

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Baraclude 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes: cada comprimido contiene 120,5 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido triangular blanco a blanquecino con “BMS” grabado en una cara y “1611” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

*Pacientes resistentes a lamivudina* (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDr]) (ver secciones 4.4 y 5.1): la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida) (ver sección 5.2).

*Duración del tratamiento:* se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En pacientes HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia (ver sección 4.4).
- En pacientes HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con

tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

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

*Sexo y grupo étnico:* no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo o la etnia.

*Insuficiencia renal:* el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de la creatinina (ver sección 5.2). Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Se recomienda una reducción de la dosis diaria, utilizando para ello Baraclude solución oral, según se detalla en la tabla siguiente. En el caso de que la solución oral no estuviera disponible, se puede, como alternativa, ajustar la dosis aumentando los intervalos de dosificación, como también se indica en la tabla. Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología de Baraclude*	
	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos	Resistencia a lamivudina
≥ 50	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30-49	0,25 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 48 horas	0,5 mg una vez al día
10-29	0,15 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 72 horas	0,3 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 48 horas
< 10 Hemodiálisis o DPAC**	0,05 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 5-7 días	0,1 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 72 horas

\* para dosis < 0,5 mg, se recomienda Baraclude solución oral.

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

*Insuficiencia hepática:* no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

*Población pediátrica:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Baraclude en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

*Insuficiencia renal:* en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

*Reagudizaciones de la hepatitis:* las reagudizaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios en los niveles de ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica puede aumentar en algunos pacientes al

descender los niveles séricos del ADN del VHB (ver sección 4.8). En los pacientes tratados con entecavir, la mediana del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones durante el tratamiento fue de 4 a 5 semanas. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de la ALT sérica no van por lo general acompañados por un aumento de las concentraciones de la bilirrubina sérica o por descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras una reagudización de la hepatitis y, por consiguiente, deben estar bajo estrecha supervisión durante el tratamiento.

También se ha comunicado una reagudización de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B. Las reagudizaciones post-tratamiento se asocian normalmente con una elevación de los niveles de ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han notificado casos de reagudizaciones graves, incluso mortales.

En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la mediana del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones post-tratamiento fue de 23 a 24 semanas, y la mayoría se notificó en pacientes HBeAg negativos (ver sección 4.8). La función hepática debe monitorizarse a intervalos periódicos mediante el seguimiento clínico y con pruebas de laboratorio durante un mínimo de 6 meses después de interrumpir el tratamiento de la hepatitis B. En determinados casos, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificada.

*Pacientes con cirrosis descompensada:* en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes que tenían una valoración en la escala Child-Pugh  $\geq 7$  al inicio del tratamiento con entecavir. En pacientes con cirrosis descompensada deben controlarse regularmente los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados con la hepatitis B, las funciones hepática y renal y la respuesta antiviral durante el tratamiento, y en caso de que se interrumpa el tratamiento, por lo menos durante 6 meses después de la interrupción. Los pacientes que presenten síntomas de insuficiencia hepática durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo deben someterse a los controles apropiados con mayor frecuencia. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden tener mayor riesgo de acidosis láctica.

*Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis:* se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de nucleósidos. Como entecavir es un análogo de nucleósido, no puede descartarse este riesgo. Debe interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Los síntomas digestivos benignos, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y aumento del lactato sérico. Debe actuarse con precaución cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan un seguimiento riguroso.

Para diferenciar el aumento de las transaminasas debido a la respuesta al tratamiento del potencialmente relacionado con la acidosis láctica, los médicos deben asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

*Resistencia y precaución específica para pacientes resistentes a lamivudina:* las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que codifican sustituciones que confieren resistencia a lamivudina podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas asociadas a la resistencia a entecavir (ETVr). En un porcentaje pequeño de pacientes resistentes a lamivudina, la resistencia a entecavir (ETVr) derivada de sustituciones en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250 estaba ya presente al inicio del tratamiento con entecavir. Los pacientes con VHB resistentes a lamivudina tienen un riesgo mayor de desarrollar una posterior resistencia a entecavir que aquellos pacientes no resistentes a lamivudina. La probabilidad acumulada de desarrollar resistencia genotípica a entecavir después de 1, 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento en estudios realizados en pacientes resistentes

a lamivudina fue del 6%, 15%, 36%, 47% y 51% respectivamente. La respuesta virológica debe monitorizarse frecuentemente en la población resistente a lamivudina y deben realizarse los análisis correspondientes para detectar resistencias. En pacientes con una respuesta virológica subóptima, después de 24 semanas de tratamiento con entecavir, podría considerarse una modificación del tratamiento (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

*Coinfección con hepatitis C o D:* no existen datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C o D.

*Pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/VHB que no estén recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral:* entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se ha observado la aparición de VIH resistentes cuando entecavir se utilizó para tratar pacientes con infección por hepatitis B crónica y con infección por VIH que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (ver sección 5.1). Por lo tanto, no debe utilizarse entecavir en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estén recibiendo TARGA. Entecavir no ha sido estudiado como tratamiento para la infección por VIH y no se recomienda para este uso.

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB que están recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral:* entecavir ha sido estudiado en 68 adultos con coinfección por VIH/VHB que estaban recibiendo un régimen TARGA conteniendo lamivudina (ver sección 5.1). No se dispone de datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes HBeAg negativos coinfectados con VIH. Se dispone de información limitada sobre pacientes coinfectados con VIH que tienen bajos recuentos celulares CD4 (< 200 células/mm<sup>3</sup>).

*Aspectos generales:* debe advertirse a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento con entecavir reduzca el riesgo de transmisión del VHB, y que por lo tanto deben seguir tomando las medidas de precaución oportunas.

*Lactosa:* este medicamento contiene 120,5 mg de lactosa por cada dosis diaria de 0,5 mg. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Para estas personas se encuentra disponible una solución oral de Baraclude sin lactosa.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

*Mujeres en edad fértil:* puesto que se desconocen los riesgos potenciales para el desarrollo del feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

*Embarazo:* no hay datos suficientes relativos al uso de entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Baraclude no debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario. No hay datos acerca del efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, debe recurrirse a las medidas apropiadas para impedir la infección del neonato con el VHB.

*Lactancia:* se desconoce si entecavir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que entecavir se excreta en la leche (para mayor información, ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo en los lactantes. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Baraclude.

*Fertilidad:* los estudios de toxicología en animales a los que se ha administrado entecavir no han hallado señales evidencia de alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en pacientes con enfermedad hepática compensada, las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con entecavir, fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). También han sido notificadas exacerbaciones de la hepatitis durante y después de la interrupción del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4 y el apartado c. de esta sección "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*").

