencia de mutaciones de resistencia a lamivudina [rLVD]) es de 1 mg una vez al día, que debe tomarse con el estómago vacío (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)¹.
- Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)¹.

4.2 Absorción y distribución

Entecavir se absorbe con rapidez y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 y 1,5 horas después de la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta. En función de la excreción urinaria de fármaco intacto, la biodisponibilidad se ha estimado en el 70%, como mínimo. Existe un incremento proporcional a la dosis de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC de concentración-tiempo tras dosis repetidas que oscilan entre 0,1 y 1,0 mg¹.

Entecavir alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 a 1,5 horas después de la administración oral

El estado de equilibrio se alcanza entre 6 y 10 días después de administrarlo una vez al día, con una acumulación de aproximadamente el doble. Con la dosis oral de 0,5 mg, la $C_{\text{máx}}$ y la $C_{\text{mín}}$ en estado de equilibrio son de 4,2 y de 0,3 ng/ml, respectivamente y con la de 1 mg, la $C_{\text{máx}}$ y la $C_{\text{mín}}$ son de 8,2 y de 0,5 ng/ml, respectivamente. El comprimido y la solución oral son bioequivalentes en sujetos sanos; por tanto, ambas formas pueden usarse indistintamente¹.

Entecavir se distribuye ampliamente por todo el organismo

El volumen de distribución estimado de entecavir supera el agua corporal total. La unión a proteínas del suero humano *in vitro* es aproximadamente del 13%¹.



4.2.1 Efecto de los alimentos

La administración oral de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasa) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasa) produce un retraso mínimo de la absorción (entre 1,0 y 1,5 horas posprandial frente a 0,75 horas preprandial), una reducción de la $C_{\text{máx}}$ del 44% al 46% y una disminución del AUC del 18% al 20%¹. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC más bajas obtenidas con alimentos no se consideran clínicamente relevantes en los pacientes no tratados previamente con nucleósidos, aunque podrían afectar a la eficacia en los pacientes resistentes a lamivudina. Por tanto, entecavir 0,5 mg puede administrarse con o sin alimentos en pacientes no tratados previamente con nucleósidos y entecavir 1 mg se debe administrar con el estómago vacío a los pacientes resistentes a lamivudina (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)¹.

4.2.2 Metabolismo y eliminación

Entecavir no es un sustrato, un inductor ni un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el CYP450 con entecavir¹.

Entecavir no es un sustrato, un inductor ni un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450

Tras la administración de entecavir- C^{14} no se detectaron metabolitos oxidativos ni acetilados y se observaron cantidades sin importancia de metabolitos de la fase II, conjugados glucurónidos y sulfatos¹.

Tras alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas de entecavir se redujeron de manera biexponencial con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente entre 128 y 149 horas. El índice observado de acumulación del fármaco ronda las dos veces con la administración única diaria, lo que indica una semivida de acumulación eficaz de aproximadamente 24 horas¹.

Entecavir se elimina predominantemente por el riñón y la recuperación urinaria de fármaco intacto en estado de equilibrio es aproximadamente del 75% de la dosis. El aclaramiento renal es

Entecavir se elimina predominantemente por el riñón en su forma intacta

independiente de la dosis y oscila entre 360 y 471 ml/min, lo que indica que entecavir sufre filtración glomerular y secreción tubular neta¹.

4.3 Interacciones farmacológicas

4.3.1 Análogos de nucleósidos/nucleótidos

No se han observado interacciones farmacocinéticas cuando entecavir se administra junto con lamivudina, adefovir dipivoxilo o tenofovir disoproxil fumarato^{1,2}.

No se observaron interacciones farmacocinéticas cuando entecavir se administró junto con lamivudina, adefovir o tenofovir

En los análisis de combinación con VHB *in vitro*, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina no antagonizaron la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio intervalo de concentraciones. En análisis con antivirales frente al VIH, entecavir no antagonizó la actividad anti-VIH *in vitro* de estos seis inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITIN) en más de 4 veces la $C_{\text{máx}}$ de entecavir y no demostró actividad clínicamente relevante frente al VIH tipo 1 ($EC_{50} > 10 \mu\text{M}$)¹.

En análisis antivirales, entecavir no antagonizó la actividad *in vitro* de seis inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN) del VIH

4.3.2 Vigilancia de posibles interacciones farmacológicas

Puesto que entecavir se elimina predominantemente por el riñón, la administración simultánea de fármacos que reduzcan la función renal o compitan por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de cualquiera de los dos fármacos. A excepción de lamivudina, adefovir, dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato, no se han evaluado los efectos de la administración simultánea de entecavir con fármacos que se excretan por vía renal o que afectan a la función renal. Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar acontecimientos adversos cuando entecavir se administre conjuntamente con dichos fármacos¹.

La exposición a entecavir en receptores de trasplante hepático infectados por el VHB y con una dosis estable de ciclosporina A

o tacrolimus ($n = 9$) es de aproximadamente el doble que en los sujetos sanos con función renal normal. La alteración de la función renal contribuye al incremento de la exposición a entecavir en estos pacientes. Se debe evaluar cuidadosamente la función renal antes y durante el tratamiento con entecavir en receptores de trasplante hepático que reciban ciclosporina o tacrolimus¹.

Entecavir no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del CYP450. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas mediadas por el CYP450 con entecavir.

Se vigilará estrechamente a los pacientes cuando entecavir se administre junto con fármacos que afecten a la función renal

4.4 Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

4.4.1 Edad, sexo y raza

El AUC fue un 14% superior en las mujeres que en los varones debido a las diferencias de la función renal y el peso. Tras realizar el ajuste según el aclaramiento de creatinina y el peso corporal, no se observaron diferencias en la exposición entre varones y mujeres. Por tanto, no se requiere ajuste de dosis en función del sexo^{1,3}.

El análisis de farmacocinética poblacional no demostró que la raza influyera significativamente en la farmacocinética de entecavir¹. Sin embargo, sólo pueden extraerse conclusiones de gru-

No es necesario ajustar la dosis de entecavir en función del sexo o la raza.
Los ajustes de dosis de entecavir en ancianos se basarán en la función renal, no en la edad

pos de blancos y asiáticos, puesto que en las restantes categorías el número de sujetos era demasiado bajo. No se requiere ajustar la dosis de entecavir en función de la raza¹.

El efecto de la edad sobre la farmacocinética de entecavir se evaluó comparando sujetos ancianos con edades comprendidas entre los 65 y los 83 años (edad media de las mujeres, 69 años; de los varones, 74 años) y sujetos jóvenes en el intervalo de edad de 20 a 40 años (edad media de las mujeres, 29 años; de los varones, 25 años). El AUC de entecavir fue un 29% superior en los ancianos que en los jóvenes, debido principalmente a las diferencias de la función renal y el peso. Tras realizar el ajuste según el aclaramiento de creatinina y el peso corporal, los ancianos presentaron un aumento del 12,5% del AUC en comparación con los jóvenes. El análisis farmacocinético en la población de pacientes en el intervalo de edad de 16-75 años no demostró que la edad influyera significativamente sobre la farmacocinética de entecavir^{1,3}. No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La dosis se ajustará de acuerdo con la función renal del paciente^{1,3}.

4.4.2 Insuficiencia renal

El aclaramiento de entecavir se reduce cuando disminuye el de creatinina^{1,4}. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas eliminó aproximadamente el 13% de la dosis y la DPAC, el 0,3% de la do-

Tabla 4.1: Parámetros farmacocinéticos en sujetos con diversos grados de función renal^{1,4}.

	Grupo de función renal					
	Aclaramiento de creatina basal (ml/min)					
	Normal >80 (n = 6)	Leve >50-<80 (n = 6)	Moderada 30-50 (n = 6)	Grave <30 (n = 6)	Grave en tratamiento con hemodiálisis (n = 6)	Grave en tratamiento con DPAC (n = 4)
C _{máx} (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)
AUC _(0-∞) (ng·h) (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)



sis¹. La farmacocinética de entecavir tras una dosis única de 1 mg en pacientes (sin infección crónica por el VHB) con diversos grados de insuficiencia renal se presenta en la tabla 4.1.

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o DPAC¹. Véanse en el Capítulo 8 las dosis recomendadas de entecavir para los pacientes con insuficiencia renal. Los días de hemodiálisis, entecavir se administrará después de ésta¹.

El aclaramiento de entecavir se reduce en pacientes con insuficiencia renal; por tanto, la dosis se debe ajustar en función del aclaramiento de creatinina

4.4.3 Insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos de entecavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática^{1,5}.

La insuficiencia hepática no altera la farmacocinética de entecavir

4.4.4 Pacientes con trasplante hepático

Se dispone de pocos datos sobre el perfil de eficacia y tolerabilidad de entecavir en receptores de trasplante hepático. En un pequeño estudio piloto sobre entecavir en receptores de trasplante hepático con infección por el VHB y tratados con una dosis estable de ciclosporina A o tacrolimus (n = 9), la exposición a entecavir duplicó aproximadamente la de los sujetos sanos con función renal normal¹. La alteración de la función renal contribuyó al incremento de la exposición a entecavir en estos pacientes. Se debe valorar cuidadosamente la función renal antes y durante el tratamiento con entecavir en receptores de trasplante hepático que reciban ciclosporina o tacrolimus¹.

