

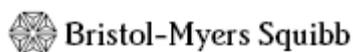


Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.

Baraclude

comprimidos revestidos

0,5 mg



Baraclude[®]
entecavir

APRESENTAÇÃO

BARACLUDGE (entecavir) é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 0,5 mg em frascos contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E ADOLESCENTE ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 0,5 mg de entecavir.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, povidona e estearato de magnésio. O revestimento do comprimido contém dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BARACLUDGE é indicado para o tratamento de infecção crônica pelo vírus da hepatite B¹ (VHB) em adultos com evidência de replicação viral ativa e também com evidências de elevações persistentes nas aminotransferases séricas ALT e AST ou doença histologicamente ativa.

¹CID B18.1 - Hepatite crônica viral B sem agente Delta

Os seguintes pontos devem ser considerados quando é iniciada a terapia com BARACLUDGE:

- Esta indicação se baseia nas respostas histológicas, virológicas, bioquímicas e sorológicas em pacientes adultos virgens de tratamento com nucleosídeos e pacientes adultos resistentes à lamivudina com infecção VHB crônica com HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo, com doença hepática compensada ou descompensada.
- Existem dados limitados de pacientes adultos com coinfeção HIV e VHB que tenham recebido

terapia prévia com lamivudina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Desfechos na semana 48

A segurança e a eficácia de BARACLUDE foram avaliadas em três estudos Fase III de controle ativo. Esses estudos incluíram 1.633 pacientes com 16 anos de idade, ou mais, com infecção crônica por hepatite B (HBsAg-positivo sérico durante pelo menos 6 meses) acompanhada por evidência de replicação viral (DNA do VHB sérico detectável, medido pela hibridização do bDNA ou por ensaio PCR). Os pacientes apresentaram níveis de ALT persistentemente elevados ao menos 1,3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e inflamação crônica na biópsia do fígado, compatível com um diagnóstico de hepatite viral crônica. A segurança e a eficácia de BARACLUDE também foram avaliadas em um estudo de 191 pacientes com doença hepática descompensada infectados com VHB e em um estudo de 68 pacientes coinfectados com VHB e HIV.

Pacientes Virgens de Nucleosídeo com Doença Hepática Compensada

HBeAg-positivo: O AI 463022 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de BARACLUDE 0,5 mg uma vez ao dia *versus* lamivudina 100 mg uma vez ao dia, por no mínimo 52 semanas, em 709 pacientes virgens de nucleosídeo (de 715 randomizados) com infecção crônica por hepatite B e HBeAg detectável. A idade média dos pacientes foi de 35 anos, 75% eram do sexo masculino; 57% eram asiáticos, 40% eram caucasianos e 13% haviam recebido anteriormente tratamento com interferon- α . No basal, os pacientes apresentaram uma média do Índice Necroinflamatório de Knodell de nível 7,8, de DNA de VHB sérico médio, avaliado através do ensaio Roche Amplicor[®] PCR, de 9,66 log₁₀ cópias/mL e nível de ALT sérico médio de 143 U/L. Amostras de biópsia do fígado foram avaliadas em 89% dos pacientes.

HBeAg-negativo (anti-HBe positivo/DNA do VHB positivo): O AI 463027 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de BARACLUDE 0,5 mg uma vez ao dia *versus* lamivudina 100 mg uma vez ao dia, por no mínimo 52 semanas em 638 pacientes virgens de nucleosídeo (de 648 randomizados), com infecção crônica por hepatite B HBeAg-negativo (HBeAb-positivo). A idade média dos pacientes foi de 44 anos e 76% eram do sexo masculino, 39% eram asiáticos e 58% eram caucasianos; 13% haviam recebido anteriormente tratamento com interferon- α . No basal, os pacientes apresentaram uma média do Índice Necroinflamatório de Knodell de nível 7,8 de DNA de VHB sérico médio, avaliado através do ensaio Roche Amplicor[®] PCR, de 7,58 log₁₀ cópias/mL e um nível médio de ALT sérica de 142 U/L. Amostras de biópsia do fígado foram avaliadas em 88% dos pacientes.

Nos Estudos AI 463022 e AI 463027, o BARACLUE foi superior à lamivudina no objetivo primário da eficácia de Melhora Histológica, definida como 2 pontos ou mais de redução no Índice Necroinflamatório de Knodell, sem piora no Índice de Fibrose de Knodell na semana 48 e no objetivo secundário de avaliações de eficácia de redução na carga viral e normalização ALT. A Melhora Histológica e a alteração no Índice de Fibrose de Ishak são mostradas na Tabela 1. Avaliações dos resultados bioquímicos, virológicos e sorológicos são mostradas na Tabela 2.

Tabela 1: Melhora Histológica e Alteração no Índice de Fibrose de Ishak na Semana 48, Pacientes Virgens de Nucleosídeo nos Estudos AI 463022 e AI 463027				
	Estudo AI 463022 (HBeAg-Positivo)		Estudo AI 463027 (HBeAg-Negativo)	
	BARACLUE 0,5 mg n= 314^a	lamivudina 100 mg n=314^a	BARACLUE 0,5 mg n= 296^a	lamivudina 100 mg n= 287^a
Melhora Histológica (Índices de Knodell)				
Melhora ^b	72%*	62%	70%*	61%
Nenhuma melhora	21%	24%	19%	26%
Índice de Fibrose de Ishak				
Melhora ^c	39%	35%	36%	38%
Nenhuma alteração	46%	40%	41%	34%
Piora ^c	8%	10%	12%	15%
Faltando biópsia da Semana 48	7%	14%	10%	13%

^a Pacientes com histologia basal avaliável (Índice Necroinflamatório de Knodell basal ≥ 2).

^b ≥ 2 pontos de diminuição no Índice Necroinflamatório de Knodell, desde os valores basais, sem piora do Índice de Fibrose de Knodell.

^c Para o Índice de Fibrose de Ishak, melhora = ≥ 1 ponto de diminuição desde o valor basal, e piora = ≥ 1 ponto de aumento desde o valor basal.

* $p < 0,05$.

Tabela 2: Medidas dos resultados Bioquímicos, Virológicos e Sorológicos na Semana 48, Pacientes Virgens de Nucleosídeo nos Estudos AI463022 e AI463027				
	Estudo AI 463022 (HBeAg-Positivo)		Estudo AI 463027 (HBeAg-Negativo)	
	BARACLUE 0,5 mg n= 354	lamivudina 100 mg n=355	BARACLUE 0,5 mg n= 325	lamivudina 100 mg n= 313
DNA do VHB ^a Proporção não	67%*	36%	90%*	72%

detectável (< 300 cópias/mL)				
Média de alteração a partir do basal (log ₁₀ cópias/mL)	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Normalização da ALT (≤1 X LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Soroconversão de HBeAg	21%	18%	NA	NA

^a Ensaio Roche Amplicor[®] PCR (LLOQ = 300 cópias/mL).

* p < 0,05.

A melhora histológica foi independente dos níveis basais de DNA de VHB ou ALT.

Pacientes resistentes à lamivudina com doença hepática compensada

O AI 463026 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de BARACLUDGE em 286 pacientes (de 293 randomizados) com infecção crônica por hepatite B resistente à lamivudina. Os pacientes que estavam recebendo lamivudina na admissão ao estudo trocaram pelo BARACLUDGE 1 mg uma vez ao dia (sem um período de *washout* ou de sobreposição), ou continuaram com a lamivudina 100 mg por no mínimo 52 semanas. A idade média dos pacientes foi de 39 anos e 76% eram do sexo masculino; 37% eram asiáticos e 62% eram caucasianos e 52% haviam recebido anteriormente tratamento com interferon- α . A média de duração da terapia anterior com lamivudina foi 2,7 anos e 85% apresentavam mutações de resistência à lamivudina no basal em um exame investigacional. No basal, os pacientes apresentaram uma média de Índice Necroinflamatório de Knodell de nível 6,5, de DNA de VHB sérico médio, medido pelo ensaio Roche Amplicor[®] PCR, de 9,36 log₁₀ cópias/mL e um nível sérico de ALT de 128 U/l. Amostras de biópsia do fígado foram coletadas em 87% dos pacientes.