##### b. Listado tabulado de las reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia de la vigilancia post comercialización y en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento bajo régimen doble ciego con entecavir (n= 862) o lamivudina (n= 858) durante un período de hasta 107 semanas (ver sección 5.1). En estos estudios, los perfiles de seguridad, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron comparables para entecavir 0,5 mg, al día (679 pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, positivos o negativos para el HBeAg durante una mediana de 53 semanas), entecavir 1 mg al día (183 pacientes resistentes a lamivudina tratados durante una mediana de 69 semanas), y lamivudina.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia se define como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	raras: reacción anafiláctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	frecuentes: insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	frecuentes: cefalea, mareos, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	frecuentes: aumento de transaminasas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	poco frecuentes: exantema,, alopecia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	frecuentes: fatiga

Se han notificado casos de acidosis láctica, a menudo asociados con descompensación hepática, otras afecciones graves, o exposiciones a medicamentos (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento superior a 48 semanas: el tratamiento continuado con entecavir con una duración media de 96 semanas no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

#### *c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, un 5% de los pacientes presentaron aumentos de la ALT > 3 veces el valor basal, y < 1% de los pacientes presentaron valores de ALT > 2 veces superiores al basal, junto con una bilirrubina total > 2 veces el límite superior del rango normal (LSN) y > 2 veces el valor basal. Se observaron niveles de albúmina < 2,5 g/dl en < 1% de los pacientes, niveles de amilasa > 3 veces el valor basal en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa > 3 veces el valor basal en el 11% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> en < 1% de los pacientes.

En ensayos clínicos con pacientes resistentes a lamivudina, un 4% presentó aumentos de la ALT > 3 veces el valor basal, y en < 1% de los pacientes la ALT fue > 2 veces el valor basal, junto con una bilirrubina total > 2 veces el LSN y > 2 veces el valor basal. Se observaron niveles de amilasa > 3 veces el valor basal, en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa > 3 veces el valor basal en el 18% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> en < 1% de los pacientes.

Exacerbaciones durante el tratamiento: en ensayos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, durante el tratamiento se produjeron aumentos de la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el valor basal en el 2% de los pacientes tratados con entecavir, frente al 4% de los pacientes tratados con lamivudina. En ensayos con pacientes resistentes a lamivudina, durante el tratamiento se produjeron aumentos de la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el valor basal en el 2% de los pacientes tratados con entecavir frente al 11% de los pacientes tratados con lamivudina. Entre los pacientes tratados con entecavir, el tiempo medio hasta el comienzo del aumento de la ALT durante el tratamiento fue de 4 - 5 semanas; en general se resolvieron mientras continuaban con el tratamiento y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción de la carga viral  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  que precedió o coincidió con el aumento de la ALT. Se recomienda una monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Exacerbaciones después de suspender el tratamiento: se han notificado reagudizaciones de hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento contra el virus de la hepatitis B, incluido el tratamiento con entecavir (ver sección 4.4). En ensayos con pacientes que no han recibido tratamiento previo con nucleósidos, el 6% de los pacientes tratados con entecavir y el 10% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT (> 10 veces el LSN y > 2 veces el valor de referencia [nivel basal mínimo al inicio o la última medición al final del tratamiento]) durante el seguimiento post-tratamiento. En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la

mediana del tiempo hasta el comienzo del aumento de la ALT fue de 23 - 24 semanas y el 86% (24/28) de las desviaciones de la ALT se notificaron en pacientes HBeAg negativos. En ensayos en pacientes resistentes a lamivudina, con sólo un número limitado de pacientes sometidos a seguimiento, el 11% de los pacientes tratados con entecavir y ninguno de los tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT durante el seguimiento post-tratamiento.

En los ensayos clínicos el tratamiento con entecavir se interrumpió si los pacientes alcanzaban una respuesta definida *a priori*. Si el tratamiento se interrumpe independientemente de la respuesta a la terapia, la incidencia de elevaciones de la ALT post-tratamiento, podría ser mayor.

#### d. Otras poblaciones especiales

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

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

Pacientes con cirrosis descompensada: en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes con una valoración en la escala Child-Pugh  $\geq 7$  al inicio del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

La experiencia en pacientes con sobredosis de entecavir notificada es limitada. Los voluntarios sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante períodos de hasta 14 días y dosis únicas de hasta 40 mg, no experimentaron reacciones adversas inesperadas. En caso de producirse una sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hubiera indicios de toxicidad y fuera necesario recurrir a una terapia de soporte estándar.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa  
Código ATC: J05AF10

**Mecanismo de acción:** entecavir, un nucleósido análogo de guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila efizcamente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado (*priming*) de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB. La  $K_i$  de entecavir-TP para la ADN-polimerasa del VHB es de 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP es un inhibidor débil de las ADN-polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\delta$  celulares con valores de la  $K_i$  entre 18 y 40  $\mu\text{M}$ . Además, una exposición elevada a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa  $\gamma$  ni sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Actividad antiviral:** entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, concentración efectiva 50 ( $CE_{50}$ )) a una concentración de 0,004  $\mu\text{M}$  en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo silvestre. La mediana de la  $CE_{50}$  para entecavir en el caso de los mutantes VHB resistentes a lamivudina LVDr (rtL180M y rtM204V) fue 0,026  $\mu\text{M}$  (rango 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Las

sustituciones en los virus recombinantes que confieren resistencia a adefovir, rtN236T o rtA181V, siguen siendo sensibles a entecavir.

El análisis de la actividad inhibitoria de entecavir frente a un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 utilizando varios tipos de células y condiciones experimentales dio como resultado valores de  $CE_{50}$  en un rango desde 0,026 a  $> 10 \mu\text{M}$ ; los valores más bajos de  $CE_{50}$  se observaron al emplear títulos virales menores en el estudio. En cultivos celulares, concentraciones micromolares de entecavir seleccionaron una sustitución M184I, confirmando la presión inhibitoria a altas concentraciones de entecavir. Las variantes de VIH que contenían la sustitución M184V mostraron una pérdida de sensibilidad a entecavir (ver sección 4.4).

En los estudios de combinación VHB en cultivos celulares, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina no antagonizaron la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio rango de concentraciones. En ensayos de actividad antiviral frente al VIH, entecavir a concentraciones micromolares no antagonizó la actividad anti-HIV en cultivos celulares de estos seis inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) o de emtricitabina.