Bibliografía

1. Ficha técnica Baraclude® (entecavir), Junio 2006.
2. Bifano M., et al. *Lack of a pharmacokinetic interaction when entecavir is co-administered with lamivudine, adefovir, or tenofovir*. J Hepatology 2005; 42 (Suppl 2):171. Abstract 473.
3. Yan J.H., et al. *Effect of age and gender on single-dose pharmacokinetics of entecavir in healthy subjects*. Antivir Ther. 2004; 9: H23. Abstract 43.
4. Yan J.H., et al. *Effect of renal impairment on single-dose pharmacokinetics of entecavir*. J Hepatology 2005; 42 (Suppl 2): 195. Abstract 537.
5. Bifano M., et al. *Hepatic impairment does not alter single-dose pharmacokinetics and safety of entecavir*. Hepatology 2004; 40 (Suppl 1): 663A. Abstract 1149.

5. Perfil de resistencia de Baraclude[®] (entecavir)

5.1 Introducción

Entecavir es un análogo del nucleósido guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB¹. En estudios de cultivos celulares, entecavir inhibió la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, EC₅₀) a una concentración de 0,004 µM en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo natural¹.

5.2 Resistencia *in vitro*

Respecto al VHB de tipo natural, los virus rLVD (resistentes a lamivudina) con las sustituciones rtM204V y rtL180M (YMDD) en la transcriptasa inversa presentan una sensibilidad a entecavir 8 veces menor. La media del valor EC₅₀ para entecavir frente al VHB rLVD (rtL180M y rtM204V) fue de 0,026 µM (rango, 0,010-0,059 µM). La adición complementaria de cambios de aminoácidos en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250 redujo la sensibilidad a entecavir en 16 a 741 veces respecto al virus de tipo natural. Estos cambios adicionales no se han observado en ausencia de sustituciones de rLVD y sólo ejercieron un moderado efecto sobre la sensibilidad a entecavir en los análisis fenotípicos¹.

5.2 Resistencia Clínica

En el análisis genotípico del ADN del VHB en suero de los pacientes que no habían recibido nunca nucleósidos tratados durante un máximo de 96 semanas (48 semanas: n = 673; 96 semanas: n = 310) se identificaron cambios genotípicos emergentes en el gen de la polimerasa del ADN del VHB en dos pacientes.²

De estos dos pacientes, uno ya había experimentado rebote virológico en la semana 48 y tenía sustituciones de resistencia a la lamivudina en el momento de la inclusión en el estudio. En el segundo paciente ya habían aparecido simultáneamente sustituciones de resistencia a la lamivudina (rtL180M, rtM204V) y una sustitución de resistencia a entecavir (rtS202G) en la semana 96.² Los nuevos datos demuestran que, de los

Menos del 1% de los pacientes tratados con entecavir que no habían recibido nunca nucleósidos experimentó rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir hasta las 96 semanas.*†

pacientes que no habían recibido nunca nucleósidos y continuaron con el tratamiento con entecavir (n = 152) hasta completar 144 semanas, sólo un paciente más (1/152) experimentó rebote virológico asociado a resistencia emergente a entecavir.^{†‡}

En el análisis genotípico y fenotípico de las muestras clínicas de pacientes resistentes a la lamivudina tratados durante 48 semanas se identificó un 1,0% (2/192) con rebote virológico debido a la resistencia.¹

En estos pacientes, la frecuencia de rebotes virológicos debido a sustituciones de resistencia a entecavir entre las semanas 48 y 96 fue del 9,1% (14/154), y entre las semanas 96 y 144 fue del 14,6% (13/85).‡ §³

Inicialmente se observaron sustituciones de resistencia a entecavir en el 6,2% (23/372) de los pacientes resistentes a la lamivudina, lo que indica que el tratamiento con lamivudina anterior puede seleccionar estas sustituciones de resistencia, que pueden darse con una baja frecuencia antes del tratamiento con entecavir.¹

* El rebote virológico debido a la resistencia emergente a entecavir se produjo en un paciente (que presentó el virus de resistencia a lamivudina al inicio).

† Todos los pacientes resistentes a la lamivudina y que no habían recibido nunca nucleósidos con ADN del VHB detectable (>300 copias/ml) en la semana 48, la semana 96 o al final del tratamiento fueron monitorizados por si sufrían resistencia.

‡ Pauta posológica nueva y datos nuevos en revisión.

§ Datos nuevos en revisión.



En resumen, la evaluación de las muestras de pacientes que al inicio no habían recibido nunca nucleósidos sin mutaciones de resistencia a la lamivudina demostró que el tratamiento con entecavir durante un máximo de 144 semanas dio lugar a signos de resistencia genotípica y fenotípica únicamente en un paciente.³

En los pacientes resistentes a la lamivudina, las sustituciones en el gen de la polimerasa del VHB en rtT184, rtS202 y rtM250 se han asociado al desarrollo de resistencia a entecavir.¹

En un porcentaje reducido pero creciente de pacientes tratados previamente con lamivudina, se descubrió que las sustituciones de resistencia a entecavir estaban presentes desde el principio o bien aparecían durante el tratamiento con entecavir.³ La significación clínica a largo plazo de estas variantes aún no se ha

establecido por completo; sin embargo, se debe monitorizar detenidamente a los pacientes resistentes a la lamivudina tratados con entecavir y realizar pruebas de resistencia adecuadas si aparece rebote.

Bibliografía

1. Ficha técnica Baraclude® (entecavir), Junio 2006.
2. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. *Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B*. Hepatology 2006;44:1656-1665.
3. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. *Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients*. 57th AASLD Meeting, October 27-31 2006, Boston, USA. Oral Presentation. (Hepatology 2006;44(Suppl 1):66A. Abstract 110).

6. Eficacia clínica de Baraclude® (entecavir)

6.1 Introducción

Entecavir está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con hepatopatía compensada y evidencia de replicación viral activa, elevación persistente de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis¹. Esta indicación está basada en datos de estudios clínicos en pacientes con infección por el VHB AgHBe(+) y AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos y en pacientes con hepatitis B resistente a lamivudina.

6.2 Estudios clínicos principales

La demostración de los beneficios de entecavir se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica tras 48 semanas de tratamiento en estudios clínicos controlados con tratamiento activo en 1.633 adultos con infección crónica por el VHB y pruebas de replicación viral¹.

Los tres estudios en pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos (022), pacientes AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos (027) y pacientes AgHBe(+) resistentes a lamivudina (026) tenían el mismo diseño (Fig. 6.1, Tabla

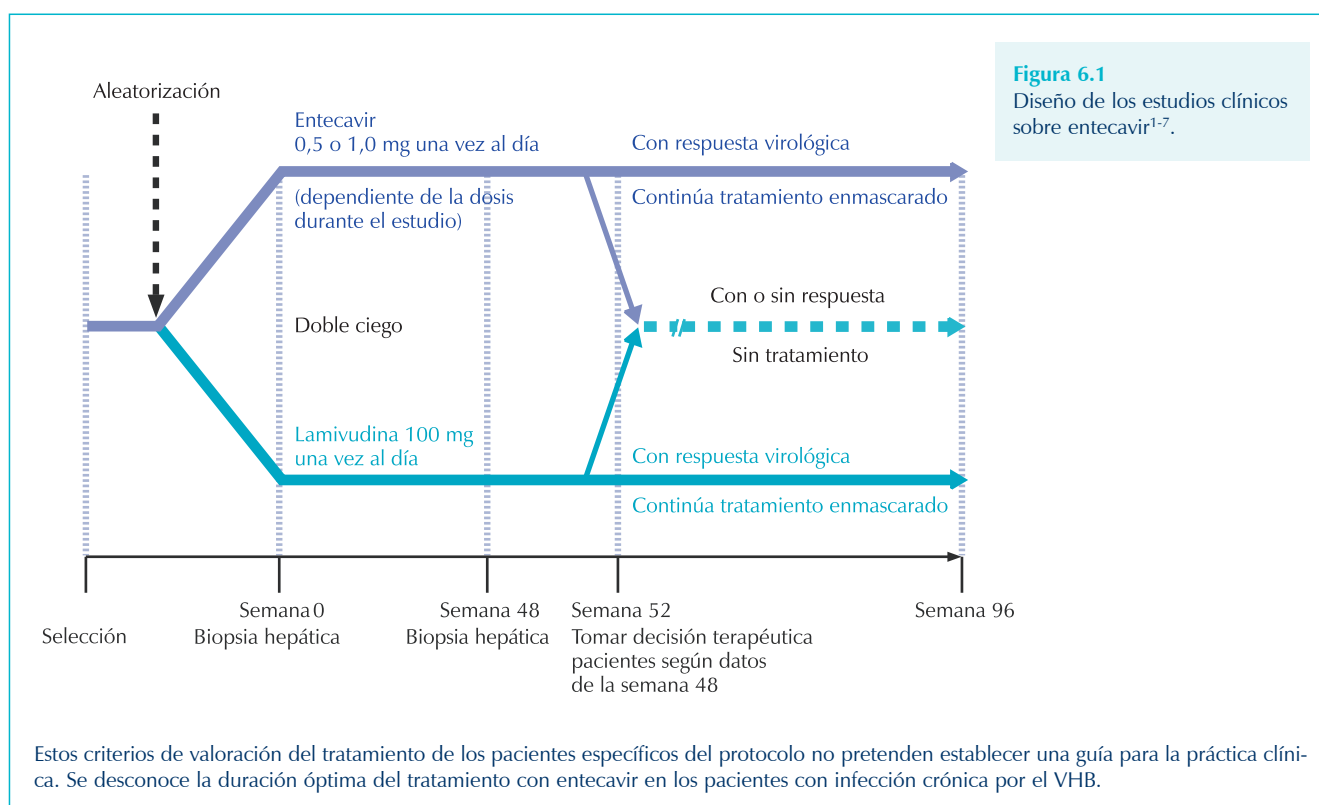


**Tabla 6.1:** Estudios clínicos sobre entecavir ¹⁻⁷.

Estudio	Tratamiento	Población de pacientes
AI463-022	ETV 0,5 mg una vez al día frente a LVD 100 mg una vez al día	No tratados previamente con nucleósidos AgHBe(+)ADN del VHB ≥ 3 MEq/ml por ADNb
AI463-027	ETV 0,5 mg una vez al día frente a LVD 100 mg una vez al día	No tratados previamente con nucleósidos AgHBe(-)ADN del VHB $\geq 0,7$ MEq/ml por ADNb
AI463-026	ETV 1,0 mg una vez al día frente a LVD 100 mg una vez al día	Resistentes a lamivudina AgHBe(+)ADN del VHB ≥ 3 MEq/ml por ADNb

En los estudios se incluyó a pacientes con hepatopatía compensada y ALT patológica ($1,3-10 \times$ LSN).