BARACLUDGE foi superior à lamivudina nas avaliações primárias de Melhora Histológica (utilizando o Índice de Knodell na Semana 48). Esses resultados e a alteração no índice de Fibrose de Ishak estão apresentados na Tabela 3. A Tabela 4 apresenta os resultados bioquímicos, virológicos e sorológicos.

Tabela 3: Melhora Histológica e Alteração no Índice de Fibrose de Ishak na Semana 48, Pacientes resistentes à lamivudina no estudo AI 463026		
	BARACLUDGE 1 mg n = 124^a	lamivudina 100 mg n = 116^a
Melhora Histológica (Índices de Knodell)		
Melhora ^b	55%*	28%

Tabela 3: Melhora Histológica e Alteração no Índice de Fibrose de Ishak na Semana 48, Pacientes resistentes à lamivudina no estudo AI 463026

	BARACLUDGE 1 mg n = 124^a	lamivudina 100 mg n = 116^a
Sem melhora	34%	57%
Índice de Fibrose de Ishak		
Melhora ^c	34%*	16%
Sem alteração	44%	42%
Piora ^c	11%	26%
Faltou a biópsia da Semana 48	11%	16%

^a Pacientes com histologia basal avaliável (Índice Necroinflamatório de Knodell basal ≥ 2).

^b ≥ 2 pontos de diminuição no Índice Necroinflamatório de Knodell, desde os valores basais, sem piora do Índice de Fibrose de Knodell.

^c Para o índice de fibrose de Ishak, melhora é igual a ≥ 1 ponto de diminuição do basal e piora é igual a ≥ 1 ponto de aumento do basal.

* $p < 0,01$.

Tabela 4: Resultados Finais Bioquímicos, Viroológicos e Solorógicos na Semana 48, Pacientes Resistentes à lamivudina no Estudo AI463026

	BARACLUDGE 1 mg n = 141	lamivudina 100 mg n = 145
DNA do VHB ^a Porção não detectável (< 300 cópias/mL)	19%*	1%
Alteração média dos valores basais (\log_{10} cópias/mL)	-5,11*	-0,48
Normalização da ALT (≤ 1 X LSN)	61%*	15%
Soroconversão de HBeAg	8%	3%

^a Ensaio Roche Amplicor[®] PCR.

* $p < 0,0001$.

A melhora histológica foi independente dos níveis basais de DNA de VHB ou ALT.

Desfechos além da semana 48

A duração ideal de terapia com BARACLUDE é desconhecida. De acordo com os critérios dos protocolos dos estudos de fase III, os pacientes descontinuaram o tratamento com BARACLUDE ou lamivudina após 52 semanas de acordo com a definição de resposta baseada na supressão virológica do VHB (<0,7 MEq/mL por ensaio de bDNA) e perda de HBeAg (em pacientes HBeAg positivos) ou diminuição de ALT <1,25 X LSN (em pacientes HBeAg negativos) na semana 48. Pacientes que atingiram supressão virológica, mas não resposta sorológica (HBeAg positivos) ou não atingiram ALT <1,25 X LSN (HBeAg negativos) continuaram recebendo dose cega por 96 semanas ou até a resposta ser atingida. Estes guias de gerenciamento específicos para pacientes de protocolo não são destinados como guias de práticas clínicas.

Pacientes virgens de tratamento com nucleosídeo: Entre pacientes HBeAg-positivo, virgens de tratamento (Estudo AI463022), 243 (69%) dos pacientes tratados com BARACLUDE e 164 (46%) tratados com lamivudina, continuaram em tratamento cego por até 96 semanas. Entre os pacientes que continuaram em tratamento cego no segundo ano, 180 (74%) e 60 (37%) dos pacientes tratados com BARACLUDE e lamivudina, respectivamente, atingiram DNA de VHB <300 cópias/mL por PCR no final do tratamento (até 96 semanas). 193 (79%) dos pacientes tratados com BARACLUDE atingiram ALT \leq 1 X LSN, comparado a 112 (68%) dos pacientes tratados com lamivudina, e soroconversão de HBeAg ocorreu em 26 (11%) e em 20 (12%) dos pacientes tratados com BARACLUDE e lamivudina, respectivamente.

Entre pacientes HBeAg-positivo, virgens de tratamento, 74 (21%) dos que receberam terapia com BARACLUDE e 67 (19%) dos pacientes tratados com lamivudina, definiram resposta na 48ª semana, descontinuaram o uso do medicamento e foram acompanhados sem tratamento por 24 semanas. Entre os responsivos ao BARACLUDE, 26 (35%) dos pacientes tiveram DNA de VHB < 300 cópias/mL, 55 (74%) tiveram ALT \leq 1 X LSN e, 56 (76%) sustentaram soroconversão de HBeAg até o fim do acompanhamento. Entre os responsivos à lamivudina, 20 (30%) dos pacientes apresentaram DNA de VHB < 300 cópias/mL, 41 (61%) apresentaram ALT \leq 1 X LSN, e 47 (70%) dos pacientes sustentaram soroconversão de HBeAg até o fim do acompanhamento.

Entre pacientes HBeAg-negativo (Estudo AI463027), virgens de tratamento, 26 (8%) e 28 (9%) dos pacientes tratados com BARACLUDE ou lamivudina, respectivamente, continuaram em tratamento cego por até 96 semanas. Neste pequeno tratamento contínuo de coorte no ano dois, 22 pacientes tratados com BARACLUDE e 16 com lamivudina, apresentaram DNA de VHB < 300 cópias/mL por PCR, e 7 e 6 pacientes, respectivamente, apresentaram ALT \leq 1 X LSN no fim do tratamento (até 96 semanas).

Entre pacientes HBeAg-negativo, virgens de tratamento, 275 (85%) dos tratados com BARACLUDE e 245 (78%) dos tratados com lamivudina definiram resposta na 48ª semana, descontinuaram o tratamento e foram acompanhados sem tratamento por 24 semanas. Neste coorte, poucos pacientes em cada braço do tratamento tinham DNA de VHB < 300 cópias/mL por PCR no final do acompanhamento. No fim do acompanhamento, 126 (46%) dos pacientes tratados com BARACLUDE e 84 (34%) daqueles tratados com lamivudina apresentaram ALT \leq 1 X LSN.

Pacientes resistentes à lamivudina: Entre os pacientes resistentes à lamivudina (Estudo AI463026), 77 (55%) dos tratados com BARACLUDE e 3 (2%) tratados com lamivudina continuaram em tratamento cego por até 96 semanas. Neste coorte de pacientes tratados com BARACLUDE, 31 (40%) atingiram DNA de VHB < 300 cópias/mL, 62 (81%) dos pacientes tiveram ALT \leq 1 X LSN, e 8 (10%) demonstraram soroconversão de HBeAg no fim do tratamento.

Populações Especiais

- Pacientes com doença hepática descompensada

Em um estudo randomizado aberto, 191 pacientes com infecção crônica por VHB com HBeAg-positivo ou negativo, com evidência de descompensação hepática, definida como uma pontuação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) de 7 ou maior, receberam BARACLUDE 1 mg uma vez ao dia ou adefovir dipivoxila 10 mg uma vez ao dia. Os pacientes eram ou virgens de tratamento para VHB ou previamente tratados (excluindo pré-tratamento com BARACLUDE, adefovir dipivoxila ou fumarato de tenofovir desoproxila). BARACLUDE foi superior ao adefovir dipivoxila no desfecho de eficácia primário de alteração média do valor basal no DNA de VHB sérico por PCR, na semana 24. Resultados para os desfechos selecionados do estudo, na semana 24 e 48, são apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Resultados selecionados nas semanas 24 e 48, pacientes com doença hepática descompensada

	Semana 24		Semana 48	
	ETV 1 mg N=100	ADV 10 mg N=91	ETV 1 mg N=100	ADV 10 mg N=91
DNA de VHB ^a				
Proporção não detectável (<300 cópias/mL)	49%*	16%	57%*	20%
Alteração média do valor basal (log ₁₀ copies/mL)	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Melhoria ou estabilidade da pontuação de CTP ^b	66%	71%	61%	67%
Pontuação para Doença terminal de fígado (sigla em inglês MELD)				
Alteração média do valor basal ^c	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Perda de HBsAg	1%	0	5%	0
Normalização de: ^d				
ALT (≤1 X LSN)	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumina (≥1 X LIN)	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Billirubina (≤1 X LSN)	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Tempo de pró-trombina (≤1 X LSN)	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)
^a Ensaio Roche COBAS Amplicor [®] PCR (LLOQ = 300 cópias). ^b Definido como um decréscimo ou nenhuma alteração no basal na pontuação de CTP. ^c A média do valor inicial da pontuação de MELD foi 17,1 para ETV e 15,3 para ADV. ^d Denominador: pacientes com valores anormais no início. * p<0,05. ETV = entecavir, ADV = adefovir dipivoxila, LSN = Limite Superior da Normalidade, LIN = Limite Inferior da Normalidade.				