**Resistencia en cultivos celulares:** respecto a la cepa silvestre del VHB, los virus resistentes a lamivudina (LVDr) con las sustituciones rtM204V y rtL180M en la transcriptasa inversa, presentan un descenso de 8 veces en la sensibilidad a entecavir. La incorporación de cambios adicionales ETVr en los aminoácidos rtT184, rtS202 o rtM250 disminuye la susceptibilidad a entecavir en cultivos celulares. Las sustituciones observadas en los aislados clínicos (rtT184A, C, F, G, I, L, M o S; rtS202 C, G o I; y/o rtM250I, L o V) disminuyen la sensibilidad a entecavir de 16 a 741 veces con respecto al virus silvestre. Las sustituciones ETVr en los residuos rtT184, rtS202 y rtM250, tienen sólo un efecto modesto sobre la sensibilidad a entecavir y no se han observado en ausencia de sustituciones LVDr en más de 1.000 muestras de pacientes secuenciadas. La resistencia se debe a la reducción de la unión del inhibidor a la transcriptasa inversa del VHB mutada, y el VHB resistente presenta una menor tasa de replicación en cultivos celulares.

**Experiencia clínica:** la demostración del beneficio clínico se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica después de 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos frente a comparador activo en 1.633 adultos con hepatitis B crónica y evidencia de replicación vírica.

En todos los ensayos, la mejoría histológica se definió como un descenso de  $\geq 2$  puntos en la escala necroinflamatoria de Knodell respecto al inicio del tratamiento, sin empeoramiento en la escala de fibrosis de Knodell. La respuesta en los pacientes con índice de fibrosis de Knodell igual a 4 (cirrosis) al inicio fue comparable a la respuesta global en todas las medidas de resultados de eficacia (todos los pacientes tenían enfermedad hepática compensada). Una puntuación basal alta ( $> 10$ ) en la escala necroinflamatoria de Knodell, se asoció con una mejora histológica más pronunciada en pacientes no tratados previamente con nucleósidos. Los niveles basales de  $ALT \geq 2$  veces el LSN y de DNA del VHB  $\leq 9,0 \log_{10}$  copias/ml se asociaron con una tasa de respuesta virológica mayor (semana 48, DNA del VHB  $< 400$  copias/ml) en pacientes no tratados previamente con nucleósidos y HBeAg positivo. Independientemente de las características basales, la mayoría de los pacientes mostraron respuestas virológica e histológica al tratamiento.

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

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

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

\*valor de p frente a lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

<sup>b</sup> una variable de eficacia primaria

<sup>c</sup> Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

#### Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

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

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

\*valor de p frente a lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

<sup>b</sup> una variable de eficacia primaria

<sup>c</sup> Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

### Resultados posteriores a las 48 semanas de tratamiento:

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

### *Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos:*

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 022): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 354) consiguió tasas de respuesta acumulada del 80% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 87% para la normalización de la ALT, 31% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (5% para la pérdida del HBsAg). En pacientes tratados con lamivudina (n = 355), la tasa de respuesta acumulada fue del 39% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 79% para la normalización de la ALT, 26% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (3% para la pérdida del HBsAg).

Al finalizar el tratamiento, entre los pacientes que continuaron con el tratamiento superando de la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 81% de los 243 pacientes tratados con entecavir y el 39% de los 164 pacientes tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, mientras que la ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez el LSN) en el 79% de los pacientes tratados con entecavir frente al 68% de los tratados con lamivudina.

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

De los 26 pacientes tratados con entecavir y los 28 tratados con lamivudina superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 96% de los tratados con entecavir y el 64% de los tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR al final del tratamiento. La ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez el LSN) al final del tratamiento en el 27% de los pacientes tratados con entecavir frente al 21% de los tratados con lamivudina.

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

Resultados de biopsia hepática: 57 pacientes naïve (sin tratamiento previo con nucleósidos), procedentes de los estudios pivotaes 022 (HBeAg positivo) y 027 (HBeAg negativo) fueron incluidos posteriormente en un estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar los resultados histológicos hepáticos a largo plazo. La dosis diaria administrada de entecavir fue de 0.5 mg en los estudios pivotaes (exposición media de 85 semanas) y de 1 mg en el estudio de seguimiento (exposición media de 177 semanas); asimismo, 51 pacientes en el estudio de seguimiento, inicialmente también recibieron lamivudina de forma simultánea (mediana de duración de 29 semanas). De estos pacientes, 55 de 57 (96%) presentaron mejoría histológica según los criterios previamente establecidos (ver arriba), y en 50 de 57 (88%) se observó un descenso  $\geq$  1 punto en el índice de fibrosis de Ishak. Los pacientes con un índice de fibrosis de Ishak basal  $\geq$  2,25 de 43 (58%) tuvieron un descenso  $\geq$  2 puntos. Todos los pacientes (10/10) que presentaban fibrosis avanzada o cirrosis basal (índice de fibrosis de Ishak de 4, 5 ó 6) tuvieron un descenso  $\geq$  1 punto (mediana del descenso respecto a los valores basales de 1.5 puntos). En el momento de la biopsia a largo plazo, todos los pacientes tenían ADN del VHB

< 300 copias/ml y 49 de 57 (85%) tuvieron concentraciones sanguíneas de ALT  $\leq$  1 vez el LSN. Todos los pacientes (57) continuaron siendo positivos para el HBsAg.

*Pacientes resistentes a lamivudina:*

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 026): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 141) consiguió tasas de respuesta acumulada del 30% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 85% para la normalización de la ALT y 17% para la seroconversión del HBeAg. De los 77 pacientes que continuaron el tratamiento con entecavir superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 40% presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y la ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez LSN) en el 81% de los pacientes al final del tratamiento.

*Edad/Sexo:*

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

*Poblaciones especiales*

*Pacientes con coinfección VIH/VHB que reciben simultáneamente TARGA:* el ensayo 038 incluyó a 67 pacientes HBeAg positivos y a 1 HBeAg negativo coinfectados con VIH. Los pacientes tenían controlado de forma estable el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) pero presentaban viremia recurrente del VHB mientras seguían un régimen TARGA que incluía lamivudina. Los regímenes TARGA no incluyeron emtricitabina ni tenofovir disoproxil fumarato. Al inicio del ensayo, los pacientes tratados con entecavir habían estado bajo tratamiento previo con lamivudina durante una media de 4,8 años y presentaban un recuento medio de CD4 de 494 células/mm<sup>3</sup> (solo 5 pacientes tenían un recuento de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>). Los pacientes continuaron con su régimen de lamivudina y fueron asignados a los grupos de tratamiento con entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de un periodo adicional de 24 semanas durante el cual todos fueron tratados con entecavir. A las 24 semanas, la reducción de la carga viral de VHB fue significativamente mayor con entecavir (-3,65 frente a un incremento de 0,11 log<sub>10</sub> copias/ml). En los pacientes inicialmente asignados al grupo de tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue -4,20 log<sub>10</sub> copias/ml y la normalización de la ALT se produjo en un 37% de los pacientes con niveles basales alterados y ninguno de los pacientes presentó seroconversión del HBeAg.

