

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE
BARACLUDE COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

BARACLUDE®

entecavir

USO ORAL

APRESENTAÇÃO

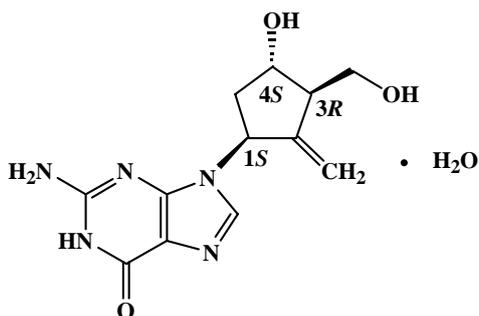
BARACLUDE comprimidos revestidos é apresentado nas concentrações de 0,5 mg e 1 mg, em frascos contendo 30 comprimidos.

USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 0,5 mg ou 1 mg de entecavir, respectivamente. BARACLUDE comprimidos revestidos contém os seguintes ingredientes inativos: lactose monohidratada, celulose microcristalina, crospovidona, povidona e estearato de magnésio. O revestimento do comprimido contém dióxido de titânio, hipromelose, polietilenoglicol 400, polissorbato 80 (apenas comprimido de 0,5 mg) e óxido de ferro vermelho (apenas comprimido de 1 mg).

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-metileneciclopentil]-6H-purina-6-um, monoidratado. Sua fórmula molecular é $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$, que corresponde a um peso molecular de 295,3. O entecavir apresenta a seguinte fórmula estrutural:

**Microbiologia****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 K_i com valores de 18 a $>160\mu M$.

Atividade antiviral

A concentração de entecavir que inibiu 50% da síntese do DNA viral (EC_{50}) foi de 0,004 μ M em células humanas HepG2 transfectadas com o tipo selvagem de VHB. O valor médio de EC_{50} para entecavir contra VHB resistentes à lamivudina (rtL 180M, rtM204V) foi de 0,026 μ M (entre 0,010-0,059 μ M). Em contraste, nenhuma atividade clinicamente relevante foi observada contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo 1 ($EC_{50} >10 \mu$ M), crescido em cultura celular.

A co-administração 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.

Resistência à droga

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. Reduções adicionais (>70 vezes) na sensibilidade fenotípica do entecavir necessitou da presença de substituições aminoácidas no rtL180M e/ou rtM204V/I com substituições adicionais nos resíduos rtT184, rtS202, ou rtM250 ou a combinação destas substituições com ou sem uma substituição rtI169 na polimerase 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 a diminuição da susceptibilidade 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 não demonstraram no estudo a resposta completa definida 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 96 semanas. Desses 282 pacientes, 141 pacientes HBeAg - positivo e 8 pacientes HBeAg -negativo entraram no estudo rollover de acompanhamento de longa duração e foram avaliados para resistência ao entecavir. Entre os 149 pacientes que entraram no de estudo extensão, 88% (131/149) e 92% (137/149) atingiram DNA de VHB sérico <300 cópias/ml nas semanas 144 e 192 (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, e /ou rtM250 (na presença das substituições em rtM204V e rtL180M) nas semanas 48, 96, 144, e 192 foi 0.2%, 0.5%, 1.2% e 1.2%, respectivamente.

Pacientes refratários à lamivudina: Avaliações genótípicas foram realizadas em amostras disponíveis de 190 pacientes tratados com BARACLUDE por até 96 semanas em estudos de VHB refratário a lamivudina (AI463026, AI463014, AI463015, e estudo de extensão AI463901). Na semana 96, substituições de aminoácidos associadas à resistência em rtS202, rtT184, rtI169 ± rtM250, na presença de substituições aminoácidas em rtM204I/V e rtL180M, rtL80V ou rtV173L/M surgiram no VHB de 22 pacientes (22/190 = 12%), sendo que 16 apresentaram rebote virológico (≥ 1 log de aumento sobre nadir) e 4 nunca tiveram supressão viral <300 cópias/ml. O VHB de 4 desses pacientes possuíam substituições de resistência ao entecavir no basal e apresentaram 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) tinham DNA de VHB <300 cópias/ml no final do tratamento (até 96 semanas)