6.1)¹⁻⁷. Todos eran estudios aleatorizados, doble ciego, en los que se comparaban entecavir y lamivudina, y todos los pacientes presentaban hepatopatía compensada. Los pacientes resistentes a lamivudina (026) siguieron con dicho fármaco hasta el día de la aleatorización, sin mantener un periodo de lavado ni de solapamiento¹.

6.2.1 Criterios de valoración de los estudios

El criterio primario de valoración en los tres estudios (022, 027, 026) fue la mejoría histológica, definida como una reducción de ≥ 2 puntos del índice necroinflamatorio de Knodell respecto al inicio sin empeoramiento del índice de fibrosis de Knodell¹⁻⁴. El estudio 026 tenía un criterio co-primario de valoración: en este estudio, además de la mejoría histológica, también se examinó el criterio combinado de valoración del ADNb del VHB $< 0,7$ MEq/ml y de ALT $< 1,25$ LSN⁴.

Los criterios secundarios de valoración comunes a los tres estudios consistieron en: respuestas virológicas (reducción media respecto al momento inicial del ADN del VHB y proporción de pacientes con ADN del VHB < 300 copias/ml, ambos determinados mediante el análisis de PCR Roche Cobas Amplicor, LIC = 300 copias/ml); respuesta bioquímica (proporción de pacientes con normalización de ALT [$\leq 1 \times$ LSN]); otras respuestas histológicas (proporción de pacientes con mejoría o empeoramiento en el índice de fibrosis de Ishak) y para los estudios 022 y 026 en pacientes AgHBe(+), la respuesta serológica (proporción de pacientes con seroconversión del AgHBe). Para todos los criterios de valoración histológicos, se requirió que los pacientes evaluables presentaran una biopsia inicial adecuada con un índice necroinflamatorio de Knodell al menos de dos¹⁻⁴.

De acuerdo con el protocolo, el tratamiento se interrumpió en la semana 52 si se cumplían los criterios de respuesta especificados previamente en la semana 48. Los criterios de respuesta fueron la supresión virológica del VHB (ADN del VHB $< 0,7$

MEq/ml por análisis de ADNb) y negativización del AgHBe en pacientes AgHBe(+) o ALT $< 1,25 \times$ LSN en pacientes AgHBe(-) (Tabla 6.2)¹⁻⁴. Se realizó el seguimiento de los pacientes con respuesta durante 24 semanas adicionales sin tratamiento. Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta virológica pero no serológica ni bioquímica continuaron con el tratamiento enmascarado. A los pacientes que no presentaron respuesta virológica se les ofreció tratamiento alternativo¹⁻⁴.

Los pacientes con respuesta virológica en la semana 48 que continuaron con el tratamiento enmascarado durante un segundo año fueron tratados hasta la semana 96 o hasta que alcanzaron la respuesta, lo que sucediera primero. Los criterios de respuesta fueron ADN del VHB $< 0,7$ MEq/ml por análisis de ADNb y negativización del AgHBe para pacientes AgHBe(+) o ALT $< 1,25 \times$ LSN para pacientes AgHBe(-), compatibles con criterios de respuesta a 48 semanas. Los pacientes que respondieron durante el segundo año de administración interrumpieron el tratamiento y se les efectuó un seguimiento de 24 semanas sin tratamiento; a los que no alcanzaron una respuesta virológica se les ofreció tratamiento alternativo¹.

En los pacientes que continuaron el tratamiento durante más de 52 semanas, se evaluó la eficacia al final de la administración mediante la determinación de respuesta virológica (ADN del VHB < 300 copias/ml por análisis PCR) y respuesta bioquímica (ALT $\leq 1 \times$ LSN)¹.

En todos los pacientes tratados durante 96 semanas, la eficacia se evaluó mediante las tasas acumuladas de respuesta. En los tres estudios, se registraron las tasas acumuladas de ADN del VHB < 300 copias/ml y normalización de la ALT (ALT $\leq 1 \times$ LSN). En los estudios 022 y 026, en pacientes AgHBe(+), se registraron asimismo las tasas acumuladas de seroconversión AgHBe hasta la semana 96. Además, en el estudio 022 se registraron las tasas acumuladas de negativización de AgHBs y seroconversión AgHBs hasta la semana 96.¹

Tabla 6.2: Criterios de valoración de respuesta de los pacientes en la semana 48¹⁻⁴.

	Pacientes AgHBe(+) (AI463-022, AI463-026)	Pacientes AgHBe(-) (AI463-027)
Respuesta	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb y negativización del AgHBe	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb y ALT < 1,25 x LSN
Respuesta virológica	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb pero AgHBe(+)	ADN del VHB < 0,7 MEq/ml por ADNb pero ALT ≥ 1,25 x LSN
Falta de respuesta	ADN del VHB detectable por ADNb (≥0,7 MEq/ml)	

Estos criterios de valoración del tratamiento de los pacientes específicos del protocolo no pretenden establecer una guía para la práctica clínica. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con entecavir en pacientes con infección crónica por el VHB y también la relación entre el tratamiento y el desarrollo a largo plazo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

6.2.2 Pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos

AI463-022: Entecavir frente a lamivudina en adultos con infección crónica por el VHB y AgHBe(+).

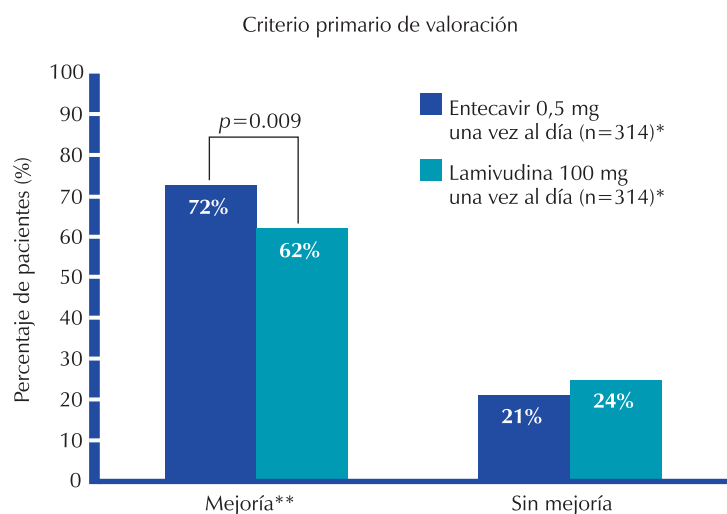
El AI463-022 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se compararon entecavir 0,5 mg una vez al día y lamivudina 100 mg una vez al día durante hasta 96 semanas en 709 pacientes con infección crónica por el VHB y AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos².

En cada uno de los grupos de tratamiento, la histología basal era evaluable en 314 pacientes (muestra de biopsia adecuada e índice necroinflamatorio de Knodell ≥2)^{1,2}. El 72% de los pacien-

tes que recibieron entecavir 0,5mg alcanzó el criterio primario de valoración de mejoría histológica en la semana 48 frente al 62% de los que recibieron lamivudina ($p = 0,009$; Fig. 6.2)^{1,2}.

El índice de fibrosis de Ishak mejoró en el 39% de los pacientes tratados con entecavir y en el 35% de los tratados con lamivudina, mientras que empeoró en el 8% de los pacientes tratados con entecavir y en el 10% de los que recibieron lamivudina^{1,2}.

A las 48 semanas, el 67% de los pacientes tratados con entecavir frente al 36% de los tratados con lamivudina presentaron un cifra de ADN del VHB indetectable mediante PCR (< 300 copias/ml; $p < 0,001$) (Fig. 6.3, Tabla 6.3)^{1,2}. La reducción de la carga viral en pacientes tratados con entecavir fue de $-6,86 \log_{10}$ co-


Figura 6.2
AI463-022. Mejoría histológica: resultados en la semana 48^{1,2}.

Adaptado de Chang T.T., et al².



De los pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos, el 72% de los tratados con entecavir, en comparación con el 62% de los tratados con lamivudina, alcanzó una mejoría histológica en la semana 48

pías/ml frente a $-5,39 \log_{10}$ copias/ml en pacientes tratados con lamivudina ($p < 0,001$)^{1,2}. El 68% de los pacientes del grupo tratado con entecavir, en comparación con el 60% de los tratados con lamivudina, presentaron ALT $\leq 1,0 \times$ LSN ($p = 0,02$)^{1,2}. Las proporciones de pacientes que presentaron seroconversión del AgHBe fueron del 21% entre los tratados con entecavir y del 18% entre los que recibieron lamivudina^{1,2}.

Independientemente de las características iniciales, la mayoría de los pacientes presentó respuestas histológicas y virológicas al tratamiento¹. Los altos índices iniciales necroinflamatorios de Knodell (> 10) se asociaron a mayores mejorías histológicas. Las concentraciones iniciales de ALT $\geq 2 \times$ LSN y las de ADN del VHB $\leq 9,0 \log_{10}$ copias/ml se relacionaron con tasas de respuesta virológica superiores (semana 48 ADN del VHB < 400 copias/ml)¹. Las respuestas de los pacientes con índices iniciales

de fibrosis de Knodell de 4 (cirrosis) fueron similares a las respuestas globales en todos los parámetros de eficacia¹.