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB que no recibían simultáneamente TARGA:* entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se han notificado reducciones en el ARN del VIH en pacientes coinfectados con VIH/VHB que estaban recibiendo entecavir en monoterapia sin TARGA. En algunos casos, se ha observado la selección de la variante M184V de VIH, lo cual tiene consecuencias para la elección de los futuros regímenes TARGA del paciente. Por lo tanto, entecavir no debe utilizarse en estos casos debido al posible desarrollo de resistencias del VIH (ver sección 4.4).

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

**Resistencia clínica:** en los ensayos clínicos se monitorizó la resistencia de aquellos pacientes tratados inicialmente con dosis de entecavir de 0,5 mg (sin tratamiento previo con nucleósidos) ó 1,0 mg (resistentes a lamivudina) para los que se había realizado durante el tratamiento una determinación por PCR del ADN del VHB, en la semana 24 o posterior.

En la semana 240 en ensayos en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos se identificaron evidencias genotípicas de sustituciones ETVr en rtT184, rtS202, o rtM250, en 3 pacientes tratados con entecavir, 2 de los cuales experimentaron fallo virológico (ver tabla). Estas sustituciones sólo se observaron en presencia de sustituciones LVDr (rtM204 y rtL180M).

Resistencia Genotípica Emergente a Entecavir (ETVr) en 5 años en ensayos en pacientes naive, sin tratamiento previo con nucleósidos					
	Año 1	Año 2	Año 3 <sup>a</sup>	Año 4 <sup>a</sup>	Año 5 <sup>a</sup>
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pacientes en año específico con:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	1	1	1	0	0
Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	1	0	1	0	0
<b>Probabilidad acumulada de:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

<sup>a</sup> Los resultados se refieren al uso de una dosis de 1 mg de entecavir en 147 de 149 pacientes en el año 3 y todos los pacientes en los años 4 y 5 y un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento a largo plazo con entecavir) durante una mediana de 20 semanas para 130 de 149 pacientes en el año 3 y de una semana para 1 de 121 pacientes en el año 4 en un estudio de extensión.

<sup>b</sup> Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, desde la semana 24 o hasta la 58 (año 1); desde la semana 58 hasta la 102 (año 2) o desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

<sup>c</sup> Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

<sup>d</sup> Incremento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

Se observaron sustituciones ETVr (además de sustituciones LVDr rtM204V/I +/- rtL180M) a nivel basal en aislados procedentes de 10/187 (5%) pacientes refractarios a lamivudina tratados con entecavir y en los que se había monitorizado la resistencia, indicando que el tratamiento previo con lamivudina puede seleccionar dichas sustituciones de resistencia y que pueden existir con baja frecuencia antes del tratamiento con entecavir. Hasta la semana 240, 3 de los 10 pacientes experimentaron fallo virológico (aumento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo). La resistencia a entecavir emergente en los ensayos hasta la semana 240 en pacientes resistentes a lamivudina, se resume en la siguiente tabla.

Resistencia Genotípica a Entecavir en 5 años, ensayos resistentes a Lamivudina					
	Año 1	Año 2	Año 3 <sup>a</sup>	Año 4 <sup>a</sup>	Año 5 <sup>a</sup>
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pacientes en año específico con:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	11	12	16	6	2
Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Probabilidad acumulada de:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	1.1% <sup>e</sup>	10.7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41.3% <sup>e</sup>	43.6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Los resultados reflejan el uso de un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento con entecavir a largo plazo) durante una mediana de 13 semanas para 48 de 80 pacientes en el año 3 y de una mediana de 38 semanas para 10 de 52 pacientes en el año 4 y de 16 semanas para 1 de 33 pacientes en el año 5 en un estudio de extensión.

<sup>b</sup> Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, desde la semana 24 o hasta la 58 (año 1); desde la semana 58 hasta la 102 (año 2) o desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

<sup>c</sup> Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

<sup>d</sup> Incremento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

<sup>e</sup> ETVr en cualquier año, fallo virológico en un año específico

Entre los pacientes resistentes a lamivudina con nivel basal VHB DNA  $< 10^7 \log_{10}$  copias/ml, un 64% (9/14) alcanzó VHB DNA  $< 300$  copias/ml en la semana 48. Estos 14 pacientes tuvieron una tasa menor de resistencia genotípica a entecavir (probabilidad acumulada del 18,8% en 5 años de seguimiento) que la población general del estudio (ver tabla). También, los pacientes resistentes a lamivudina que alcanzaron VHB DNA  $< 10^4 \log_{10}$  copias/ml, por PCR en la semana 24 tuvieron una tasa de resistencia menor que aquellos que no la alcanzaron (probabilidad acumulada en 5 años de 17,6%[n= 50] frente a un 60,5%[n= 135], respectivamente).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  en el estado estacionario para la dosis de 0,5 mg son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente y para la dosis de 1 mg se alcanzan 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por consiguiente, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

La administración de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasas) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasas) dio lugar a un retraso mínimo en la absorción (1 - 1,5 horas con alimentos frente a 0,75 horas en ayunas), un descenso en la  $C_{m\acute{a}x}$  de 44 - 46% y un descenso en el AUC del 18 - 20%. La disminución de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin

tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a lamivudina (ver sección 4.2).

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

*Biotransformación:* entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con  $C^{14}$ , no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucuronidados y sulfatados.

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

*Insuficiencia hepática:* los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los de los pacientes con función hepática normal.

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

	<b>Aclaramiento de creatinina al inicio (ml/min)</b>					
	<b>No afectado</b> > 80 (n= 6)	<b>Leve</b> > 50; $\leq$ 80 (n= 6)	<b>Moderado</b> 30-50 (n= 6)	<b>Grave</b> 20-< 30 (n= 6)	<b>Grave</b> <b>Tratado con</b> <b>hemodiálisis</b> (n= 6)	<b>Grave</b> <b>Tratado</b> <b>con DPAC</b> (n= 4)
$C_{m\acute{a}x}$ (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)

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

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

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

*Grupo étnico:* el análisis farmacocinético poblacional no identificó el origen étnico como un parámetro que influya significativamente en la farmacocinética de entecavir. Sin embargo, estas conclusiones sólo pueden aplicarse a los grupos caucásicos y asiáticos, ya que no se estudiaron suficientes sujetos de otras etnias.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicología de dosis repetidas en perros, se observó inflamación perivascular reversible en el sistema nervioso central, para la cual se estableció que las dosis sin efecto correspondían a exposiciones 19 y 10 veces mayores que las alcanzadas en humanos (con 0,5 y 1 mg respectivamente). Esta forma de toxicidad no se observó en estudios de dosis repetidas en otras especies, incluidos los monos, a los que se administró entecavir diariamente durante 1 año con exposiciones  $\geq 100$  veces las alcanzadas en humanos.