Pacientes-refratários à lamivudina (n=157), que falharam para atingir resposta completa na semana 96, continuaram o tratamento com entecavir. Os pacientes receberam 1mg de entecavir uma vez ao dia por um período adicional de até 96 semanas. Desses pacientes, 80 entraram no estudo de acompanhamento de longa duração e foram avaliados para a resistência ao entecavir. Nas semanas 144 e 192 (incluindo o final do tratamento), 34% (27/80) e 36% (29/80), respectivamente, atingiram DNA de VHB < 300 cópias/ml. A probabilidade cumulativa de desenvolvimento de substituições rtT184, rtS202, e/ou rtM250 associadas à resistência ao entecavir (na presença de substituições rtM204V/I ± rtL180M) nas semanas 48, 96, 144 e 192 foi 6.2%, 15%, 36.3%, e 46.3%, respectivamente. O VHB de 6 pacientes desenvolveram substituições de aminoácidos na rtA181C/G/S/T enquanto eram tratados com entecavir, 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 à 30 vezes menor na síntese do DNA de VHB para o VHB contendo substituições de resistência à lamivudina e telbivudina rtM204V/I/V ± rtL 180M em relação ao vírus selvagem de VHB. Substituições rtM204I/V ± rtL180M, rtL80I/V, ou rtV173L, que estão associadas com resistência à lamivudina e telbivudina, também decrescem a susceptibilidade 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 refratários 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 alteração na susceptibilidade ao entecavir em cultura celular, 0,3 e 1,1 vezes, respectivamente.

Farmacocinética

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

Absorção

Em voluntários sadios, 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 sobre a curva (AUC) 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_{max} 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 1mg.

Efeitos da alimentação na absorção oral: A administração oral de entecavir 0,5mg com refeição padrão gordurosa (945kcal, 54,6g de gordura) ou refeição leve (379kcal, 8,2g de gordura) resultou em atraso na absorção (1-1,5 hora alimentado vs. 0,75 hora em jejum), diminuição no C_{max} de 44-46%, e diminuição no AUC de 18-20%. Dessa maneira, BARACLUDE deve ser administrado de estômago vazio (pelo menos 2 horas após as refeições e 2 horas antes da próxima refeição).

Distribuição

Baseando-se no perfil farmacocinético de entecavir após administração oral, o volume aparente de distribuição estimado para entecavir apresentou-se em excesso no total de água presente no corpo, sugerindo que entecavir apresenta uma boa penetração nos tecidos. Proteína ligante de entecavir para proteína sérica humana in vitro foi de 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) foram observados.

Entecavir não é um substrato, inibidor ou indutor do sistema enzimático CYP450. (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Interações medicamentosas**)

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

Entecavir é predominantemente eliminado pelos rins com recuperação urinária de droga inalterada no estado de equilíbrio de 62%-73% da dose administrada. O clearance 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 **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-se pacientes cuja insuficiência renal era controlada por hemodiálise ou por diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Os resultados são apresentados na Tabela 1:

Tabela 1: Parâmetros Farmacocinéticos em Indivíduos com Graus Selecionados de Função Renal						
	Grupo de Função Renal					
	Clearance 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)
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) (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 = clearance renal; CLT/F = clearance oral aparente.

O ajuste na dosagem é recomendado para pacientes com um clearance da creatinina <50 mL/min, incluindo-se pacientes em hemodiálise ou DPAC (ver **Posologia: Insuficiência Renal**).

Após uma dose única de 1 mg de entecavir administrado 2 horas antes da sessão de hemodiálise, a hemodiálise removeu aproximadamente 13% da dose de entecavir, durante 4 horas e a DPAC removeu aproximadamente 0,3% da dose, durante 7 dias. O entecavir deve ser administrado após a hemodiálise.