Continuaron el tratamiento durante más de 52 semanas (mediana, 96 semanas) 243 pacientes tratados con entecavir y 164 tratados con lamivudina^{1,5}. Entre ellos, el 81 % de los tratados con entecavir y el 39% de los tratados con lamivudina presentaron ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR) al final del tratamiento. La ALT se normalizó ($\leq 1 \times$ LSN) en el 79% de los pacientes tratados con entecavir y en el 68% de los tratados con lamivudina al final del tratamiento¹.

El tratamiento con entecavir durante 96 semanas ($n = 354$) se asoció a tasas de respuesta acumulada del 80% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR (Fig. 6.4); del 87% para la normalización de la ALT; del 31% para la seroconversión del AgHBe, y del 2% para la del AgHBs (5% para la negativización del AgHBs)^{1,5}.

En cuanto a lamivudina ($n = 355$), las tasas de respuesta acumulada durante hasta 96 semanas de tratamiento fueron del 39% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR; del 79% para la normalización de la ALT; del 26% para la seroconversión del AgHBe, y del 2% para la seroconversión del AgHBs (3% para la negativización del AgHBs)^{1,5}.

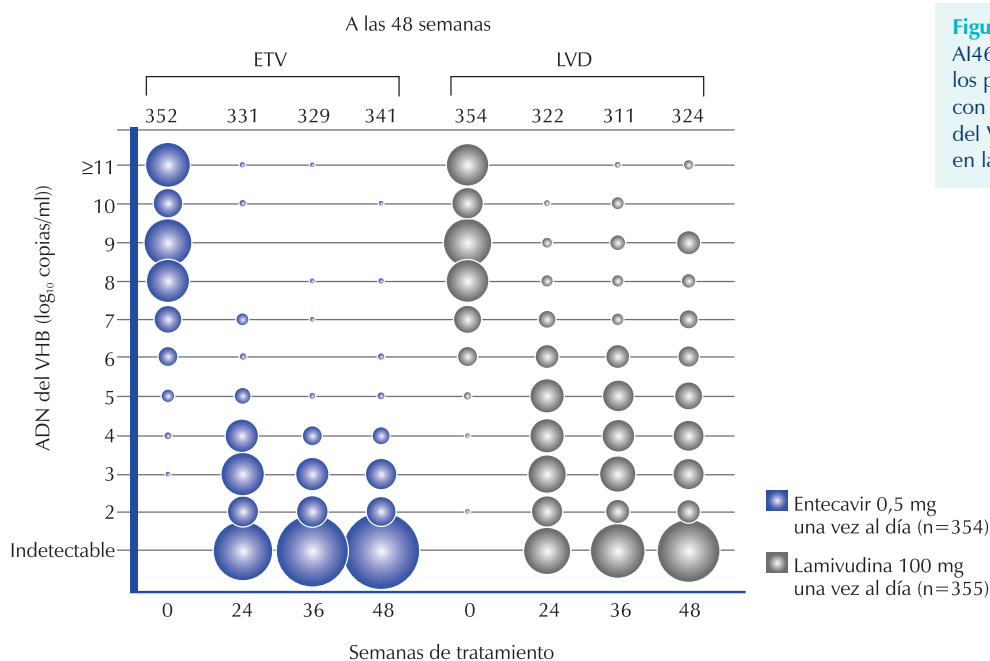


Figura 6.3

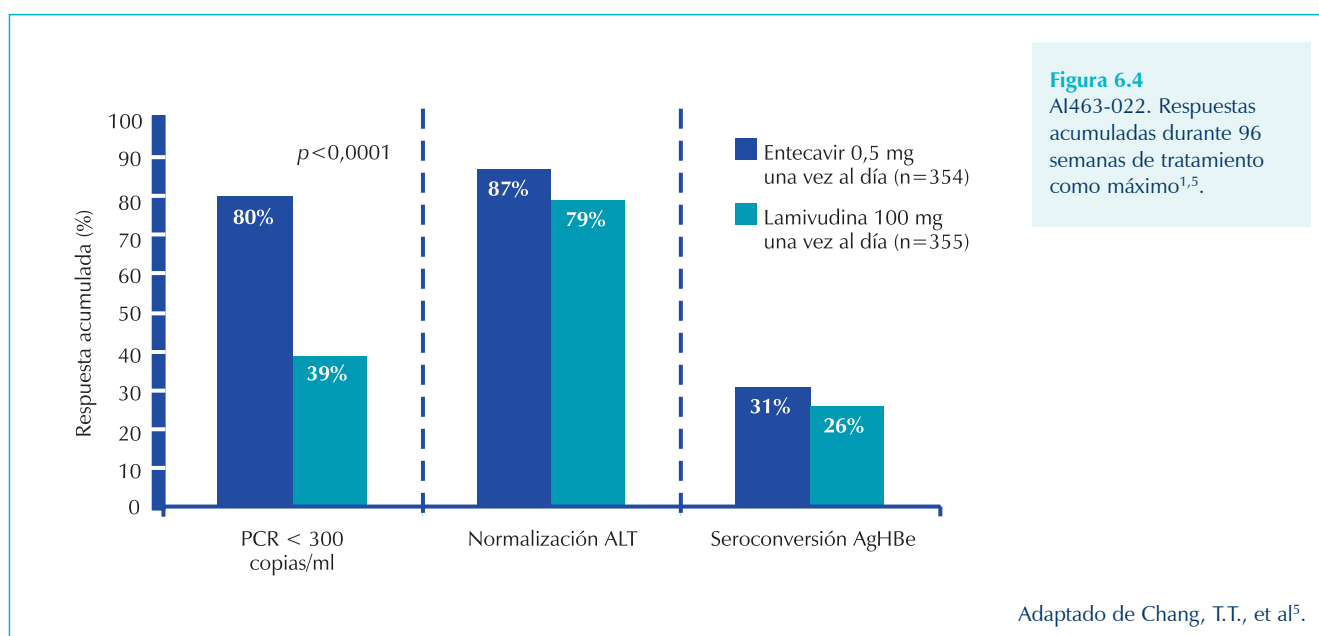
AI463-022. Distribución de los pacientes de acuerdo con la concentración de ADN del VHB al inicio y en la semana 48^{1,2}.

*El tamaño de cada círculo corresponde al porcentaje de pacientes con las concentraciones especificadas de ADN.

Tabla 6.3: AI463-022. Respuestas virológica, bioquímica y serológica en la semana 48^{1,2}.

	Entecavir 0,5 mg (n = 354)	Lamivudina 100 mg (n = 355)	Valor de p
ADN del VHB			
ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR)* (%)	67	36	< 0,001
Reducción media de la carga viral (log ₁₀ copias/ml) respecto a basal*	-6,86	-5,39	< 0,001
Normalización de la ALT			
≤ 1 x LSN (%)	68	60	0,02
Serología			
Seroconversión AgHBe (%)	21	18	0,33

*Análisis de PCR Roche Cobas Amplicor (LIC = 300 copias/ml).



De los pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos, el 67% de los que recibieron entecavir, en comparación con el 36% de los tratados con lamivudina, presentó una concentración en ADN del VHB indetectable en la semana 48

La administración de entecavir durante 96 semanas indujo tasas de respuesta acumulada del 80 % para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 87% para la normalización de la ALT en pacientes AgHBe(+) no tratados previamente con nucleósidos

Entre los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta definidos en el protocolo, el 75% (83/111) de los que respondieron a entecavir frente al 73% (68/93) de los que res-

pondieron a lamivudina presentaron respuesta mantenida durante las 24 semanas de seguimiento después del tratamiento¹.



6.2.3 Pacientes AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos

AI463-027: Entecavir frente a lamivudina en adultos con infección crónica por el VHB y AgHBe(-)

El AI463-027 es un estudio aleatorizado y doble ciego, en el que se compararon entecavir 0,5 mg una vez al día y lamivudina 100 mg una vez al día durante 96 semanas en 638 pacientes con infección crónica por el VHB, AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos³.

Se disponía de histología inicial evaluable (muestra de biopsia adecuada e índice necroinflamatorio de Knodell ≥ 2) de 296 pacientes del grupo de tratamiento con entecavir y de 287 pacientes del grupo de tratamiento con lamivudina^{1,3}. El 70% de los pacientes tratados con entecavir 0,5 mg alcanzó el criterio primario de valoración de mejoría histológica en la semana 48 en comparación con el 61% de los tratados con lamivudina ($p = 0,01$; Fig. 6.5)^{1,3}.

El índice de fibrosis de Ishak mejoró en el 36% de los pacientes tratados con entecavir y en el 38% de los tratados con lamivudina, mientras que empeoró en el 12% de los pacientes tratados con entecavir y en el 15% de los que recibieron lamivudina^{1,3}.

A las 48 semanas, el 90% de los pacientes tratados con entecavir frente al 72% de los tratados con lamivudina presentaron ADN del VHB indetectable por PCR (< 300 copias/ml; $p < 0,001$) (Fig. 6.6, Tabla 6.4)^{10,3}. La reducción de la carga viral en los pacientes tratados con entecavir fue de $-5,04 \log_{10}$ co-

De los pacientes AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos, el 70% de los tratados con entecavir, en comparación con el 61% de los tratados con lamivudina, alcanzó una mejoría histológica en la semana 48

pias/ml frente a $-4,53 \log_{10}$ copias/ml en los tratados con lamivudina ($p < 0,001$)^{1,3}. El 78% de los pacientes en el grupo de tratamiento con entecavir frente al 71% en el grupo de tratamiento con lamivudina presentaron ALT $\leq 1,0 \times$ LSN ($p = 0,045$)^{1,3}.