O tempo para início de carcinoma hepatocelular ou morte (qualquer um que ocorra primeiro) foi comparável nos dois grupos de tratamento.

- Pacientes coinfectados com HIV e VHB

O AI 463038 foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo de BARACLUDE *versus* placebo, em 68 pacientes coinfectados com HIV e VHB, que apresentaram recorrência de viremia de VHB enquanto recebiam um regime HAART (*highly active antiretroviral therapy*) [terapia antirretroviral altamente ativa] contendo lamivudina. Os pacientes continuaram com seu regime HAART contendo lamivudina (300 mg/dia) e foram designados para acrescentar 1 mg de BARACLUDE uma vez ao dia (51 pacientes) ou placebo (17 pacientes), durante 24 semanas, seguidas por uma fase aberta, por um período adicional de 24 semanas, em que todos os pacientes receberam BARACLUDE. No basal, os pacientes apresentaram um nível sérico médio de DNA do VHB, por PCR, de 9,13 log₁₀ cópias/mL. 99% dos pacientes eram HBeAg-positivos no basal, com um nível basal médio de ALT de 71,5 U/l. Os níveis médios de RNA de HIV permaneceram estáveis em aproximadamente 2 log₁₀ cópias/mL até a semana 24 da terapia cega. Os resultados bioquímicos e virológicos na semana 24 são apresentados na Tabela 6. Não há dados em pacientes coinfectados com HIV e VHB, que não receberam terapia prévia com lamivudina. BARACLUDE não foi avaliado em pacientes coinfectados com HIV e VHB que não estivessem recebendo simultaneamente tratamento efetivo para HIV.

Tabela 6: Resultados Bioquímicos e Virológicos na Semana 24, Estudo AI463038		
	BARACLUDE 1 mg^a n = 51	Placebo^a n = 17
DNA de VHB ^b		
Proporção não detectável (<300 cópias/mL)	6%	0
Alteração média desde valores basais (log ₁₀ cópias/mL)	- 3,65*	+ 0,11
Normalização da ALT ($\leq 1 \times$ X LSN)	34% ^c	8% ^c

^a Todos os pacientes também receberam um regime HAART contendo lamivudina.

^b Ensaio Roche Amplicor[®] PCR (LLOQ = 300 cópias).

^c Porcentagem de pacientes com ALT anormal (> 1 X LSN) no basal que atingiram normalização ALT (n= 35 para BARACLUDE e n= 12 para placebo).

* p < 0,0001.

Para pacientes originalmente determinados para BARACLUDE, no fim da fase aberta (semana 48), 8% dos pacientes tinham DNA de VHB < 300 cópias/mL por PCR, a principal alteração do basal de DNA de VHB por PCR foi de - 4,20 log₁₀ cópias/mL, e 37% dos pacientes com ALT anormal no basal tiveram normalização ALT (< 1 X LSN).

- Pacientes que receberam transplante de fígado

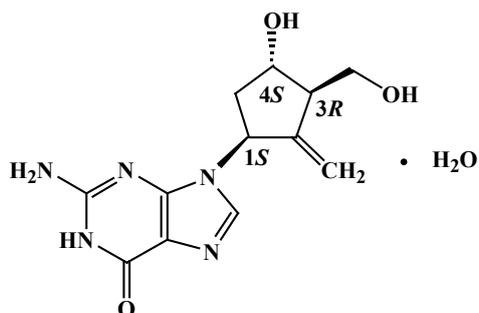
A segurança e eficácia de BARACLUDE 1 mg uma vez ao dia foram avaliadas em um estudo aberto, braço único, com 65 pacientes que haviam recebido transplante de fígado devido a complicações decorrentes de infecção crônica por VHB e com DNA de VHB < 172 UI/mL (aproximadamente 1000 cópias/ml) no momento do transplante. A população do estudo era composta por 82% do sexo masculino, 39% caucasianos e 37% asiáticos, com idade média de 49 anos; 89% eram HBeAg-negativos no momento do transplante. Dos 61 pacientes avaliados quanto a eficácia (recebendo BARACLUDE por pelo menos 1 mês), 60 receberam também imunoglobulina anti-hepatite B, como parte do regime de profilaxia pós-transplante. Na semana 72 pós-transplante, nenhum dos pacientes avaliados apresentou recorrência de VHB [definida como DNA de VHB \geq 50 UI/mL (cerca de 300 cópias/ml)] pela análise da última observação realizada (LOCF). A frequência e a natureza dos eventos adversos encontrados neste estudo foram consistentes com aqueles esperados para pacientes fígado transplantados e também com o perfil de segurança já conhecido para BARACLUDE.

- Grupos raciais/étnicos

A segurança e eficácia de BARACLUDE 0,5 mg uma vez por dia foram avaliadas em um estudo aberto, braço único, em pacientes com infecção crônica por VHB, HBeAg-positivo ou negativo, virgem de nucleosídeos, negros/afroamericanos (n = 40) e hispânicos (n = 6). Neste estudo, 76% dos pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 42 anos; 57% HBeAg-positivo, com valor basal médio de DNA de VHB de 7,0 log₁₀ UI/mL e valor basal médio de ALT de 162 U/L. Na semana 48, 32 de 46 pacientes (70%) tiveram DNA de VHB <50 UI/mL (cerca de 300 cópias/ml), 31 dos 46 pacientes (67%) apresentaram normalização da ALT (\leq 1 vez LSN) e 12 de 26 (46%) de HBeAg-positivos tiveram soroconversão do HBe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BARACLUDE é um análogo de nucleosídeo guanosino, com atividade seletiva contra o vírus da hepatite B (VHB). O nome químico do entecavir é 2-amino-1,9-diidro-9-[(1S,3R,4S)-4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2-metileno-ciclopentil]-6H-purina-6-ona, monoidratado. Sua fórmula molecular é C₁₂H₁₅N₅O₃•H₂O, que corresponde a um peso molecular de 295,3. O entecavir apresenta a seguinte fórmula estrutural:



Farmacodinâmica

Mecanismo de Ação

O entecavir é um análogo de nucleosídeo guanosino, com uma atividade contra a polimerase do VHB. Ele é eficientemente fosforilado na forma ativa de trifosfato (TP), que tem uma meia-vida intracelular de 15 horas. Através da competição com o substrato natural deoxiguanosina TP, entecavir-TP inibe funcionalmente todas as três atividades da polimerase viral (transcriptase reversa, rt): (1) atividade principal da polimerase VHB, (2) transcrição reversa da fita negativa do mensageiro pregenômico do RNA, e (3) síntese da fita positiva de DNA do VHB. Entecavir-TP é um inibidor fraco das polimerases de DNA celular α , β , e δ e da polimerase de DNA mitocondrial γ com valores de K_i variando de 18 a $>160\mu\text{M}$.

Atividade antiviral

A concentração de entecavir que inibiu 50% da síntese do DNA viral (EC_{50}) foi de 0,004 μM em células humanas HepG2 transfectadas com o tipo selvagem de VHB. O valor médio de EC_{50} para entecavir contra VHB resistentes à lamivudina (rtL180M, rtM204V) foi de 0,026 μM (entre 0,010-0,059 μM).