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 BARACLUE é recomendado para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes que Receberam Transplante de Fígado

A segurança e eficácia de BARACLUE em pacientes que receberam transplante de fígado são desconhecidas. Porém, 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 tacrolimus (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 tacrolimus não foi formalmente avaliado. A função renal deve ser cuidadosamente monitorada tanto antes quanto durante o tratamento com BARACLUE em receptores de transplante de fígado que receberam ou irão receber um imunossupressor que pode afetar a função renal, como ciclosporina e tacrolimus (ver **DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO: Insuficiência Renal**).

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. O AUC 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 BARACLUE deve ser baseado na função renal do paciente e não na idade (ver **DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO: Insuficiência Renal**).

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 co-administração 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 co-administração de entecavir. (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**)

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de BARACLUE 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 BARACLUE também foram avaliadas em um estudo de 68 pacientes co-infetados com VHB e HIV.

Pacientes Virgens de Nucleosídeo com Doença Hepática Compensada, desfechos na semana 48

HBeAg-positivo: O AI 463022 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de BARACLUE 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 BARACLUE 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 2. Avaliações dos resultados bioquímicos, virológicos e sorológicos são mostradas na Tabela 3.

Tabela 2: 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 3: Medidas dos resultados Bioquímicos, Viroológicos e Sorológicos na Semana 48, Pacientes Virgens de Nucleosídeo nos Estudos AI463022 e AI463027				
	Estudo AI 463022 (HBeAg-Positivo)		Estudo AI 463027 (HBeAg-Negativo)	
	BARACLUDE 0,5 mg n= 354	lamivudina 100 mg n=355	BARACLUDE 0,5 mg n= 325	lamivudina 100 mg n= 313
DNA do VHB ^a Proporção não detectável (< 300 cópias/mL)	67%*	36%	90%*	72%
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 VHB de DNA ou ALT.

Pacientes Resistentes à lamivudina, desfecho na semana 48

O **AI 463026** foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de BARACLUDE em 286 pacientes (de 293 randomizados) com infecção crônica por hepatite B resistente à lamivudina. Os pacientes que receberam lamivudina na admissão ao estudo trocaram pelo BARACLUDE 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 LVD^R 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.

BARACLUDE 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 4. A Tabela 5 apresenta os resultados bioquímicos, virológicos e sorológicos.

Tabela 4: Melhora Histológica e Alteração no Índice de Fibrose de Ishak na Semana 48, Pacientes resistentes à lamivudina no estudo AI 463026

	BARACLUDE 1 mg	lamivudina 100 mg
	n = 124^a	n = 116^a
Melhora Histológica (Índices de Knodell)		
Melhora ^b	55%*	28%
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%

^aPacientes 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 pontos de diminuição do basal e piora é igual a ≥ 1 pontos de aumento do basal.

* $p < 0,01$.

Tabela 5: Resultados Finais Bioquímicos, Viroológicos e Soroológicos na Semana 48, Pacientes Resistentes à lamivudina no Estudo AI463026

	BARACLUDE 1 mg n = 141	lamivudina 100 mg n = 145
DNA do VHB ^a Porção não detectável (< 300 cópias/mL)	19%*	1%
alteração média desde valores basais (\log_{10} cópias/ml)	-5,11*	-0,48
Normalização da ALT ($\leq 1 \times$ 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 VHB de DNA 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 (<0,7 MEq/mL por ensaio de bDNA) e perda de HBeAg (em pacientes HBeAg positivos) ou normalização 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 nucleotídeo: 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 meses. 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 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 da droga 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 refratários 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.