Independientemente de las características iniciales, la mayoría de los pacientes presentó respuestas histológicas y virológicas al tratamiento¹. Los altos índices iniciales de necroinflamación de Knodell (> 10) se asociaron a mayores mejorías histológicas¹. Las respuestas de los pacientes con índices iniciales de fibrosis de Knodell de cuatro (cirrosis) fueron similares a las respuestas globales en todos los parámetros de eficacia¹.

Continuaron el tratamiento durante más de 52 semanas (mediana, 96 semanas) 26 pacientes tratados con entecavir y 28 tratados con lamivudina^{1,6}. Entre estos pacientes, el 96% de los tratados con entecavir y el 64% de los tratados con lamivudina presentaron ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR) al final del tratamiento. La ALT ($\leq 1 \times$ LSN) se normalizó en el 27% de los pacientes tratados con entecavir y en el 21% de los tratados con lamivudina al final del tratamiento¹.

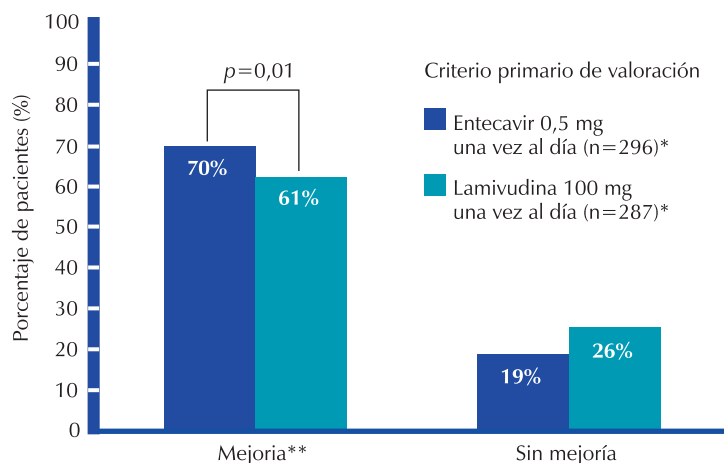


Figura 6.5

AI463-027. Mejoría histológica: resultados en la semana 48^{1,3}.

*Disminución ≥ 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria de Knodell y no empeoramiento de la fibrosis (aumento > 1 punto en la fibrosis de Knodell.) ** Pacientes con biopsia evaluable al inicio (muestra adecuada y puntuación necroinflamatoria de Knodell ≥ 2).

Adaptado de Lai C.L. et al³.

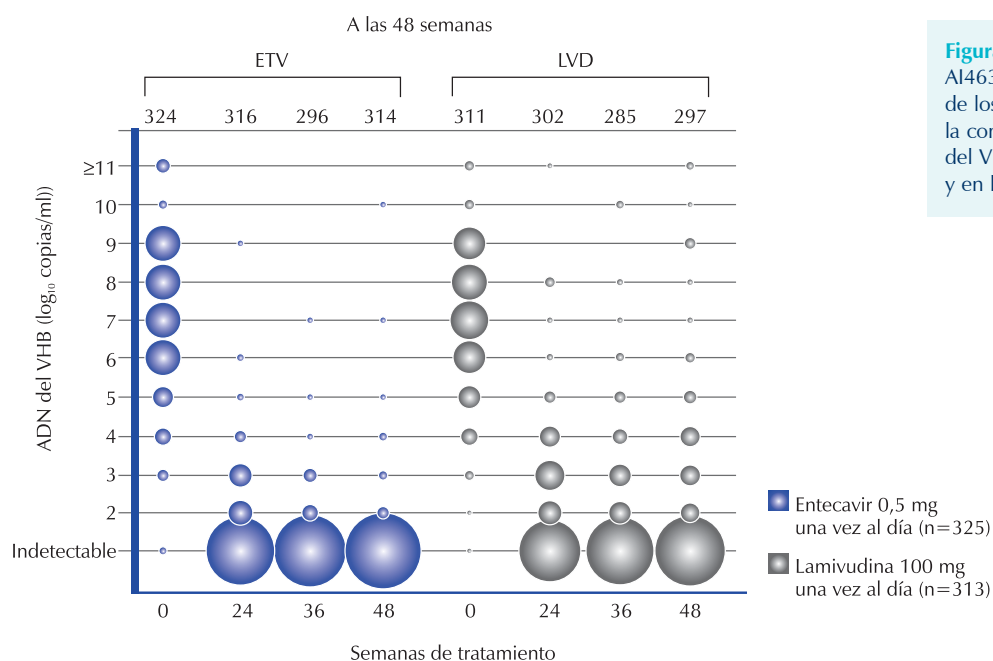


Figura 6.6
AI463-027. Distribución de los pacientes según la concentración de ADN del VHB: resultados al inicio y en la semana 48^{1,3}.

*El tamaño de cada círculo corresponde al porcentaje de pacientes con las concentraciones especificadas de ADN.
(Adaptado de Lai C.L., et al. NEJM 2006; 354: 1011-1020)

Tabla 6.4: AI463-027. Respuestas virológica y bioquímica en la semana 48^{1,3}.

	Entecavir 0,5 mg (n = 325)	Lamivudina 100 mg (n = 313)	Valor de p
ADN del VHB			
< 300 copias/ml por PCR (%)	90	72	< 0,001
Reducción media de la carga viral ($\log_{10}$ copias/ml) respecto a basal*	-5,04	-4,53	< 0,001
Normalización de la ALT			
$\leq 1 \times \text{LSN}$ (%)	78	71	0,045

*Análisis PCR Roche Cobas Amplicor (LIC = 300 copias/ml).

El tratamiento con entecavir durante 96 semanas (n = 325) indujo tasas de respuestas acumuladas del 94% para ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 89% para la normalización de la ALT frente al 77% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 84% para la normalización de la ALT en pacientes tratados con lamivudina (n = 313), como se muestra en la Fig. 6.7^{1,6}.

Entre los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta definidos en el protocolo, el 46% (131/286) de los que respondieron a entecavir frente al 31% (79/253) de los que respondieron a lamivudina presentaron una respuesta mantenida du-

rante las 24 semanas de seguimiento después del tratamiento. A las 48 semanas, una cantidad sustancial de pacientes dejó de presentar respuesta¹.

6.2.4 Pacientes AgHBe(+) resistentes a lamivudina

AI463-026: Entecavir frente a lamivudina en adultos con infección crónica por el VHB y AgHBe(+)

El AI463-026 fue un estudio aleatorizado, doble ciego en el que se compararon entecavir y lamivudina durante 96 semanas en

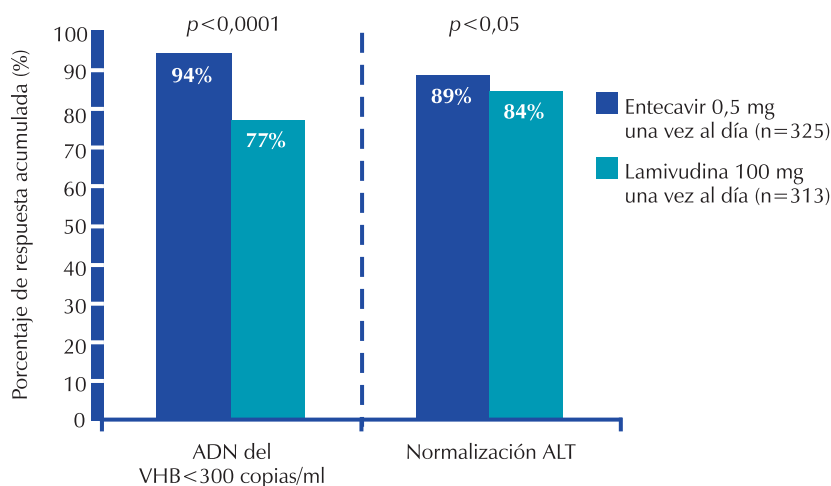


Figura 6.7

AI463-027. Respuestas acumuladas durante el tratamiento de hasta 96 semanas^{1,6}.

Adaptado de Shouval D., et al⁶.

El tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas indujo tasas de respuesta acumulada del 94% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 89% para la normalización de la ALT en pacientes AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos

286 pacientes con infección crónica por el VHB AgHBe(+) resistentes a lamivudina⁴. Los pacientes que recibían lamivudina en el momento de la inclusión en el estudio cambiaron a entecavir 1 mg una vez al día sin dejar un periodo de depuración ni

solapamiento (n = 141) o bien continuaron con lamivudina 100 mg una vez al día (n = 145). Al inicio del estudio, el 85% de los pacientes presentaba mutaciones de resistencia a lamivudina^{1,4}.

Se dispuso de histología inicial evaluable de 124 pacientes del grupo entecavir y de 116 pacientes del grupo lamivudina¹. El 55% de los pacientes que recibieron entecavir 1 mg alcanzó el criterio principal de valoración de mejoría histológica en la semana 48 en comparación con el 28% de los pacientes que recibieron lamivudina 100 mg ($p < 0,0001$; Fig. 6.8)^{1,4}.