A coadministração de inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo (ITRNs) de HIV com o BARACLUDE não tem a probabilidade de reduzir a eficácia antiviral do BARACLUDE contra o VHB, ou de nenhum desses agentes contra o HIV. Em ensaios de combinação do VHB *in vitro*, a atividade antiviral do entecavir, não foi afetada pela presença de abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir ou zidovudina. Em ensaios antivirais do HIV, o entecavir não apresentou efeito sobre a atividade anti-HIV *in vitro* destes seis ITRNs ou emtricitabina em concentrações > 100 vezes a C_{max} de entecavir com 1mg de dose.

Atividade antiviral contra o HIV

Uma análise abrangente da atividade inibitória do entecavir em isolados laboratoriais e clínicos do HIV tipo 1 (HIV-1), utilizando-se uma variedade de células e condições de ensaio, resultou em valores de EC_{50} que variaram de 0,026 a $> 10 \mu\text{M}$. Os valores mais baixos de EC_{50} foram observados quando houve diminuição da carga viral utilizada no ensaio. Em cultura de células, o entecavir selecionou para uma substituição M184I na transcriptase reversa do HIV, em concentrações micromolares, confirmando sua pressão inibitória em concentrações elevadas. Variantes do HIV, com substituição M184V, apresentaram perda de sensibilidade ao entecavir.

Resistência ao fármaco

- *In vitro*

Em ensaios baseados em células, reduções de 8 a 30 vezes na sensibilidade fenotípica do entecavir foram observadas para as cepas resistentes à lamivudina. Para reduções adicionais (>70 vezes) na sensibilidade fenotípica do entecavir, foi necessária a presença de substituições aminoácidas no rtM204I/V com ou sem alteração em rtL180M, e substituições adicionais nos resíduos rtT184, rtS202, ou rtM250 ou a combinação destas substituições com ou sem uma substituição rtI169 na transcriptase reversa do VHB.

- Estudos Clínicos

Pacientes virgens de tratamento com nucleosídeo: Avaliações genotípicas foram realizadas em amostras (>300 cópias/mL de soro com DNA de VHB) de 562 pacientes tratados com BARACLUDE por até 96 semanas em estudos com pacientes virgens de tratamento com nucleosídeo (AI463022, AI463027, e estudo de extensão AI463901). Na semana 96, a evidência de substituição de aminoácido na rtS202G, com substituições na rtM204V e rtL180M, foi detectada em VHB de 2 pacientes (2/562 = <1%), e um deles apresentou rebote virológico (≥ 1 log de aumento sobre nadir). Além disso, substituições de aminoácido na rtM204I/V e rtL180M, rtL80I, ou rtV173L, que levaram à diminuição da sensibilidade fenotípica ao entecavir na ausência de mudanças na rtT184, rtS202, ou rtM250, foram detectados no VHB de 3 pacientes (3 / 562 = <1%) que apresentaram rebote virológico. Para pacientes que continuaram o tratamento após 48 semanas, 75% (202/269) tiveram DNA de VHB <300 cópias / mL no final do tratamento (até 96 semanas).

Pacientes virgens de tratamento HBeAg-positivo (n=243) e HBeAg-negativo (n=39), que falharam para atingir a resposta completa definida do estudo em 96 semanas, continuaram o tratamento com entecavir em um estudo de extensão. A resposta completa para HBeAg-positivo foi <0,7 MEq/mL (aproximadamente 7×10^5 cópias/mL) de DNA de VHB sérico e perda de HBeAg e, para HBeAg-negativo foi <0,7 MEq/mL de DNA de VHB e normalização ALT. Pacientes receberam 1 mg de entecavir uma vez ao dia por um período adicional de até 144 semanas. Desses 282 pacientes, 141 pacientes HBeAg-positivo e 8 pacientes HBeAg-negativo entraram no estudo de extensão de acompanhamento de longa duração e foram avaliados para resistência ao entecavir. Entre os 149 pacientes que entraram no estudo extensão, 88% (131/149), 92% (137/149) e 92% (137/149) atingiram DNA de VHB sérico <300 cópias/mL nas semanas 144, 192 e 240 (incluindo final do tratamento), respectivamente. Nenhuma nova substituição associada à resistência ao entecavir foi identificada na comparação dos genótipos dos isolados avaliados com seus respectivos isolados basais. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento das substituições relacionadas à resistência ao entecavir em rtT184, rtS202, ou rtM250 (na presença das substituições em rtM204V e rtL180M) nas semanas 48, 96, 144, 192 e 240 foi 0,2%; 0,5%; 1,2%, 1,2% e 1,2%, respectivamente.

Pacientes resistentes à lamivudina: Avaliações genotípicas foram realizadas em amostras disponíveis de 190 pacientes tratados com BARACLUDE por até 96 semanas em estudos de VHB resistente à lamivudina (AI463026, AI463014, AI463015, e estudo de extensão AI463901). Na semana 96, substituições de aminoácidos associadas à resistência em rtS202, rtT184, -ou rtM250, com ou sem alterações em rtI169, na presença de substituições aminoácidas em rtM204I/V com ou sem rtL180M, rtL80V ou rtV173L/M surgiram no VHB de 22 pacientes (22/190 = 12%), sendo que 16 apresentaram rebote virológico (≥ 1 log₁₀ de aumento sobre nadir) e 4 nunca tiveram supressão viral <300 cópias/mL. O VHB de 4 desses pacientes possuía substituições de resistência ao entecavir no basal e adquiriu alterações no tratamento com entecavir. Além dos 22 pacientes, 3 outros apresentaram rebote virológico com o surgimento de rtM204I/V e rtL180M, rtL80V, ou rtV173L/M. Para isolados de pacientes que apresentaram rebote virológico com o aparecimento de substituições de resistência (n=19), a média de alteração nos valores de EC₅₀ do entecavir quando

comparado à referência, foi 19 vezes no basal e 106 vezes no período de rebote virológico. Para pacientes que continuaram o tratamento além das 48 semanas, 40% (31/77) tinha DNA de VHB <300 cópias/mL no final do tratamento (até 96 semanas).

Pacientes resistentes à lamivudina (n=157), que falharam para atingir resposta completa definida do estudo na semana 96, continuaram o tratamento com entecavir. Os pacientes receberam 1 mg de entecavir uma vez ao dia por um período adicional de até 144 semanas. Desses pacientes, 80 entraram no estudo de acompanhamento de longa duração e foram avaliados para a resistência ao entecavir. Nas semanas 144, 192 e 240 (incluindo o final do tratamento), 34% (27/80), 35% (28/80), e 36% (29/80), respectivamente, atingiram DNA de VHB < 300 cópias/mL. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de substituições rtT184, rtS202, ou rtM250 associadas à resistência ao entecavir (na presença de substituições rtM204I/V com ou sem rtL180M) nas semanas 48, 96, 144, 192 e 240 foi 6,2%, 15%, 36,3%, 46,6% e 51,5%, respectivamente. O VHB de 6 pacientes desenvolveu substituições de aminoácidos na rtA181C/G/S/T enquanto eram tratados com entecavir, e desses, 4 desenvolveram substituições de resistência ao entecavir nas rtT184, rtS202, ou rtM250 e um tinha uma substituição na rtT184S no basal. Dos 7 pacientes cujo VHB tinha uma substituição na rtA181 no basal, 2 pacientes também tinham substituições na rtT184, rtS202, ou rtM250 no basal e outros 2 pacientes desenvolveram-nas enquanto estavam sob tratamento com entecavir.