En estudios de toxicología en la reproducción en los cuales se administró entecavir a animales durante períodos de hasta 4 semanas, no hubo indicios de alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra con altas exposiciones. Se observaron cambios testiculares (degeneración de los túbulos seminíferos) en los estudios de toxicología de dosis repetidas en roedores y perros con exposiciones  $\geq 26$  veces las alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares evidentes en un estudio a 1 año en monos.

En ratas y conejos gestantes a las que se administraba entecavir, no se observó embriotoxicidad ni efectos sobre las madres con exposiciones  $\geq 21$  veces las alcanzadas en humanos. En ratas sometidas a exposiciones elevadas, se observó toxicidad maternal, toxicidad embriofetal (resorciones), reducción del peso fetal, malformaciones vertebrales y de la cola, osificación reducida (vértebras, esternón y falanges) y aparición de vértebras lumbares y costillas adicionales. En conejos sometidos a exposiciones elevadas, se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioides) y un aumento de la incidencia de la 13ª costilla. En un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, no se observaron efectos adversos para la progenie. En un estudio independiente en el cual se administró entecavir a ratas preñadas lactantes a dosis de 10 mg/kg, se demostró la exposición fetal a entecavir y la excreción de entecavir a la leche.

No se observaron indicios de genotoxicidad en ninguno de los siguientes estudios: test de Ames de mutagenicidad microbiana, mutagenicidad en células de mamífero, transformación en células embrionarias de hámster sirio. El Test de micronúcleos y reparación de ADN en ratas también fueron negativos. Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos a concentraciones considerablemente más elevadas que las que se alcanzan en su uso clínico.

Estudios de carcinogenicidad de dos años: en ratones macho, se observaron aumentos en la incidencia de tumores pulmonares con exposiciones  $\geq 4$  veces las alcanzadas en humanos con 0,5 mg y  $\geq 2$  veces con 1 mg. El desarrollo de tumores estuvo precedido por la proliferación de neumocitos en el pulmón, lo que no se observó en ratas, perros o monos, indicando que un evento clave en la patogenia de los tumores pulmonares observados en los ratones es probablemente específico de la especie. Se observó una mayor incidencia de otros tipos de tumores, entre ellos gliomas cerebrales en ratas macho/hembras, carcinomas hepáticos en ratones macho, tumores vasculares benignos en ratones hembra y adenomas y carcinomas hepáticos en ratas hembra solamente con exposiciones elevadas. Sin

embargo, los niveles sin efecto no pudieron ser establecidos con precisión. El valor predictivo de estas observaciones para su extrapolación a humanos no se conoce.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Povidona

Cubierta pelicular:

Dióxido de titanio

Hipromelosa

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

*Blíster:*

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

*Frasco:*

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada envase contiene:

- 30 x 1 comprimidos recubiertos con película; distribuido en 3 láminas blíster de Alu/Alu de dosis unitarias perforadas con 10 x 1 comprimidos, cada una
- 90 x 1 comprimidos recubiertos con película; distribuido en 9 láminas blíster de Alu/Alu de dosis unitarias perforadas con 10 x 1 comprimidos, cada una

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Blister:* EU/1/06/343/003  
EU/1/06/343/006  
*Frasco:* EU/1/06/343/001

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

26 de Junio de 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Baraclude 1 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de entecavir (como monohidrato).

Excipientes: cada comprimido contiene 241 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido triangular rosa con “BMS” grabado en una cara y “1612” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

*Pacientes resistentes a lamivudina* (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDr]) (ver secciones 4.4 y 5.1): la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida) (ver sección 5.2).

*Duración del tratamiento:* se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En pacientes HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia (ver sección 4.4).
- En pacientes HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con

tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

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

*Sexo y grupo étnico:* no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo o la etnia.

*Insuficiencia renal:* el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de la creatinina (ver sección 5.2). Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Se recomienda una reducción de la dosis diaria, utilizando para ello Baraclude solución oral, según se detalla en la tabla siguiente. En el caso de que la solución oral no estuviera disponible, se puede, como alternativa, ajustar la dosis aumentando los intervalos de dosificación, como también se indica en la tabla. Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología de Baraclude*	
	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos	Resistencia a lamivudina
≥ 50	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30-49	0,25 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 48 horas	0,5 mg una vez al día
10-29	0,15 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 72 horas	0,3 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 48 horas
< 10 Hemodiálisis o DPAC**	0,05 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 5-7 días	0,1 mg una vez al día* ó 0,5 mg cada 72 horas

\* para dosis < 0,5 mg, se recomienda Baraclude solución oral.

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

*Insuficiencia hepática:* no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

*Población pediátrica:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Baraclude en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

*Insuficiencia renal:* en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

*Reagudizaciones de la hepatitis:* las reagudizaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios en los niveles de ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, la ALT sérica puede aumentar en algunos pacientes al

descender los niveles séricos del ADN del VHB (ver sección 4.8). En los pacientes tratados con entecavir, la mediana del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones durante el tratamiento fue de 4 a 5 semanas. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de la ALT sérica no van por lo general acompañados por un aumento de las concentraciones de la bilirrubina sérica o por descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras una reagudización de la hepatitis y, por consiguiente, deben estar bajo estrecha supervisión durante el tratamiento.

También se ha comunicado una reagudización de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B. Las reagudizaciones post-tratamiento se asocian normalmente con una elevación de los niveles de ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han notificado casos de reagudizaciones graves, incluso mortales.

En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la mediana del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones post-tratamiento fue de 23 a 24 semanas, y la mayoría se notificó en pacientes HBeAg negativos (ver sección 4.8). La función hepática debe monitorizarse a intervalos periódicos mediante el seguimiento clínico y con pruebas de laboratorio durante un mínimo de 6 meses después de interrumpir el tratamiento de la hepatitis B. En determinados casos, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificada.

*Pacientes con cirrosis descompensada:* en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes que tenían una valoración en la escala Child-Pugh  $\geq 7$  al inicio del tratamiento con entecavir. En pacientes con cirrosis descompensada deben controlarse regularmente los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados con la hepatitis B, las funciones hepática y renal y la respuesta antiviral durante el tratamiento, y en caso de que se interrumpa el tratamiento, por lo menos durante 6 meses después de la interrupción. Los pacientes que presenten síntomas de insuficiencia hepática durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo deben someterse a los controles apropiados con mayor frecuencia. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden tener mayor riesgo de acidosis láctica.

*Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis:* se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de nucleósidos. Como entecavir es un análogo de nucleósido, no puede descartarse este riesgo. Debe interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Los síntomas digestivos benignos, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y aumento del lactato sérico. Debe actuarse con precaución cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan un seguimiento riguroso.