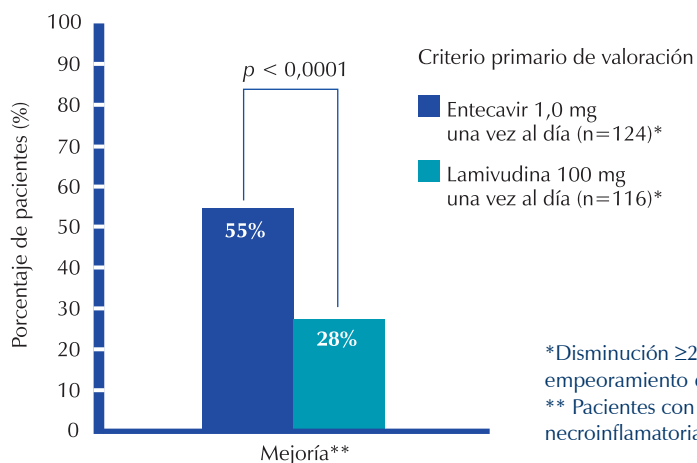


Figura 6.8

AI463-026. Mejoría histológica: resultados en la semana 48^{1,4}.

*Disminución ≥ 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria de Knodell y no empeoramiento de la fibrosis (aumento > 1 punto en la fibrosis de Knodell.)
 ** Pacientes con biopsia evaluable al inicio (muestra adecuada y puntuación necroinflamatoria de Knodell ≥ 2).

Adaptado de Sherman M., et al⁴.

El 85% de los pacientes con hepatitis B crónica resistente a lamivudina en el estudio clínico AI463-026 presentaba mutaciones de resistencia a lamivudina en el momento basal

El índice de fibrosis de Ishak mejoró en el 34% de los pacientes tratados con entecavir frente al 16% de los tratados con lamivudina ($p = 0,0019$), mientras que empeoró en el 11% de los pacientes que recibieron entecavir frente al 26% de los tratados con lamivudina (Fig. 6.9)^{1,4}.

El 55% de los pacientes tratados con entecavir frente al 28% de los tratados con lamivudina, alcanzó mejoría histológica en la semana 48 en el estudio 026

A las 48 semanas, el 19% de los pacientes tratados con entecavir frente al 1% de los tratados con lamivudina presentaba ADN del VHB indetectable por PCR (< 300 copias/ml; $p < 0,0001$) (Fig. 6.10, Tabla 6.5). La reducción de la carga viral en los pacientes tratados con entecavir fue de $-5,11 \log_{10}$ copias/ml frente a $-0,48 \log_{10}$ copias/ml en los pacientes tratados con lamivudina ($p < 0,0001$). El 61% de los pacientes del grupo de tratamiento con entecavir, en comparación con el 15% en el grupo

de tratamiento con lamivudina, presentó $ALT < 1,0 \times LSN$ ($p < 0,0001$). Las proporciones de pacientes con seroconversión del AgHBe fueron del 8% entre los tratados con entecavir y del 3% entre los que recibieron lamivudina^{1,4}.

Las respuestas de los pacientes con índices de fibrosis de Knodell de cuatro (cirrosis) fueron similares a las respuestas globales en todos los parámetros de eficacia¹.

Entre los 77 pacientes tratados con entecavir que continuaron el tratamiento durante más de 52 semanas (mediana, 96 semanas), el 40% presentaba ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR) y el 81%, normalización de la ALT ($\leq 1 \times LSN$) al final del tratamiento^{1,7}.

El tratamiento con entecavir hasta 96 semanas ($n = 141$) indujo tasas de respuesta acumulada del 30% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por RCP y del 85% para la normalización de la ALT ($\leq 1 \times LSN$)^{1,7}. El 17% de los pacientes alcanzó la seroconversión del AgHBe¹.

El 19% de los pacientes tratados con entecavir, en comparación con el 1% de los tratados con lamivudina, alcanzó cifras de ADN del VHB indetectable en la semana 48 en el estudio 026

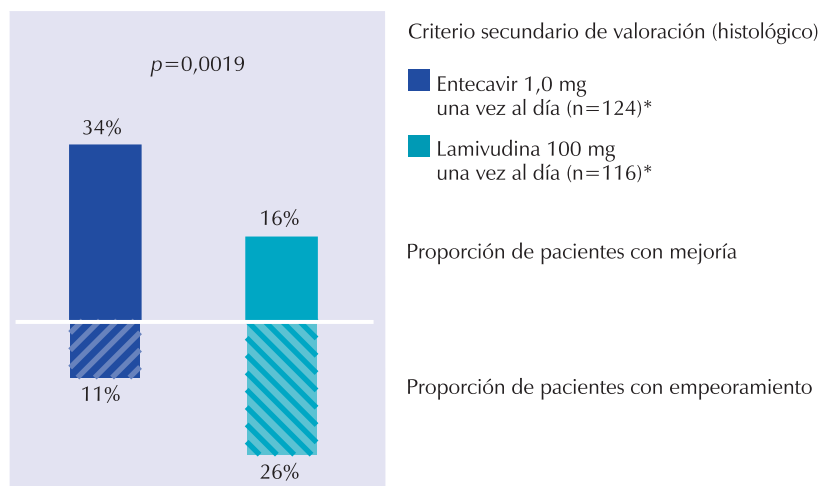
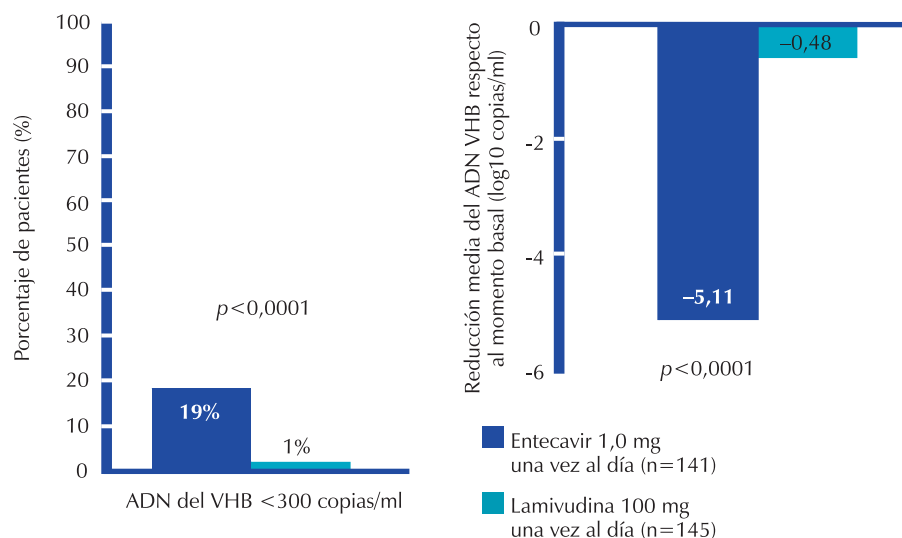


Figura 6.9
AI463-026. Variación del índice de fibrosis de Ishak en la semana 48^{1,4}.

*Pacientes con biopsia evaluable al inicio (muestra adecuada y puntuación necroinflamatorio de Knodell ≥ 2).

Adaptado de Sherman M., et al.⁴



Adaptado de Sherman M., et al⁴.

Tabla 6.5: AI463-026. Respuestas virológica, bioquímica y serológica en la semana 48^{1,4}.

	Entecavir 1 mg (n = 141)	Lamivudina 100 mg (n = 145)	Valor de p
ADN del VHB			
ADN del VHB indetectable (< 300 copias/ml por PCR)* (%)	19	1	< 0,0001
Reducción media de la carga viral (log ₁₀ copias/ml) respecto a basal*	-5,11	-0,48	< 0,0001
Normalización de la ALT			
≤ 1 x LSN (%)	61	15	< 0,0001
Serología			
Seroconversión AgHBe (%)	8	3	0,06

*Análisis de PCR Roche Cobas Amplicor (LIC = 300 copias/ml).

Entre los pacientes resistentes a lamivudina en el estudio 026, la administración de entecavir durante 96 semanas indujo tasas de respuesta acumulada del 30% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y del 85% para la normalización de la ALT

6.3 Estudios en otras poblaciones de pacientes

AI463-038: Entecavir frente a placebo en el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con infección simultánea por el VHB/VIH

El AI463-038 es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de entecavir frente a placebo en 68 pacientes infectados por el VHB/VIH, 67 pacientes AgHBe(+) y uno

Tabla 6.6: AI463-038: Respuestas virológicas y bioquímicas en la semana 24¹.

	Entecavir 1 mg (n = 51)	Placebo (n = 17)	Valor de p
Reducción media de la carga viral del VHB respecto a basal por PCR (log ₁₀ copias/ml)	-3,65	0,11	< 0,05

AgHBe(-). Los pacientes presentaron infección controlada estable por el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) con recidiva de la viremia VHB mientras tomaban un régimen de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que contenía lamivudina. Los pacientes continuaron con su régimen con lamivudina y se les asignó la adición de entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o de placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguidas de una fase abierta de 24 semanas adicionales en la que todos recibieron entecavir¹.

En el momento inicial, la duración mediana del tratamiento previo con lamivudina en los pacientes tratados con entecavir fue de 4,8 años y la mediana del recuento de CD4 fue de 494 células/mm³ (rango, 137-1388 células/mm³); sólo cinco sujetos presentaron un recuento de CD4 < 200 células/mm³.¹

Las respuestas virológicas a las 24 semanas se presentan en la Tabla 6.6.

En pacientes con infección simultánea por el VHB/VIH (estudio 038), el tratamiento con entecavir durante 24 semanas redujo significativamente la carga viral del VHB (-3,65 log₁₀ copias/ml) en comparación con lamivudina (+0,11 log₁₀ copias/ml)

A las 48 semanas, la reducción de la carga viral del VHB en pacientes originalmente asignados al grupo de tratamiento con entecavir fue de -4,20 log₁₀ copias/ml y la ALT se normalizó en el 37% de los pacientes con ALT inicial patológica. Ninguno de los pacientes alcanzó la seroconversión del AgHBe.