Resistência Cruzada: Resistência cruzada foi observada entre análogos de nucleosídeos de VHB. Em ensaios baseados em células, entecavir apresentou inibição de 8 a 30 vezes menor na síntese do DNA de VHB para o VHB contendo substituições de resistência à lamivudina e telbivudina rtM204I/V com ou sem rtL180M em relação ao vírus selvagem de VHB. Substituições rtM204I/V com ou sem rtL180M, rtL80I/V, ou rtV173L, que estão associadas com resistência à lamivudina e telbivudina, também decrescem a sensibilidade fenotípica ao entecavir. A eficácia de entecavir contra VHB com substituições associadas à resistência ao adefovir não foram estabelecidas nos estudos clínicos. Isolados de VHB de pacientes resistentes à lamivudina com falha na terapia com entecavir, foram susceptíveis ao adefovir em cultura celular, mas permaneceram resistentes à lamivudina. Genomas recombinantes de VHB codificando substituições associadas à resistência ao adefovir em rtN236T ou rtA181V, apresentaram 0,3 e 1,1 vezes de alteração na susceptibilidade ao entecavir em cultura celular, respectivamente.

- Farmacocinética

As farmacocinéticas de dose única e múltipla de entecavir foram avaliadas em voluntários saudáveis e pacientes com infecção crônica de hepatite B.

- Absorção

Em voluntários saudáveis, entecavir foi rapidamente absorvido com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 0,5 e 1,5 horas após administração oral. Houve um aumento proporcional a dose nos valores de pico de concentração plasmática (C_{máx}) e área sob a curva (ASC) no estado de equilíbrio de acordo com doses múltiplas diárias entre 0,1 e 1mg. O estado de equilíbrio foi atingido após 6-10 dias da administração de uma

dose única diária com acúmulo aproximado de 2 vezes a concentração. $C_{máx}$ e concentração plasmática no estado de equilíbrio foram de 4,2 e 0,3 ng/mL, respectivamente, para a dose de 0,5 mg, e 8,2 e 0,5 ng/mL, respectivamente, para dose de 1 mg.

Efeitos da alimentação na absorção oral: A administração oral de entecavir 0,5 mg com refeição padrão gordurosa (945 kcal, 54,6 g de gordura) ou refeição leve (379 kcal, 8,2 g de gordura) resultou em atraso na absorção (1-1,5 hora alimentado vs. 0,75 hora em jejum), diminuição no $C_{máx}$ de 44-46%, e diminuição no ASC de 18-20%.

- Distribuição

Baseando-se no perfil farmacocinético de entecavir após administração oral, o volume aparente de distribuição estimado para entecavir, está em excesso no total de água presente no corpo, sugerindo que entecavir é distribuído extensivamente nos tecidos.

A ligação de entecavir às proteínas plasmáticas humanas *in vitro*, foi aproximadamente 13%.

- Metabolismo e eliminação

Após a administração de ^{14}C -entecavir em humanos e ratos, nenhum metabólito oxidativo ou acetilado foi observado. Quantidade mínima de metabólitos de fase II (conjugados de glucuronida e sulfato) foi observada.

Entecavir não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático CYP450. (vide 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Interações medicamentosas)

Após atingir níveis de pico, as concentrações plasmáticas de entecavir diminuíram de maneira biexponencial com meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 128-149 horas. O índice de acúmulo observado de fármaco é aproximadamente 2 vezes maior com dose única diária, sugerindo um tempo de meia-vida efetivo do acúmulo de aproximadamente 24 horas.

Entecavir é predominantemente eliminado pelos rins com recuperação urinária do fármaco inalterado no estado de equilíbrio variando de 62%-73% da dose administrada. A depuração renal é independente da dose e varia entre 360 e 471 mL/min sugerindo que entecavir passa tanto por filtração glomerular quanto por secreção da rede tubular. (vide 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)**

- Populações Especiais

Pacientes com Insuficiência Renal

A farmacocinética do entecavir após uma dose única de 1 mg foi estudada em pacientes (sem infecção crônica por hepatite B) com graus selecionados de insuficiência renal, incluindo pacientes cuja insuficiência renal era controlada por hemodiálise ou por diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Os resultados são apresentados na Tabela 7:

Tabela 7: Parâmetros Farmacocinéticos em Indivíduos com Graus Selecionados de Função Renal

	Grupo de Função Renal					
	Depuração da Creatinina Basal (ml/min)				Grave Controlada com Hemodiálise ^a (n=6)	Grave Controlada com DPAC (n=4)
	Sem insuficiência >80 (n = 6)	Leve >50 a ≤80 (n = 6)	Moderada 30 a 50 (n = 6)	Grave <30 (n = 6)		
C _{max} (ng/mL) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
ASC _(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) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (mL/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

^a Administrado imediatamente após hemodiálise.

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

Após uma dose única de 1 mg de entecavir administrado 2 horas antes da sessão de hemodiálise, foi removida aproximadamente 13% da dose de entecavir durante 4 horas de hemodiálise. DPAC removeu aproximadamente 0,3% da dose, durante 7 dias.

Pacientes com Insuficiência Hepática

A farmacocinética do entecavir após uma dose única de 1 mg foi estudada em pacientes (sem infecção crônica por hepatite B) com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh classe B ou C). A farmacocinética do entecavir foi semelhante entre os pacientes com insuficiência hepática e indivíduos saudáveis de controle; portanto, nenhum ajuste na dosagem de BARACLUDGE é recomendado para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes que Receberam Transplante de Fígado

Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança de BARACLUDGE em pacientes que receberam transplante de fígado. Em um pequeno estudo piloto de uso de entecavir em receptores de transplante de fígado, infectados por VHB, com uma dose estável de ciclosporina A (n=5) ou de tacrolimo (n = 4), a exposição ao entecavir foi de aproximadamente 2 vezes a exposição em indivíduos saudáveis, com função renal normal. A função renal alterada contribuiu para o aumento da exposição ao entecavir nesses pacientes. O potencial de interações farmacocinéticas entre entecavir e ciclosporina A ou tacrolimo não foi formalmente avaliado.

Pacientes Geriátricos

O efeito da idade na farmacocinética do entecavir foi avaliado através da administração de uma dose única oral de 1mg em voluntários jovens e idosos saudáveis. A ASC de entecavir foi de 29,3% maior em voluntários idosos em relação aos jovens. A disparidade na exposição entre voluntários jovens e idosos foi provavelmente atribuída a diferenças na função renal. O ajuste de dose de BARACLUDE deve ser baseado na função renal do paciente e não na idade.

Sexo/Raça

Sexo ou raça não interfere no perfil farmacocinético de entecavir.

- Interações medicamentosas

O metabolismo de entecavir foi avaliado em estudos *in vitro* e *in vivo*. Entecavir não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). Em concentrações de até aproximadamente 10.000 vezes maiores que aquelas obtidas em humanos, entecavir não inibiu nenhuma das principais enzimas do CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 e 2E1. Em concentrações de até aproximadamente 340 vezes maiores que aquelas observadas em humanos, entecavir não induziu as enzimas humanas do CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 e 2B6.

É improvável que a farmacocinética do entecavir seja afetada pela coadministração de agentes que também sejam metabolizados pelo sistema CYP450, induzem ou inibem o sistema CYP450. Da mesma maneira, é improvável que a farmacocinética de conhecidos substratos de CYP seja afetada pela coadministração de entecavir.

O estado de equilíbrio farmacocinético de entecavir e medicamentos coadministrados não foi alterado em estudos de interação de entecavir com lamivudina, adefovir dipivoxila e fumarato de tenofovir desoproxila (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

BARACLUDE é contraindicado em pacientes que previamente demonstraram hipersensibilidade ao entecavir ou a qualquer outro componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Atenção: o tratamento com BARACLUDE não diminui o risco de transmissão do VHB para outras pessoas através da relação sexual, compartilhamento de agulhas ou exposição ao sangue. Converse com seu paciente sobre a prática de relações sexuais seguras. Oriente-o a nunca compartilhar agulhas ou itens pessoais que possam estar contaminados com sangue ou fluidos corpóreos, como escovas de dente ou lâminas de barbear.

Exacerbação aguda grave da hepatite B

Exacerbação aguda de hepatite B foi relatada em pacientes que descontinuaram terapia para hepatite B, incluindo a terapia com BARACLUDE. A maioria das exacerbações pós-tratamento parecem ser autolimitadas. No entanto, exacerbações graves, incluindo casos fatais, podem ocorrer. A relação causal desses eventos com a descontinuação da terapia é desconhecida. A função hepática deve ser monitorada com acompanhamento clínico e laboratorial, por alguns meses, em pacientes que descontinuaram a terapia para hepatite B. Se apropriada, a reintrodução da terapia para hepatite B deve ser garantida. (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS: Exacerbações da hepatite após Descontinuação do Tratamento**).