Acompanhamento pós- tratamento

Para 31% dos pacientes tratados com BARACLUDE, virgens de nucleosídeo e HBeAg – positivo, que estavam de acordo com o critério (supressão virológica por doseamento bDNA ou perda de HBeAg) e descontinuaram a terapia, a resposta foi sustentada por 24 semanas de acompanhamento pós tratamento em 75%. Para 88% de pacientes tratados com BARACLUDE, virgens de nucleosídeo e HBeAg negativo, que estavam de acordo com o critério (supressão virológica por doseamento bDNA e ALT <1.25 X LSN), a resposta foi sustentada por 24 semanas de acompanhamento pós-tratamento em 46%. Dos 22 (16%) dos pacientes resistentes à lamivudina que estavam de acordo com o critério (resposta virológica no doseamento bDNA e perda de HBeAg) enquanto recebiam BARACLUDE, a

resposta foi sustentada por 24 semanas de acompanhamento pós –tratamento em 11 pacientes (50%).

Populações Especiais

Pacientes co-infectados com HIV e VHB

O **AI 463038** foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo de BARACLUDGE versus placebo, em 68 pacientes co-infectados com HIV e VHB, que eram resistentes à lamivudina {apresentaram recorrência de viremia de VHB enquanto recebiam um regime HAART (highly active antiretroviral therapy) [terapia anti-retroviral altamente ativa] contendo lamivudina}. Os pacientes continuaram com seu regime HAART contendo lamivudina (dose de lamivudina de 300 mg/dia) e foram designados para acrescentar 1 mg de BARACLUDGE 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 BARACLUDGE. 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 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 co-infectados com HIV e VHB, que não receberam terapia prévia com lamivudina.

Tabela 6: Resultados Bioquímicos e Virológicos na Semana 24, Estudo AI463038		
	BARACLUDGE 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 (≤1 X LSN)	34%	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 BARACLUDGE e n= 12 para placebo).

* p < 0,0001.

Para pacientes originalmente determinados para BARACLUDGE, 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).

INDICAÇÕES

BARACLUDGE é indicado para o tratamento de infecção crônica por 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.

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 e resistentes à lamivudina com infecção VHB crônica com HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo com doença hepática compensada.

- Em dados mais limitados em pacientes adultos com co-infecção com HIV e VHB, que receberam terapia prévia com lamivudina.
- BARACLUDE não foi avaliado em pacientes com doença hepática descompensados.

CONTRA-INDICAÇÕES

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

POSOLOGIA

A dose usual recomendada de BARACLUDE para infecção crônica pelo vírus da hepatite B em pacientes adultos, virgens de tratamento por nucleosídeos e adolescentes com no mínimo 16 anos ou mais é de 0,5 mg, uma vez ao dia.

A dose usual recomendada de BARACLUDE para pacientes adultos e adolescentes com no mínimo 16 anos ou mais com história de viremia, durante a terapia com lamivudina, ou com presença de mutações de resistência à lamivudina ou telbivudina é de 1 mg, uma vez ao dia.

Pacientes com Insuficiência Renal

O clearance de entecavir decresce com o decréscimo do clearance de creatinina. O ajuste da dose é recomendado para pacientes com clearance de creatinina menor que 50mL/min, incluindo aqueles pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), como mostrado na Tabela 7. São preferidos esquemas de tratamento baseados em uma dose diária.

Tabela 7: Dosagem Recomendada de BARACLUDE em Pacientes com Insuficiência Renal

Clearance da Creatinina (mL/min)	Dose Usual (0,5 mg)	Resistente à lamivudina (1 mg)
≥ 50	0.5 mg uma vez/dia	1 mg uma vez/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	0,5 mg a cada 5 -7 dias	1 mg a cada 5 -7 dias

*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 BARACLUDE 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.

CONDUTA EM CASO DE ESQUECIMENTO DE DOSE

Em caso de esquecimento de dose, a dose deve ser tomada assim que o paciente lembrar e a próxima dose deve ser tomada no horário regular. Caso esteja perto do horário da próxima dose, a dose que foi esquecida deve ser pulada. O paciente não deve tomar duas doses no mesmo momento.

ADVERTÊNCIAS

Atenção: o tratamento com BARACLUE não diminui o risco de transmissão de VHB e, portanto, deve-se orientar o paciente a tomar as precauções adequadas.