Para diferenciar el aumento de las transaminasas debido a la respuesta al tratamiento del potencialmente relacionado con la acidosis láctica, los médicos deben asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

*Resistencia y precaución específica para pacientes resistentes a lamivudina:* las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que codifican sustituciones que confieren resistencia a lamivudina podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas asociadas a la resistencia a entecavir (ETVr). En un porcentaje pequeño de pacientes resistentes a lamivudina, la resistencia a entecavir (ETVr) derivada de sustituciones en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250 estaba ya presente al inicio del tratamiento con entecavir. Los pacientes con VHB resistentes a lamivudina tienen un riesgo mayor de desarrollar una posterior resistencia a entecavir que aquellos pacientes no resistentes a lamivudina. La probabilidad acumulada de desarrollar resistencia genotípica a entecavir después de 1, 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento en estudios realizados en pacientes resistentes

a lamivudina fue del 6%, 15%, 36%, 47% y 51% respectivamente. La respuesta virológica debe monitorizarse frecuentemente en la población resistente a lamivudina y deben realizarse los análisis correspondientes para detectar resistencias. En pacientes con una respuesta virológica subóptima, después de 24 semanas de tratamiento con entecavir, podría considerarse una modificación del tratamiento (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

*Coinfección con hepatitis C o D:* no existen datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C o D.

*Pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/VHB que no estén recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral:* entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se ha observado la aparición de VIH resistentes cuando entecavir se utilizó para tratar pacientes con infección por hepatitis B crónica y con infección por VIH que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (ver sección 5.1). Por lo tanto, no debe utilizarse entecavir en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estén recibiendo TARGA. Entecavir no ha sido estudiado como tratamiento para la infección por VIH y no se recomienda para este uso.

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB que están recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral:* entecavir ha sido estudiado en 68 adultos con coinfección por VIH/VHB que estaban recibiendo un régimen TARGA conteniendo lamivudina (ver sección 5.1). No se dispone de datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes HBeAg negativos coinfectados con VIH. Se dispone de información limitada sobre pacientes coinfectados con VIH que tienen bajos recuentos celulares CD4 (< 200 células/mm<sup>3</sup>).

*Aspectos generales:* debe advertirse a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento con entecavir reduzca el riesgo de transmisión del VHB, y que por lo tanto deben seguir tomando las medidas de precaución oportunas.

*Lactosa:* este medicamento contiene 241 mg de lactosa por cada dosis diaria de 1 mg. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Para estas personas se encuentra disponible una solución oral de Baraclude sin lactosa.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

*Mujeres en edad fértil:* puesto que se desconocen los riesgos potenciales para el desarrollo del feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

*Embarazo:* no hay datos suficientes relativos al uso de entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Baraclude no debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario. No hay datos acerca del efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, debe recurrirse a las medidas apropiadas para impedir la infección del neonato con el VHB.

*Lactancia:* se desconoce si entecavir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que entecavir se excreta en la leche (para mayor información, ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo en los lactantes. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Baraclude.

*Fertilidad:* los estudios de toxicología en animales a los que se ha administrado entecavir no han hallado señales evidencia de alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos en pacientes con enfermedad hepática compensada, las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con entecavir, fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). También han sido notificadas exacerbaciones de la hepatitis durante y después de la interrupción del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4 y el apartado c. de esta sección "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*").

##### b. Listado tabulado de las reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia de la vigilancia post comercialización y en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento bajo régimen doble ciego con entecavir (n= 862) o lamivudina (n= 858) durante un período de hasta 107 semanas (ver sección 5.1). En estos estudios, los perfiles de seguridad, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron comparables para entecavir 0,5 mg, al día (679 pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, positivos o negativos para el HBeAg durante una mediana de 53 semanas), entecavir 1 mg al día (183 pacientes resistentes a lamivudina tratados durante una mediana de 69 semanas), y lamivudina.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia se define como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	raras: reacción anafiláctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	frecuentes: insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	frecuentes: cefalea, mareos, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	frecuentes: aumento de transaminasas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	poco frecuentes: exantema,, alopecia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	frecuentes: fatiga

Se han notificado casos de acidosis láctica, a menudo asociados con descompensación hepática, otras afecciones graves, o exposiciones a medicamentos (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento superior a 48 semanas: el tratamiento continuado con entecavir con una duración media de 96 semanas no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

#### *c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, un 5% de los pacientes presentaron aumentos de la ALT > 3 veces el valor basal, y < 1% de los pacientes presentaron valores de ALT > 2 veces superiores al basal, junto con una bilirrubina total > 2 veces el límite superior del rango normal (LSN) y > 2 veces el valor basal. Se observaron niveles de albúmina < 2,5 g/dl en < 1% de los pacientes, niveles de amilasa > 3 veces el valor basal en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa > 3 veces el valor basal en el 11% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> en < 1% de los pacientes.

En ensayos clínicos con pacientes resistentes a lamivudina, un 4% presentó aumentos de la ALT > 3 veces el valor basal, y en < 1% de los pacientes la ALT fue > 2 veces el valor basal, junto con una bilirrubina total > 2 veces el LSN y > 2 veces el valor basal. Se observaron niveles de amilasa > 3 veces el valor basal, en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa > 3 veces el valor basal en el 18% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> en < 1% de los pacientes.

Exacerbaciones durante el tratamiento: en ensayos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, durante el tratamiento se produjeron aumentos de la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el valor basal en el 2% de los pacientes tratados con entecavir, frente al 4% de los pacientes tratados con lamivudina. En ensayos con pacientes resistentes a lamivudina, durante el tratamiento se produjeron aumentos de la ALT > 10 veces el LSN y > 2 veces el valor basal en el 2% de los pacientes tratados con entecavir frente al 11% de los pacientes tratados con lamivudina. Entre los pacientes tratados con entecavir, el tiempo medio hasta el comienzo del aumento de la ALT durante el tratamiento fue de 4 - 5 semanas; en general se resolvieron mientras continuaban con el tratamiento y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción de la carga viral  $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$  que precedió o coincidió con el aumento de la ALT. Se recomienda una monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Exacerbaciones después de suspender el tratamiento: se han notificado reagudizaciones de hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento contra el virus de la hepatitis B, incluido el tratamiento con entecavir (ver sección 4.4). En ensayos con pacientes que no han recibido tratamiento previo con nucleósidos, el 6% de los pacientes tratados con entecavir y el 10% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT (> 10 veces el LSN y > 2 veces el valor de referencia [nivel basal mínimo al inicio o la última medición al final del tratamiento]) durante el seguimiento post-tratamiento. En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la

mediana del tiempo hasta el comienzo del aumento de la ALT fue de 23 - 24 semanas y el 86% (24/28) de las desviaciones de la ALT se notificaron en pacientes HBeAg negativos. En ensayos en pacientes resistentes a lamivudina, con sólo un número limitado de pacientes sometidos a seguimiento, el 11% de los pacientes tratados con entecavir y ninguno de los tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT durante el seguimiento post-tratamiento.