Pacientes Coinfectados com HIV e VHB

BARACLUDE não foi avaliado em pacientes coinfectados com HIV e VHB que não estejam recebendo simultaneamente tratamento efetivo para HIV. Estudos clínicos limitados sugerem que existe um potencial para o desenvolvimento da resistência aos inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeo (ITRNs) de HIV se BARACLUDE for usado no tratamento de hepatite B crônica em pacientes com HIV que não estão sendo tratados. Portanto, a terapia com BARACLUDE não é recomendada em pacientes coinfectados que não estão recebendo terapia ativa antirretroviral (HAART). Antes de iniciar a terapia com BARACLUDE, os pacientes devem realizar um teste para HIV. BARACLUDE não foi estudado para tratamento de pacientes com HIV e não é recomendado para este uso.

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos isolados ou em combinação com antirretrovirais.

A maioria dos casos tem ocorrido em mulheres. Obesidade e prolongamento da exposição aos nucleosídeos podem ser fatores de risco. Deve-se ter cautela na administração de análogos de nucleosídeos em qualquer paciente com fator de risco conhecido para doença de fígado, entretanto, alguns casos tem sido reportados em pacientes sem histórico desses fatores de risco. O tratamento com BARACLUDE deverá ser suspenso em qualquer paciente que apresentar sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (a qual pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações de transaminases acentuadas).

Carcinogênese, Mutagênese, e Infertilidade

Estudos de carcinogenicidade oral a longo prazo em camundongos e ratos foram conduzidos com exposições de até 42 vezes (camundongos) e 35 vezes (ratos) daquelas observadas em humanos, com maior dose recomendada de 1 mg/dia. Em estudos com camundongos e ratos, entecavir foi positivo para achados carcinogênicos.

Em camundongos, adenomas de pulmão aumentaram em machos e fêmeas com exposição de 3 a 40 vezes daquelas em humanos. Carcinomas de pulmão aumentaram em camundongos machos e fêmeas com exposição de 40 vezes daquelas em humanos. Adenomas e carcinomas combinados aumentaram em

camundongos machos com exposição 3 vezes e em camundongos fêmeas com exposição 40 vezes daquelas em humanos. O desenvolvimento de tumor foi precedido por proliferação de pneumócitos nos pulmões, o que não foi observado em ratos, cães ou macacos aos quais foi administrado o entecavir, dando suporte à conclusão de que os tumores nos pulmões de camundongos são um evento específico da espécie. Carcinomas hepatocelulares aumentaram em machos e adenomas combinado com carcinoma hepático também aumentaram com exposição 42 vezes daquelas em humanos. Tumores vasculares em camundongos fêmeas (hemangiomas de ovários e útero e hemangiosarcomas de baço) aumentaram com exposição de 40 vezes daquelas em humanos. Em ratos, adenomas hepatocelulares aumentaram em fêmeas com exposição de 24 vezes daquelas em humanos; carcinomas combinados com adenomas também aumentaram em fêmeas com exposição de 24 vezes daquelas em humanos. Gliomas cerebrais foram induzidos em machos e fêmeas com exposição de 35 a 24 vezes daquelas em humanos. Fibromas de pele foram induzidos em fêmeas com exposição de 4 vezes daquelas em humanos.

Não se sabe se os resultados dos estudos de carcinogenicidade em roedores são preditivos para humanos.

O entecavir foi clastogênico para culturas de linfócito humano. Entecavir não foi mutagênico no ensaio de mutagenicidade microbiana Ames, usando culturas de *S. typhimurium* e *E. coli* na presença ou ausência de ativação metabólica, um ensaio de mutação de gene em célula de mamíferos e um ensaio de transformação, com células de embrião de hamster sírio. O entecavir também foi negativo em um estudo oral de micronúcleo e em um estudo oral de reparo de DNA em ratos.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, em que foram administrados nos animais doses de até 30 mg/kg por até 4 semanas, não houve evidência de efeitos sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas com exposição sistêmica > 90 vezes aquelas atingidas em humanos com maior dose recomendada de 1 mg/dia. Em estudos de toxicidade em roedores e cães, foi observada uma degeneração tubular seminífera com exposições \geq 35 vezes daquelas atingidas em humanos. Nenhuma alteração testicular foi evidente em macacos.

Uso em populações específicas

- Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Considerando que estudos de reprodução não são sempre preditivos para a resposta humana, BARACLUDE deve ser utilizado durante a gravidez somente se realmente necessário e após consideração cuidadosa dos riscos e benefícios. Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos. Não houve sinais de toxicidade embriofetal ou materna quando animais prenhas receberam entecavir em exposições de 28 (ratos) e 212 (coelhos) vezes aproximadamente da exposição humana atingida na maior dose recomendada em humanos de 1 mg/dia. Em ratos, toxicidade materna, toxicidade embriofetal (reabsorções), pesos corporais fetais mais baixos, más-

formações vertebrais da cauda, ossificação reduzida (vértebras, esternebras e falanges), vértebras extra-lombares e costelas foram observadas em exposições de 3100 vezes daquelas em humanos. Em coelhos, toxicidade embriofetal (reabsorções), ossificação reduzida (hióide) e uma incidência aumentada da 13^a costela foram observadas em exposições de 883 vezes daquelas em humanos. Em um estudo pré-natal e pós-natal em ratos, não foi observado nenhum efeito adverso sobre a descendência com administração oral de entecavir com exposições > 94 vezes à exposição humana.

- Trabalho de Parto

Não há estudos em mulheres grávidas e não há dados sobre o efeito do BARACLUDE sobre a transmissão do VHB de mãe para filho. Portanto, intervenções apropriadas devem ser utilizadas para evitar a aquisição neonatal do VHB.

- Lactação

O entecavir é excretado no leite de ratas. Não se sabe se esse fármaco é excretado no leite humano. Mães devem ser instruídas a não amamentar, caso estejam tomando BARACLUDE.

- Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de entecavir em pacientes com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas.

- Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de BARACLUDE não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais, para determinar se eles respondem de maneira diferente aos indivíduos mais jovens. O entecavir é excretado principalmente pelos rins e o risco de reações tóxicas a esse fármaco pode ser maior em pacientes com função renal prejudicada. Como os pacientes idosos têm uma probabilidade maior de apresentar função renal diminuída, deve-se tomar cuidado na escolha da dose, e pode ser interessante monitorar a função renal (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Pacientes com Insuficiência Renal**).

- Pacientes com Insuficiência Renal

O ajuste de dose de BARACLUDE é recomendado para pacientes com depuração de creatinina menor que 50 mL/min, incluindo pacientes sob hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC).

- Pacientes que Receberam Transplante de Fígado

Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança de BARACLUDE em pacientes que receberam transplante de fígado. Em um estudo aberto, braço-único, pacientes com DNA de VHB menor que 172 UI/mL no momento do transplante foram tratados com BARACLUDE 1 mg ao dia após o transplante. A frequência e natureza dos eventos adversos encontrados neste estudo foram consistentes com aqueles esperados para pacientes fígado- transplantados e também com o perfil de segurança já conhecido para BARACLUDE. Dos 61 pacientes avaliados, nenhum apresentou recorrência do vírus (vide **2**).

RESULTADOS DE EFICÁCIA: Pacientes que Receberam Transplante de Fígado).

Se o tratamento com BARACLUDE for necessário em pacientes que receberam transplante de fígado e que receberam ou estão recebendo imunossuppressores que podem afetar a função renal, como ciclosporina ou tacrolimo, a função renal deve ser cuidadosamente avaliada antes e durante o tratamento com BARACLUDE.