Exacerbações da Hepatite severas e agudas

Exacerbação aguda de hepatite foi relatada em pacientes que descontinuaram terapia para Hepatite B, incluindo a terapia com entecavir. 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 autorizada. (vide **Reações Adversas: Exacerbações da Hepatite após Descontinuação do Tratamento**).

Pacientes Co-infectados com HIV e VHB

BARACLUE não foi avaliado em pacientes co-infectados 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 BARACLUE for usado no tratamento de hepatite B crônica em pacientes com HIV que não estão sendo tratados. Portanto, a terapia com BARACLUE não é recomendada em pacientes co-infectados que não estão recebendo terapia ativa antiretroviral (HAART). Antes de iniciar a terapia com BARACLUE, os pacientes devem fazer um teste de HIV. BARACLUE não é recomendado para tratamento do HIV.

Acidose Láctica

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

A maioria dos casos tem ocorrido em mulheres. Obesidade e prolongamento da exposição aos nucleotídeos podem ser fatores de risco. Deve-se ter cautela na administração de nucleosídeos análogos em qualquer paciente com fator de risco conhecido em doença de fígado, entretanto, alguns casos tem sido reportados em pacientes sem histórico desses fatores de risco. O tratamento com BARACLUE 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 marcadores de transaminase).

PRECAUÇÕES

Pacientes com Insuficiência Renal

O ajuste de dose de BARACLUE é recomendado para pacientes com clearance de creatinina < 50mL/min, incluindo pacientes sob hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC).

Pacientes que Receberam Transplante de Fígado

A segurança e eficácia de BARACLUDE em pacientes que receberam transplante de fígado são desconhecidas. Se o tratamento com BARACLUDE for necessário em pacientes que receberam transplante de fígado e que receberam ou estão recebendo imunossupressores que podem afetar a função renal, como ciclosporina ou tacrolimus, a função renal deve ser cuidadosamente avaliada antes e durante o tratamento com BARACLUDE.

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) a de 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 30mg/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

Efeitos Teratogênicos- Categoria de Gravidez C

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos. Não mostrou nenhuma 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 de 1 mg/dia em humanos. Considerando que estudos de reprodução não são sempre preditivos para a resposta humana, BARACLUDE deve ser utilizado durante a gravidez somente quando o benefício potencial justifique o risco potencial para o feto. Em ratos, toxicidade materna, toxicidade embriofetal (reabsorções), pesos corporais fetais mais baixos, malformações 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 13ª 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 a 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 essa droga é excretada 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 incluem números suficientes de indivíduos com 65 anos, ou mais, para determinar se eles respondem de maneira diferente a de indivíduos mais jovens. O entecavir é excretado principalmente pelos rins, o risco de reações tóxicas a essa droga 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 (veja **POSOLOGIA: Insuficiência Renal**).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

A co-administração de entecavir com lamivudina, adefovir dipivoxil ou tenofovir disoproxil fumarato resultou em interações medicamentosas não significantes. Os efeitos da co-administração de entecavir 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 co-administrado com estes medicamentos.

Interação com Alimentos

A administração de entecavir com alimentos reduz a absorção.

Anormalidades Laboratoriais

As freqüências de anormalidades laboratoriais selecionadas, relatadas durante a terapia em quatro estudos clínicos de BARACLUDE, comparando com a lamivudina, estão relacionados na Tabela 8.

Tabela 8: 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	
	BARACLUDE 0,5 mg n = 679	lamivudina 100 mg n = 668	BARACLUDE 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%
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%
Glicosúria^e	4%	3%	4%	6%
Hematúria^f	9%	10%	9%	6%
Plaquetas < 50.000/mm³	< 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 ≥ 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 = ≥ 4+, marcados, graves, muitos

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 ≥ 2 log₁₀/mL que precedeu ou coincidiu com a elevação de ALT. Monitorização periódica da função hepática é recomendada durante o tratamento.

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 receberam tratamento duplo-cego com BARACLUDE 0,5 mg/dia (n=679), BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 co-infectados 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.