Bibliografía

1. Ficha técnica Baraclude® (entecavir). Junio 2006.
2. Chang T.T., Gish R., De Man R., et al. *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. N Engl J Med 2006; 354: 1001-1010.
3. Lai C.L., Shouval D., Lok A.S., et al. *Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. N Engl J Med.
4. Sherman M., Yurdaydin C., Sollano J., et al. *Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology 2006; 130: 2039-2049
5. Chang T.T., et al. *Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in HBeAg(+) chronic hepatitis B (CHB) patients (study ETV-022)*. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21(52): A88-A92. Abstract 52.
6. Shouval D., Akarca U.S., Hatzis G., et al. *Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027)*. Hepatology 2006;44(Suppl 2):S21. Abstract 45.
7. Yurdaydin C., Sollano J., Hadziyannis S., et al. *Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026)*. Hepatology 2006;44(Suppl 2):S36. Abstract 80.



7. Perfil de seguridad de Baraclude® (entecavir)

7.1 Efectos adversos aparecidos durante el tratamiento

La evaluación de los efectos adversos se basa en cuatro estudios clínicos en los que 1.720 pacientes con 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 período de hasta 107 semanas. Los perfiles de seguridad de entecavir y lamivudina, incluidas las anomalías de los parámetros de laboratorio, fueron similares en dichos estudios^{1,2}.

El perfil de seguridad de entecavir se ha estudiado en 862 pacientes y se ha comparado con el de 858 pacientes tratados con lamivudina hasta 107 semanas en cuatro estudios clínicos

Los efectos adversos más frecuentes de cualquier intensidad con una relación al menos posible con entecavir fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%)¹.

La frecuencia y el perfil de los efectos adversos fueron similares en los pacientes tratados con entecavir y en los tratados con lamivudina

En los pacientes no tratados previamente con nucleósidos, el perfil de seguridad se basa en la exposición terapéutica a entecavir 0,5 mg una vez al día durante una mediana de 53 semanas. En cuanto a los pacientes resistentes a lamivudina, el perfil de seguridad se basa en la exposición terapéutica a entecavir 1 mg una vez al día durante una mediana de 69 semanas¹.

En la Tabla 7.1 se presentan los efectos adversos notificados durante el tratamiento de pacientes AgHBe(+) y AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos, y en la Tabla 7.2 los notificados durante el tratamiento de pacientes resistentes a lamivudina. Aquellos que se consideraron al menos posiblemente relacionados con el tratamiento con entecavir se enumeran por órganos y sistemas. En cuanto a la frecuencia, se definen como

Tabla 7.1: Acontecimientos adversos por clase de sistema orgánico: pacientes AgHBe(+) y AgHBe(-) no tratados previamente con nucleósidos¹.

Trastornos	Frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: fatiga

Frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$.

En cada intervalo de frecuencia, los acontecimientos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7.2: Acontecimientos adversos por clase de sistema orgánico: pacientes resistentes a lamivudina¹.

Trastornos	Frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea, Frecuentes: mareos, somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: fatiga

Muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

En cada intervalo de frecuencia, los acontecimientos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). En cada intervalo de frecuencia, los efectos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

(pacientes no tratados previamente con nucleósidos) y en la Tabla 7.4 (pacientes resistentes a lamivudina).

7.2 Alteraciones de laboratorio

La frecuencia de las alteraciones de laboratorio notificadas durante el tratamiento con entecavir se presentan en la Tabla 7.3

7.3 Exacerbaciones durante el tratamiento

En estudios en pacientes no tratados previamente con nucleósidos, se produjeron elevaciones de la ALT durante el tratamiento $> 10 \times \text{LSN}$ y > 2 veces el valor inicial en el 2% de los

Tabla 7.3: Alteraciones de laboratorio: pacientes no tratados previamente con nucleósidos AgHBe(+) y AgHBe(-)^{1,2}.

Alteraciones de los parámetros de laboratorio	Entecavir 0,5 mg
ALT $> 10 \times \text{LSN}$ y $> 2 \times$ valor inicial	2%
ALT $> 3 \times$ valor inicial	5%
ALT $> 2 \times$ valor inicial y bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$ y > 2 veces valor inicial	$< 1\%$
Albúmina $< 2,5 \text{ g/dl}$	$< 1\%$
Amilasa $> 3 \times$ valor inicial	2%
Lipasa $> 3 \times$ valor inicial	11%
Recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$	$< 1\%$

Tabla 7.4: Alteraciones de laboratorio: pacientes resistentes a lamivudina^{1,2}.

Alteraciones de los parámetros de laboratorio	Entecavir 0,5 mg
ALT $> 10 \times \text{LSN}$ y $> 2 \times$ valor inicial	2%
ALT $> 3 \times$ valor inicial	4%
ALT $> 2 \times$ valor inicial y bilirrubina total $> 2 \times \text{LSN}$ y $> 2 \times$ valor inicial	$< 1\%$
Amilasa $> 3 \times$ valor inicial	2%
Lipasa $> 3 \times$ valor inicial	18%
Recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$	$< 1\%$

**Tabla 7.5:** Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento^{1,2}.

	No tratados previamente con nucleósidos		Resistentes a lamivudina	
	Entecavir 0,5 mg	Lamivudina 100 mg	Entecavir 1 mg	Lamivudina 100 mg
ALT >10 x LSN y > 2 veces valor inicial	2%	4%	2%	11%

pacientes tratados con entecavir frente al 4% de los tratados con lamivudina. En estudios en pacientes resistentes a lamivudina, se produjeron elevaciones de la ALT durante el tratamiento > 10 x LSN y > 2 veces el valor inicial en el 2% de los pacientes tratados con entecavir frente al 11% de los tratados con lamivudina (Tabla 7.5)^{1,2}.

En pacientes tratados con entecavir, las elevaciones de la ALT durante el tratamiento tardaron en aparecer una mediana de cuatro o cinco semanas. En general, se resolvieron sin suspender el tratamiento y, en la mayoría de casos y se asociaron a una reducción de la carga viral $\geq 2 \log_{10}$ copias/ml que precedió o coincidió con la elevación de la ALT. Se recomienda la vigilancia periódica de la función hepática durante el tratamiento¹.

7.4 Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento

Se han notificado exacerbaciones agudas de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento anti-VHB, incluido el tratamiento con entecavir. En la Tabla 7.6 se presenta la frecuencia de exacerbaciones de la hepatitis durante el seguimiento postratamiento de pacientes no tratados previamente con nucleósidos y pacientes resistentes a lamivudina¹.

Entre los pacientes no tratados previamente con nucleósidos que recibieron entecavir, la mediana del tiempo hasta el aumento de la ALT fue de entre 23 y 24 semanas y el 86% (24/28)

se produjeron en pacientes AgHBe(-). Sólo se siguió a un número limitado de pacientes resistentes a lamivudina después del tratamiento¹.

En los estudios clínicos, el tratamiento con entecavir se interrumpió si los pacientes alcanzaban una respuesta preespecificada. Si el tratamiento se interrumpe con independencia de la respuesta al tratamiento, el índice de elevaciones de ALT posttratamiento podría ser superior¹.

7.5 Tratamiento de más de 48 semanas

En los pacientes no tratados previamente con nucleósidos y en pacientes resistentes a lamivudina que continuaron el tratamiento con entecavir durante más de 48 semanas no se observó ningún cambio del perfil de seguridad¹.

7.6 Poblaciones especiales

El perfil de seguridad de entecavir en un número limitado de pacientes con infección simultánea por VHB/VIH que recibían regímenes de TARGA que incluían lamivudina fue similar al perfil de seguridad en pacientes con mono infección por el VHB¹.

No hubo diferencias aparentes en el perfil de seguridad de entecavir en cuanto al sexo (aproximadamente el 25% de los pacientes de los estudios clínicos eran mujeres) o la edad (aproximadamente el 5% de los pacientes tenían > 65 años)¹.

Tabla 7.6: Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento¹.

	No tratados previamente con nucleósidos		Resistentes a lamivudina	
	Entecavir 0,5 mg	Lamivudina 100 mg	Entecavir 1 mg	Lamivudina 100 mg
ALT >10 x LSN y > 2 x valor de referencia*	6%	10%	11%	0%

*Valor de referencia: valor inicial mínimo o último valor al final del tratamiento.

Se ha advertido una tasa mayor de acontecimientos adversos hepáticos graves en pacientes con cirrosis descompensada que en pacientes con función hepática compensada. Esta observación se basa en la experiencia limitada de 45 pacientes con índice de Child-Pugh ≥ 7 al inicio del tratamiento con entecavir¹.

7.7 Sobredosis

No se han comunicado casos de sobredosis. Los sujetos sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante 14 días y dosis únicas hasta de 40 mg no presentaron acontecimientos adversos inesperados. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar signos de toxicidad y se debe administrar el tratamiento de soporte habitual si es necesario¹.

7.8 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- La administración concomitante de entecavir con otros medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede incrementar las concentraciones séricas de entecavir o del fármaco administrado conjuntamente.
- Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) (véase el Capítulo 8 para más información).
- Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por la elevación transitoria de la ALT sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral, la concentración sérica de ALT puede aumentar en algunos pacientes a medida que se reduce el ADN del VHB. En pacientes con hepatopatía compensada, estas elevaciones de la ALT sérica no suelen ir acompañadas de un incremento de las concentraciones séricas de bilirrubina o descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden presentar un riesgo superior de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis y se deben vigilar estrechamente durante el tratamiento.
- Se han notificado exacerbaciones agudas graves de hepatitis, incluidos casos mortales, en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Se debe controlar la función hepática a intervalos repetidos mediante el seguimiento clínico y de laboratorio al menos durante 6 meses después de finalizar del tratamiento. Si es adecuado, puede estar justificado reanudarlo.
- Se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves en los pacientes con cirrosis descompensada

que en los que tienen una función hepática compensada. En estos casos se deben realizar determinaciones regulares de los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados a la hepatitis B, función hepática y renal y respuesta antiviral durante el tratamiento y, si éste se interrumpe, al menos durante 6 meses después de haber finalizado. Se deben vigilar con mayor frecuencia, según sea adecuado, a los pacientes que presenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento.