- Grupos raciais/étnicos

Dados limitados de um estudo aberto, braço único, de BARACLUDE em pacientes com infecção crônica por VHB, virgens de nucleosídeos e predominantemente negros/afroamericanos, demonstrou segurança e eficácia viral consistentes com as observadas em estudos clínicos controle (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: Grupos raciais/étnicos).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com medicamentos

Como entecavir é predominantemente eliminado pelos rins, a coadministração de BARACLUDE com medicamentos que reduzem a função renal ou que competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações dos dois medicamentos no sangue.

A coadministração de BARACLUDE com lamivudina, adefovir dipivoxila ou fumarato de tenofovir desoproxila resultou em interações medicamentosas não significantes. Os efeitos da coadministração de BARACLUDE com outros medicamentos que são excretados pelos rins ou que afetam a função renal não foram avaliados. Pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos, quando BARACLUDE é coadministrado com estes medicamentos.

Interação com alimentos

A administração de entecavir com alimentos reduz a absorção (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o frasco bem fechado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Manter o produto dentro do cartucho para proteger da luz.

Prazo de validade: até 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

BARACLUDE 0,5 mg: comprimido revestido com filme de cor branca a esbranquiçada, triangular, com “BMS” gravado em um lado e “1611” gravado no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BARACLUDE deve ser administrado oralmente com o estômago vazio (ou seja, no mínimo duas horas após a refeição ou duas horas antes da próxima refeição).

Para segurança e eficácia desta apresentação, BARACLUDE não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Doença hepática compensada

A dose recomendada de BARACLUDE para infecção crônica pelo vírus da hepatite B em pacientes adultos e adolescentes de 16 anos ou mais, virgens de tratamento por nucleosídeos, é de 0,5 mg, uma vez ao dia.

A dose recomendada de BARACLUDE para pacientes adultos e adolescentes de 16 anos ou mais, com história de viremia durante a terapia com lamivudina, ou com presença de mutações de resistência conhecidas (rtM204I/V com ou sem rtL180M, rtL80I/V, ou rtV173L) à lamivudina ou telbivudina, é de 1 mg, uma vez ao dia.

Doença hepática descompensada

A dose recomendada de BARACLUDE para infecção crônica pelo vírus da hepatite B em adultos e adolescentes de 16 anos ou mais, com doença hepática descompensada, é de 1 mg, uma vez ao dia.

Pacientes com Insuficiência Renal

A depuração de entecavir decresce com o decréscimo da depuração de creatinina. O ajuste da dose de BARACLUDE é recomendado para pacientes com depuração de creatinina menor que 50 mL/min, incluindo aqueles pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), como mostrado na Tabela 8. São preferidos esquemas de tratamento baseados em uma dose diária.

Tabela 8: Dosagem Recomendada de BARACLUDE em Pacientes com Insuficiência Renal

Depuração de Creatinina (mL/min)	Dose Usual (0,5 mg uma vez ao dia)	Resistente à lamivudina ou Doença hepática descompensada (1 mg uma vez ao dia)
≥ 50	0,5 mg uma vez/dia	1 mg uma vez/dia

Tabela 8: Dosagem Recomendada de BARACLUE em Pacientes com Insuficiência Renal

Depuração de Creatinina (mL/min)	Dose Usual (0,5 mg uma vez ao dia)	Resistente à lamivudina ou Doença hepática descompensada (1 mg uma vez ao dia)
30 a < 50	0,5 mg a cada 48 horas	1 mg a cada 48 horas
10 a < 30	0,5 mg a cada 72 horas	1 mg a cada 72 horas
< 10	0,5 mg a cada 5 -7 dias	1 mg a cada 5 -7 dias
Hemodiálise* ou DPAC		

*Nos dias de hemodiálise, administrar após a hemodiálise.

Pacientes com Insuficiência Hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Duração da terapia

A duração do tratamento com BARACLUE para pacientes com hepatite B crônica e a relação entre o tratamento e resultados a longo prazo, como cirrose e carcinoma hepatocelular, são desconhecidos.

Pacientes Pediátricos e Adolescentes

A segurança e eficácia de entecavir em pacientes com menos de 16 anos de idade não foram estabelecidas.

Pacientes Geriátricos

Nenhum ajuste de dose é necessário em função da idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos clínicos são conduzidos sob condições variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e pode não refletir as taxas observadas na prática.

A avaliação das reações adversas está baseada em quatro estudos clínicos (AI 463014, AI 463022, AI463026 e AI463027) nos quais 1720 pacientes com infecção crônica pelo VHB e doença hepática compensada receberam tratamento duplo-cego com BARACLUE 0,5 mg/dia (n=679), BARACLUE 1mg/dia (n=183) ou lamivudina (n=858) por até 2 anos. A duração média da terapia foi de 69 semanas para pacientes tratados com BARACLUE e 63 semanas para aqueles tratados com lamivudina, nos estudos AI463022 e AI463027. Nos estudos AI463026 e AI463014, a duração média da terapia foi 73 e 51 semanas, para BARACLUE e

lamivudina, respectivamente. Os perfis de segurança de BARACLUDE e lamivudina foram comparáveis nestes estudos. O perfil de segurança de BARACLUDE 1 mg (n=51) em pacientes coinfetados por HIV/VHB randomizados para o estudo AI 463038 foi similar ao placebo (n=17) até 24 semanas de tratamento cego e similar ao que foi observado em pacientes não infectados por HIV (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Pacientes Coinfetados com HIV e VHB**)

Entre os pacientes tratados com BARACLUDE, os eventos adversos mais comuns de qualquer severidade ($\geq 3\%$) com a possibilidade de ter possível relação com BARACLUDE foram: cefaleia, fadiga, vertigem e náusea. Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes tratados com lamivudina foram: cefaleia, fadiga e tontura. 1% dos pacientes tratados com BARACLUDE, nesses quatro estudos, comparando-se com 4% dos pacientes tratados com lamivudina, descontinuaram devido a eventos adversos ou resultados de testes laboratoriais anormais.

Eventos Adversos Clínicos

- Pacientes virgens de nucleosídeos

Em dois estudos duplo-cego controlados com lamivudina, sendo um estudo com pacientes positivos para antígeno da hepatite B (HBeAg) e outro com indivíduos HBeAg negativo, 679 pacientes virgens de nucleosídeos receberam BARACLUDE 0,5 mg uma vez ao dia por um tempo médio de 54 semanas. Reações adversas de intensidade moderada ou grave e consideradas pelo menos possivelmente relacionadas ao tratamento com BARACLUDE estão listadas por sistemas de classe de órgãos. A frequência é definida como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$).

Distúrbios Psiquiátricos:	Incomum: insônia
Distúrbios do Sistema Nervoso:	Comum: cefaleia Incomum: tontura, sonolência
Distúrbios Gastrointestinais:	Incomum: náusea, diarreia, dispepsia, vômito
Geral:	Comum: fadiga

- Pacientes resistentes à lamivudina

Em dois estudos duplo-cego, controlados por lamivudina, 183 pacientes resistentes à lamivudina receberam BARACLUDE 1 mg uma vez ao dia por um período médio de 69 semanas. Reações adversas de intensidade moderada ou grave e consideradas pelo menos possivelmente relacionadas ao tratamento com BARACLUDE estão listadas por sistemas de classe de órgãos. A frequência é definida como muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$).

Distúrbios do Sistema Nervoso: Comum: cefaleia

Distúrbios Gastrointestinais: Comum: diarreia, dispepsia

Geral: Comum: fadiga

Anormalidades Laboratoriais

As frequências de anormalidades laboratoriais selecionadas, relatadas durante a terapia em quatro estudos clínicos de BARACLUDGE, comparando com a lamivudina, estão relacionados na Tabela 9.