Entre os pacientes tratados com BARACLUDE, os eventos adversos mais comuns para qualquer seriedade ($\geq 3\%$) com a possibilidade de ter possível relação com BARACLUDE foram: cefaléia, fadiga, vertigem e náusea.

Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes tratados com lamivudina foram: cefaléia, fadiga e tontura. 1% dos pacientes tratados com BARACLUDE, nesses quatro estudos, comparando-se com 4% dos pacientes tratados com lamivudina, descontinuaram por causa de eventos adversos ou de resultados de testes laboratoriais anormais.

Eventos Adversos Clínicos

Eventos adversos clínicos de intensidade moderada a grave e considerados pelo menos como possivelmente relacionados com o tratamento, que ocorreram durante a terapia nos quatro estudos clínicos, nos quais o BARACLUDE foi comparado com a lamivudina, são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Eventos Adversos Clínicos^a de Intensidade Moderada a Grave (Graus 2 a 4) Relatados em Quatro Estudos Controlados com lamivudina (2 anos)				
Evento Adverso	Virgens de lamivudina ^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
Qualquer reação adversa grau 2-4^a	15%	18%	22%	23%
Gastrointestinal				
Diarréia	< 1%	0	1%	0
Dispepsia	< 1%	< 1%	1%	0
Náusea	< 1%	< 1%	< 1%	2%
Vômito	< 1%	< 1%	< 1%	0
Geral				
Fadiga	1%	< 1%	3%	3%
Sistema Nervoso				
Cefaléia	2%	2%	4%	1%
Tontura	< 1%	< 1%	0	1%
Sonolência	< 1%	< 1%	0	0
Psiquiátrico				
Insônia	< 1%	<1%	0	< 1%

^a Inclui eventos de relacionamento possível, provável, certo ou desconhecido com o regime de tratamento.

^bEstudos AI463022 e AI463027.

^cInclui 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 experimentaram viremia recorrente com a terapia de lamivudina.

Nestes estudos clínicos, 594 pacientes foram tratados com BARACLUDE e 523 pacientes foram tratados com lamivudina em estudo cego por mais de 365 dias. Pacientes que receberam BARACLUDE por mais de 52 semanas, relataram eventos adversos similares em natureza e severidade daqueles relatados durante as primeiras 52 semanas de tratamento.

Exacerbações de Hepatite Após Descontinuação do Tratamento

Nos estudos de fase 3 alguns pacientes puderam descontinuar o tratamento na semana 52 se eles atingissem uma resposta de terapia definida pelo protocolo. Exacerbação da hepatite ou exacerbação de ALT foi definida como ALT > 10 X LSN e > 2 X nível de referência (mínimo em relação ao basal ou última avaliação da dose final). Como demonstrado na tabela 10, uma proporção de pacientes apresentaram aumento de ALT no pós tratamento. Se BARACLUDE fosse descontinuado sem considerar a resposta ao tratamento, a taxa de exacerbação 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
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 pós –tratamento foi de 23 semanas para pacientes tratados com BARACLUDE e 10 semanas para pacientes tratados com lamivudina.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu medico.

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 pela população de tamanho desconhecido, não se sabe a possibilidade real estimada da frequência ou estabelecer uma relação causal ao uso de BARACLUDE.

Sistema Imune: reação anafilactóide.

Pele e tecidos subcutâneos: alopecia, erupção da pele.

SUPERDOSE

Existe um número limitado de relatos de superdose com BARACLUDE em pacientes. Voluntários sadios que receberam até 20mg/dia por até 14 dias, e doses únicas de até 40mg não apresentaram eventos adversos não esperados. 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 1mg de entecavir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu aproximadamente 13% da dose de entecavir.

ARMAZENAGEM

BARACLUDE comprimidos devem ser armazenados bem fechados a temperaturas entre 15 °C e 30°C.

**nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS – 1.0180.0377

Farm. Bioq. Resp.:
Dra. Tathiane Aوقي de Souza
CRF-SP: 26.655

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Company
Mount Vernon – Indiana – EUA

Importado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira



(USPI Jan/09) Rev 05/06/09