- Se han comunicado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces mortal, asociada habitualmente a hepatomegalia grave y esteatosis hepática graves con el uso de análogos de nucleósidos. Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si se produce una elevación rápida de las concentraciones de ALT, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Se recomienda precaución al prescribir estos fármacos a cualquier paciente (en particular mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de hepatopatía. Se vigilará estrechamente a estos pacientes. Para diferenciar entre las elevaciones de la ALT en respuesta al tratamiento y los incrementos potencialmente relacionados con acidosis láctica, los médicos se asegurarán de que las variaciones de la ALT se asocian a mejorías de otros marcadores de laboratorio de la hepatitis B crónica.
- Las mutaciones del gen de la polimerasa del VHB que codifica las sustituciones de resistencia a lamivudina pueden inducir la aparición posterior de sustituciones secundarias, incluidas las asociadas a resistencia a entecavir (rETV).
- Se debe vigilar estrechamente la respuesta virológica en la población resistente a lamivudina en general y se efectuar los análisis de resistencia necesarios.
- Un pequeño porcentaje de pacientes tratados previamente con lamivudina presentaban sustituciones de rETV en los residuos rtT184, rtS202 y rtM250 o éstas surgieron durante las 96 semanas de tratamiento con entecavir. Aún no se ha establecido completamente la importancia clínica a largo plazo de estas variantes.
- Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad de entecavir en receptores de trasplante hepático. Se evaluará cuidadosamente la función renal antes y durante el tratamiento con entecavir en receptores de trasplante hepático que reciban ciclosporina o tacrolimus.
- No se dispone de datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes infectados simultáneamente por los virus de la hepatitis C o D.
- Se debe informar a los pacientes de que no se ha demostrado que el tratamiento con entecavir reduzca el riesgo de transmisión del VHB y, por tanto, seguirán adoptándose las precauciones adecuadas.



- No existen datos suficientes sobre la utilización de entecavir en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha demostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. entecavir no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. No se dispone de datos sobre el efecto del fármaco en la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por tanto, se han de adoptar las intervenciones adecuadas para evitar la adquisición neonatal del VHB.
- Se desconoce si entecavir se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de entecavir en la leche. La lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento con entecavir.
- Se desaconseja el uso de entecavir en niños menores de 18 años por la falta de datos sobre el perfil de tolerabilidad y la eficacia.
- Los comprimidos de entecavir contienen 120,5 mg de lactosa por cada dosis diaria de 0,5 mg. Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este fármaco. Para estos individuos se dispone de entecavir solución oral exenta de lactosa.
- entecavir solución oral contiene maltitol, por lo que puede tener un ligero efecto laxante. Su valor calórico es de 2,3 kcal/g de maltitol. Los pacientes con problemas hereditarios

raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de entecavir no contienen maltitol y son aptos para los pacientes con intolerancia a la fructosa.

- Los acontecimientos adversos más frecuentes de cualquier intensidad con una relación al menos posible con entecavir en estudios clínicos fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). El perfil de seguridad de entecavir fue similar al de lamivudina en cuatro estudios clínicos doble ciego.
- No se han realizado estudios acerca de los efectos de entecavir sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No cabe esperar ningún efecto sobre dichas actividades en función del perfil farmacodinámico de entecavir aunque los mareos, fatiga y somnolencia son acontecimientos adversos frecuentes que sí pueden alterar la capacidad para realizar estas actividades.

Bibliografía

1. Ficha técnica Baraclude® (entecavir). Junio 2006.
2. Manns M.P., Raptopoulou-Gigi M., Sollano J., et al. *Entecavir is well tolerated for the treatment of nucleoside-naïve and lamivudine-refractory chronic hepatitis B viral infection: phase II/III safety results.* J Hepatol 2005; 42 (Supl 2): 185. Abstract 511.

8. Posología y administración de Baraclude® (entecavir)

8.1 Formulaciones y bioequivalencia

Entecavir está formulado para uso oral. Está comercializado en comprimidos de 0,5 mg y 1 mg, con cubierta pelicular y en solución oral, lista para su administración, de 0,05 mg/ml. El comprimido y la solución oral fueron bioequivalentes en sujetos sanos; por tanto, ambas formas pueden usarse indistintamente¹.

8.2 Farmacodinámica clínica

Para determinar la dosis de entecavir se considerará si el paciente no ha tomado previamente nucleósidos o si es resistente a lamivudina (es decir, con evidencia de viremia mientras sigue el tratamiento con lamivudina o presencia de mutaciones de resistencia a lamivudina [rLVD_r]). Para los adultos mayores de 18 años y no tratados previamente con nucleósidos, la dosis recomendada de entecavir es de 0,5 mg una vez al día. Para los adultos de edad igual o superior a 18 años resistentes a lamivudina, la dosis recomendada de entecavir es de 1 mg una vez al día¹.

Los adultos mayores de 18 años y no tratados previamente con nucleósidos deben recibir entecavir 0,5 mg una vez al día. Los adultos mayores de 18 años resistentes a lamivudina recibirán entecavir 1 mg una vez al día

8.3 Efecto de los alimentos

Los pacientes no tratados previamente con nucleósidos pueden tomar entecavir 0,5 mg con o sin alimentos. Los pacientes resistentes a lamivudina tomarán entecavir 1 mg con el estómago vacío (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)¹.

8.4 Insuficiencia renal

El aclaramiento de entecavir disminuye con la reducción del aclaramiento de la creatinina. Se recomienda ajustar la dosis en

Tabla 8.1: Dosis recomendada de entecavir en pacientes con insuficiencia renal¹.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de entecavir*	
	No tratados previamente con nucleósidos (0,5 mg una vez al día)	Resistentes 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, se dispone de entecavir solución oral

**Los días de hemodiálisis, administrar entecavir tras la hemodiálisis



Se ajustará la dosis de entecavir en función del aclaramiento de creatinina

pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC)¹ como se indica en la tabla 8.1.

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La dosis se ha de ajustar de acuerdo con la función renal del paciente¹.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática¹.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento con entecavir. Para determinarla se considerará lo siguiente¹:

- En pacientes AgHBe(+) se administrará el tratamiento al menos hasta la seroconversión de HBe (negativización del AgHBe y negativización del ADN del VHB por detección de anti-HBe en dos muestras séricas consecutivas separadas al menos entre 3 y 6 meses) o hasta la seroconversión del HBs o la pérdida de la eficacia.
- En pacientes AgHBe(-) se administrará el tratamiento al menos hasta la seroconversión del HBs o hasta la pérdida de la eficacia. Con el tratamiento prolongado durante más de 2 años se recomienda la reevaluación periódica para confirmar que la continuación del tratamiento sigue siendo adecuada para el paciente.

Bibliografía

1. Ficha técnica *Baraclude*® (entecavir). Junio 2006.

9. 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 o 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 a 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 au-

mentar 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 a 5 semanas. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de la ALT sérica no van por lo general acompañados por un aumento de las concentraciones de la bilirrubina sérica o por descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras una reagudización de la hepatitis y, por consiguiente, deben estar bajo estrecha supervisión durante el tratamiento.

También se ha comunicado 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 a 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 mala absorción 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
<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 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 a 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 a 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 TARCA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) que incluían lamivudina fue similar al perfil de seguridad de los pacientes con monoinfección 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 guanósina 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 desoxiguanósina TP, entecavir TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa vírica: (1) cebado de la polime-

rasa del VHB, (2) transcripción inversa de la hélice negativa del 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 mM. 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 LVDr (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 $EC_{50} > 10 \mu$ 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 LVDr que contienen sustituciones rtM204V y rtL180M dentro de la transcriptasa inversa, presentan la sensibilidad a entecavir disminuida 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 siguiente 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 LVDr 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 siguiente 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 necroinflamatoria basal 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 (≤ 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 (≤ 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 ($\approx 25\%$ de mujeres en los ensayos clínicos) o de la edad ($\approx 5\%$ 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 $\log_{10}$ copias/ml). Para los pacientes originalmente asignados a tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue 4,20 $\log_{10}$ 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 $\pm$ L180M). De los 12 pacientes con resistencia genotípica, dos experimentaron rebote virológico (incremento $\geq 1 \log_{10}$ 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%) 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 y 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 y 1 mg. La situación de equilibrio se alcanza entre 6 y 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 $C_{máx}$ de 44 - 46% y un descenso en el AUC de 18 - 20%. La disminución de la $C_{máx}$ 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 y 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 $\approx$ 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 _{máx} (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 a 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/hembra, 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

Dos 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 blister 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 *Blíster:* EU/1/06/343/003

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

1 mg *Blíster:* 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

BARACLUDE 0,5 mg comprimidos recubiertos con película, envase x 30 comprimidos:

CN 654637.6; PVL= €; PVP= €; PVPIVA= €

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

CN 654638.3; PVL= €; PVP= €; PVPIVA= €



El nombre y el logotipo de Bristol-Myers Squibb y el nombre y el logotipo de Baraclude® son marcas registradas de Bristol-Myers Squibb y sus filiales en todo el mundo. Se prohíbe estrictamente el uso no autorizado conforme a las leyes mercantiles aplicables. © Junio de 2006 Bristol-Myers Squibb. Reservados todos los derechos. <<Código exclusivo del proyecto>>