En los ensayos clínicos el tratamiento con entecavir se interrumpió si los pacientes alcanzaban una respuesta definida *a priori*. Si el tratamiento se interrumpe independientemente de la respuesta a la terapia, la incidencia de elevaciones de la ALT post-tratamiento, podría ser mayor.

#### d. Otras poblaciones especiales

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

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

Pacientes con cirrosis descompensada: en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes con una valoración en la escala Child-Pugh  $\geq 7$  al inicio del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

La experiencia en pacientes con sobredosis de entecavir notificada es limitada. Los voluntarios sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante períodos de hasta 14 días y dosis únicas de hasta 40 mg, no experimentaron reacciones adversas inesperadas. En caso de producirse una sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hubiera indicios de toxicidad y fuera necesario recurrir a una terapia de soporte estándar.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa  
Código ATC: J05AF10

**Mecanismo de acción:** entecavir, un nucleósido análogo de guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila efizcamente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado (*priming*) de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB. La  $K_i$  de entecavir-TP para la ADN-polimerasa del VHB es de 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP es un inhibidor débil de las ADN-polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\delta$  celulares con valores de la  $K_i$  entre 18 y 40  $\mu\text{M}$ . Además, una exposición elevada a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa  $\gamma$  ni sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Actividad antiviral:** entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, concentración efectiva 50 ( $CE_{50}$ )) a una concentración de 0,004  $\mu\text{M}$  en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo silvestre. La mediana de la  $CE_{50}$  para entecavir en el caso de los mutantes VHB resistentes a lamivudina LVDr (rtL180M y rtM204V) fue 0,026  $\mu\text{M}$  (rango 0,010 - 0,059  $\mu\text{M}$ ). Las

sustituciones en los virus recombinantes que confieren resistencia a adefovir, rtN236T o rtA181V, siguen siendo sensibles a entecavir.

El análisis de la actividad inhibitoria de entecavir frente a un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 utilizando varios tipos de células y condiciones experimentales dio como resultado valores de  $CE_{50}$  en un rango desde 0,026 a  $> 10 \mu\text{M}$ ; los valores más bajos de  $CE_{50}$  se observaron al emplear títulos virales menores en el estudio. En cultivos celulares, concentraciones micromolares de entecavir seleccionaron una sustitución M184I, confirmando la presión inhibitoria a altas concentraciones de entecavir. Las variantes de VIH que contenían la sustitución M184V mostraron una pérdida de sensibilidad a entecavir (ver sección 4.4).

En los estudios de combinación VHB en cultivos celulares, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina no antagonizaron la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio rango de concentraciones. En ensayos de actividad antiviral frente al VIH, entecavir a concentraciones micromolares no antagonizó la actividad anti-HIV en cultivos celulares de estos seis inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) o de emtricitabina.

**Resistencia en cultivos celulares:** respecto a la cepa silvestre del VHB, los virus resistentes a lamivudina (LVDr) con las sustituciones rtM204V y rtL180M en la transcriptasa inversa, presentan un descenso de 8 veces en la sensibilidad a entecavir. La incorporación de cambios adicionales ETVr en los aminoácidos rtT184, rtS202 o rtM250 disminuye la susceptibilidad a entecavir en cultivos celulares. Las sustituciones observadas en los aislados clínicos (rtT184A, C, F, G, I, L, M o S; rtS202 C, G o I; y/o rtM250I, L o V) disminuyen la sensibilidad a entecavir de 16 a 741 veces con respecto al virus silvestre. Las sustituciones ETVr en los residuos rtT184, rtS202 y rtM250, tienen sólo un efecto modesto sobre la sensibilidad a entecavir y no se han observado en ausencia de sustituciones LVDr en más de 1.000 muestras de pacientes secuenciadas. La resistencia se debe a la reducción de la unión del inhibidor a la transcriptasa inversa del VHB mutada, y el VHB resistente presenta una menor tasa de replicación en cultivos celulares.

**Experiencia clínica:** la demostración del beneficio clínico se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica después de 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos frente a comparador activo en 1.633 adultos con hepatitis B crónica y evidencia de replicación vírica.

En todos los ensayos, la mejoría histológica se definió como un descenso de  $\geq 2$  puntos en la escala necroinflamatoria de Knodell respecto al inicio del tratamiento, sin empeoramiento en la escala de fibrosis de Knodell. La respuesta en los pacientes con índice de fibrosis de Knodell igual a 4 (cirrosis) al inicio fue comparable a la respuesta global en todas las medidas de resultados de eficacia (todos los pacientes tenían enfermedad hepática compensada). Una puntuación basal alta ( $> 10$ ) en la escala necroinflamatoria de Knodell, se asoció con una mejora histológica más pronunciada en pacientes no tratados previamente con nucleósidos. Los niveles basales de  $ALT \geq 2$  veces el LSN y de DNA del VHB  $\leq 9,0 \log_{10}$  copias/ml se asociaron con una tasa de respuesta virológica mayor (semana 48, DNA del VHB  $< 400$  copias/ml) en pacientes no tratados previamente con nucleósidos y HBeAg positivo. Independientemente de las características basales, la mayoría de los pacientes mostraron respuestas virológica e histológica al tratamiento.

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

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

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

\*valor de p frente a lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

<sup>b</sup> una variable de eficacia primaria

<sup>c</sup> Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

#### Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

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

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

\*valor de p frente a lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

<sup>b</sup> una variable de eficacia primaria

<sup>c</sup> Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

### Resultados posteriores a las 48 semanas de tratamiento:

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

### *Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos:*

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 022): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 354) consiguió tasas de respuesta acumulada del 80% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 87% para la normalización de la ALT, 31% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (5% para la pérdida del HBsAg). En pacientes tratados con lamivudina (n = 355), la tasa de respuesta acumulada fue del 39% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 79% para la normalización de la ALT, 26% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (3% para la pérdida del HBsAg).

Al finalizar el tratamiento, entre los pacientes que continuaron con el tratamiento superando de la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 81% de los 243 pacientes tratados con entecavir y el 39% de los 164 pacientes tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, mientras que la ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez el LSN) en el 79% de los pacientes tratados con entecavir frente al 68% de los tratados con lamivudina.

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

De los 26 pacientes tratados con entecavir y los 28 tratados con lamivudina superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 96% de los tratados con entecavir y el 64% de los tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR al final del tratamiento. La ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez el LSN) al final del tratamiento en el 27% de los pacientes tratados con entecavir frente al 21% de los tratados con lamivudina.