Tabela 9: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas Relatadas Durante o Tratamento^a em Quatro Estudos Controlados com lamivudina (2 anos)				
Exame	Virgens de Nucleosídeo^b		Resistentes à lamivudina^c	
	BARACLUDGE 0,5 mg n = 679	lamivudina 100 mg n = 668	BARACLUDGE 1 mg n = 183	lamivudina 100 mg n = 190
Qualquer anormalidade laboratorial grau 3-4^d	35%	36%	37%	45%
ALT > 10 X LSN e > 2 X basal	2%	4%	2%	11%
ALT > 5 X LSN	11%	16%	12%	24%
Albumina < 2,5 g/dL	< 1%	< 1%	0	2%
Bilirrubina total > 2,5 LSN	2%	2%	3%	2%
Amilase ≥ 2.1 X LSN	2%	2%	3%	3%
Lipase ≥ 2,1 X LSN	7%	6%	7%	7%
Creatinina > 3 X LSN	0	0	0	0
Aumento de Creatinina confirmada ≥ 0,5 X mg/dL	1%	1%	2%	1%
Hiperglicemia em jejum > 250 mg/dL	2%	1%	3%	1%

Tabela 9: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas Relatadas Durante o Tratamento^a em Quatro Estudos Controlados com lamivudina (2 anos)

Exame	Virgens de Nucleosídeo ^b		Resistentes à lamivudina ^c	
	BARACLUDE 0,5 mg n = 679	lamivudina 100 mg n = 668	BARACLUDE 1 mg n = 183	lamivudina 100 mg n = 190
Glicosúria ^e	4%	3%	4%	6%
Hematúria ^f	9%	10%	9%	6%
Plaquetas < 50.000/mm ³	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%

^a Valores em tratamento pioraram do basal para Grau 3 ou Grau 4 para todos os parâmetros exceto para albumina (qualquer valor em tratamento < 2,5g/dL), aumento de creatinina confirmada $\geq 0,5$ mg/dL, e ALT > 10 X LSN > 2 X basal.

^b Estudos AI463022 e AI463027.

^c Inclui o estudo AI463026 e os braços de tratamento com BARACLUDE 1 mg e lamivudina do estudo AI463014, um estudo de fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego de três doses de BARACLUDE (0,1; 0,5 e 1 mg) uma vez ao dia, *versus* lamivudina 100 mg 1 vez ao dia por até 52 semanas em pacientes que apresentaram viremia recorrente com a terapia de lamivudina.

^d Incluiu hematologia, rotinas químicas, teste da função renal e do fígado, enzimas pancreáticas e análise de urina.

^e Grau 3 = 3+, grande, ≥ 500 mg/dL, grau 4 = 4+, marcados, graves.

^f Grau 3 = 3+, grande; grau 4 = $\geq 4+$, marcados, graves, muitos

LSN = limite superior da normalidade

Entre os pacientes tratados com BARACLUDE nestes estudos, elevações de ALT > 10 X LSN e > 2 X o valor basal geralmente se resolveram com o tratamento mantido. A maioria destas exacerbações foram associadas com uma redução na carga viral $\geq 2 \log_{10}/\text{mL}$ que precedeu ou coincidiu com a elevação de ALT. Monitorização periódica da função hepática é recomendada durante o tratamento.

Exacerbações de hepatite após descontinuação do tratamento

Exacerbação da hepatite ou aumento de ALT foi definida como ALT maior que 10 vezes LSN e maior que 2 vezes o nível de referência (mínimo em relação ao basal ou última avaliação na dose final). Para aqueles pacientes que descontinuaram o tratamento (desconsiderando-se o motivo), a tabela 10 apresenta a proporção de pacientes que apresentaram aumento de ALT no pós- tratamento. Nesses estudos, alguns pacientes puderam descontinuar o tratamento na semana 52 ou após, se eles atingissem uma resposta definida pelo protocolo para a terapia. Se BARACLUDE fosse descontinuado sem considerar a resposta ao tratamento, a taxa de aumento pós- tratamento poderia ser maior.

Tabela 10: Exacerbação da hepatite durante o acompanhamento pós- tratamento dos estudos AI 463022, AI 463027 e AI 463026

	Pacientes com elevações de ALT > 10 X LSN e > 2 X valor referência ^a	
	BARACLUDE	lamivudina
Pacientes virgens de nucleosídeos		
HBeAg-positivos	4/ 174 (2%)	13/ 147 (9%)
HBeAg-negativos	24/ 302 (8%)	30/ 270 (11%)
Resistentes à lamivudina	6/52 (12%)	0/16

^a Referência é o mínimo em relação ao basal ou a última avaliação da dose final. Tempo médio de exacerbação no período sem tratamento foi de 23 semanas para pacientes tratados com BARACLUDE e 10 semanas para pacientes tratados com lamivudina.

Populações especiais

Doença hepática descompensada

Reações adversas adicionais, observadas em pacientes tratados com BARACLUDE, no estudo em que BARACLUDE 1 mg/dia foi comparado com adefovir dipivoxila em pacientes com hepatite B crônica e doença hepática descompensada, incluem diminuição de bicarbonato sanguíneo (2%) e falência renal (< 1%). No estudo, a taxa de morte cumulativa foi 23% (23/102), e as causas de óbito foram geralmente relacionadas ao fígado, como esperado nesta população.

No estudo, a taxa cumulativa de carcinoma hepatocelular (CHC) foi 12% (12/102).

Anormalidades em testes laboratoriais: Durante as 48 semanas, entre os pacientes tratados com BARACLUDE, nenhum deles apresentou elevações de ALT maior que 10 vezes o LSN e 2 vezes o valor basal. 1% dos pacientes teve elevações de ALT maior que 2 vezes o basal juntamente com a bilirrubina total maior que 2 vezes LSN e 2 vezes o valor basal. Nível de albumina menor que 2,5 g/dL ocorreu em 30% dos pacientes, nível de lipases maior que 3 vezes o valor basal ocorreu em 10% e número de plaquetas foi menor que 50.000/ mm³ em 20% dos pacientes.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas que seguem foram reportadas durante o uso pós-comercialização de BARACLUDE. Pelo fato destas reações terem sido reportadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não se sabe a possibilidade real estimada da frequência ou estabelecer uma relação causal ao uso de BARACLUDE.

Distúrbios do sistema imune: reação anafilactóide.

Distúrbios do metabolismo e alimentares: acidose láctica tem sido relatada, muitas vezes em associação com descompensação hepática, outras condições médicas graves ou exposição à medicamentos. Pacientes com cirrose descompensada podem ter maior risco para acidose láctica.

Distúrbios hepatobiliares: aumento de transaminases.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: alopecia, erupção da pele.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Existe um número limitado de relatos de superdose com BARACLUDGE em pacientes. Voluntários sadios que receberam doses únicas de até 40 mg ou doses múltiplas de até 20 mg/dia por até 14 dias, não apresentaram aumento ou eventos adversos inesperados. Se ocorrer superdose, o paciente deve ser monitorado quanto à evidência de toxicidade e deve receber tratamento de suporte padrão, se necessário.

Após uma dose única de 1 mg de entecavir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu aproximadamente 13% da dose de entecavir.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. Chang TT, Gish RG, 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.
2. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1437-1444.
3. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-2049.
4. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: Improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008; 48: 99-108.
5. 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;10: 1011-1020.

6. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. AIDS 2008, 22: 1779-1787.

Reg. MS – 1.0180.0377

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº: 12.529

Fabricado por:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East

Mount Vernon – Indiana – EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/04/2015.



RECICLÁVEL

Rev0515

Anexo B - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/11/2013	0939926/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2012	0498679/12-2	1449 - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	04/11/2013	2. Resultados de Eficácia; 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações medicamentosas; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo devo guardar este medicamento? -6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	0,5 mg e 1,0 mg
			25/09/2012	0784075/12-6	7148-Alteração na AFE de Indústria do produto - endereço de sede	30/09/2013	-Dizeres legais. -Melhorias ortográficas	VP/VPS	0,5 mg e 1,0 mg
15/12/2014	NA	10451 – Notificação de Alteração de	20/11/2014	1049689/14- 1	1472 – Alteração nos Cuidados de Conservação		-Apresentação; -Composição; -Cuidados de	VP/VPS	0,5 mg

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

		Texto de Bula – RDC 60/12					Armazenamento do medicamento; -Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? -Como devo usar este medicamento?		
03/08/2015	NA	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2015	0245877/15-2	7158 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - RAZÃO SOCIAL	06/04/2015	-Dizeres Legais	VP/VPS	0,5 MG