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

Resultados de biopsia hepática: 57 pacientes naïve (sin tratamiento previo con nucleósidos), procedentes de los estudios pivotaes 022 (HBeAg positivo) y 027 (HBeAg negativo) fueron incluidos posteriormente en un estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar los resultados histológicos hepáticos a largo plazo. La dosis diaria administrada de entecavir fue de 0.5 mg en los estudios pivotaes (exposición media de 85 semanas) y de 1 mg en el estudio de seguimiento (exposición media de 177 semanas); asimismo, 51 pacientes en el estudio de seguimiento, inicialmente también recibieron lamivudina de forma simultánea (mediana de duración de 29 semanas). De estos pacientes, 55 de 57 (96%) presentaron mejoría histológica según los criterios previamente establecidos (ver arriba), y en 50 de 57 (88%) se observó un descenso  $\geq$  1 punto en el índice de fibrosis de Ishak. Los pacientes con un índice de fibrosis de Ishak basal  $\geq$  2,25 de 43 (58%) tuvieron un descenso  $\geq$  2 puntos. Todos los pacientes (10/10) que presentaban fibrosis avanzada o cirrosis basal (índice de fibrosis de Ishak de 4, 5 ó 6) tuvieron un descenso  $\geq$  1 punto (mediana del descenso respecto a los valores basales de 1.5 puntos). En el momento de la biopsia a largo plazo, todos los pacientes tenían ADN del VHB

< 300 copias/ml y 49 de 57 (85%) tuvieron concentraciones sanguíneas de ALT  $\leq$  1 vez el LSN. Todos los pacientes (57) continuaron siendo positivos para el HBsAg.

#### *Pacientes resistentes a lamivudina:*

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 026): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 141) consiguió tasas de respuesta acumulada del 30% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 85% para la normalización de la ALT y 17% para la seroconversión del HBeAg. De los 77 pacientes que continuaron el tratamiento con entecavir superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 40% presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y la ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez LSN) en el 81% de los pacientes al final del tratamiento.

#### *Edad/Sexo:*

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

#### *Poblaciones especiales*

*Pacientes con coinfección VIH/VHB que reciben simultáneamente TARGA:* el ensayo 038 incluyó a 67 pacientes HBeAg positivos y a 1 HBeAg negativo coinfectados con VIH. Los pacientes tenían controlado de forma estable el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) pero presentaban viremia recurrente del VHB mientras seguían un régimen TARGA que incluía lamivudina. Los regímenes TARGA no incluyeron emtricitabina ni tenofovir disoproxil fumarato. Al inicio del ensayo, los pacientes tratados con entecavir habían estado bajo tratamiento previo con lamivudina durante una media de 4,8 años y presentaban un recuento medio de CD4 de 494 células/mm<sup>3</sup> (solo 5 pacientes tenían un recuento de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>). Los pacientes continuaron con su régimen de lamivudina y fueron asignados a los grupos de tratamiento con entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de un periodo adicional de 24 semanas durante el cual todos fueron tratados con entecavir. A las 24 semanas, la reducción de la carga viral de VHB fue significativamente mayor con entecavir (-3,65 frente a un incremento de 0,11 log<sub>10</sub> copias/ml). En los pacientes inicialmente asignados al grupo de tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue -4,20 log<sub>10</sub> copias/ml y la normalización de la ALT se produjo en un 37% de los pacientes con niveles basales alterados y ninguno de los pacientes presentó seroconversión del HBeAg.

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB que no recibían simultáneamente TARGA:* entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se han notificado reducciones en el ARN del VIH en pacientes coinfectados con VIH/VHB que estaban recibiendo entecavir en monoterapia sin TARGA. En algunos casos, se ha observado la selección de la variante M184V de VIH, lo cual tiene consecuencias para la elección de los futuros regímenes TARGA del paciente. Por lo tanto, entecavir no debe utilizarse en estos casos debido al posible desarrollo de resistencias del VIH (ver sección 4.4).

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

**Resistencia clínica:** en los ensayos clínicos se monitorizó la resistencia de aquellos pacientes tratados inicialmente con dosis de entecavir de 0,5 mg (sin tratamiento previo con nucleósidos) ó 1,0 mg (resistentes a lamivudina) para los que se había realizado durante el tratamiento una determinación por PCR del ADN del VHB, en la semana 24 o posterior.

En la semana 240 en ensayos en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos se identificaron evidencias genotípicas de sustituciones ETVr en rtT184, rtS202, o rtM250, en 3 pacientes tratados con entecavir, 2 de los cuales experimentaron fallo virológico (ver tabla). Estas sustituciones sólo se observaron en presencia de sustituciones LVDr (rtM204 y rtL180M).

Resistencia Genotípica Emergente a Entecavir (ETVr) en 5 años en ensayos en pacientes naive, sin tratamiento previo con nucleósidos					
	Año 1	Año 2	Año 3 <sup>a</sup>	Año 4 <sup>a</sup>	Año 5 <sup>a</sup>
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pacientes en año específico con:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	1	1	1	0	0
Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	1	0	1	0	0
<b>Probabilidad acumulada de:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

<sup>a</sup> Los resultados se refieren al uso de una dosis de 1 mg de entecavir en 147 de 149 pacientes en el año 3 y todos los pacientes en los años 4 y 5 y un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento a largo plazo con entecavir) durante una mediana de 20 semanas para 130 de 149 pacientes en el año 3 y de una semana para 1 de 121 pacientes en el año 4 en un estudio de extensión.

<sup>b</sup> Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, desde la semana 24 o hasta la 58 (año 1); desde la semana 58 hasta la 102 (año 2) o desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

<sup>c</sup> Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

<sup>d</sup> Incremento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

Se observaron sustituciones ETVr (además de sustituciones LVDr rtM204V/I +/- rtL180M) a nivel basal en aislados procedentes de 10/187 (5%) pacientes refractarios a lamivudina tratados con entecavir y en los que se había monitorizado la resistencia, indicando que el tratamiento previo con lamivudina puede seleccionar dichas sustituciones de resistencia y que pueden existir con baja frecuencia antes del tratamiento con entecavir. Hasta la semana 240, 3 de los 10 pacientes experimentaron fallo virológico (aumento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo). La resistencia a entecavir emergente en los ensayos hasta la semana 240 en pacientes resistentes a lamivudina, se resume en la siguiente tabla.

Resistencia Genotípica a Entecavir en 5 años, ensayos resistentes a Lamivudina					
	Año 1	Año 2	Año 3 <sup>a</sup>	Año 4 <sup>a</sup>	Año 5 <sup>a</sup>
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pacientes en año específico con:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	11	12	16	6	2
Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Probabilidad acumulada de:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	1.1% <sup>e</sup>	10.7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41.3% <sup>e</sup>	43.6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Los resultados reflejan el uso de un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento con entecavir a largo plazo) durante una mediana de 13 semanas para 48 de 80 pacientes en el año 3 y de una mediana de 38 semanas para 10 de 52 pacientes en el año 4 y de 16 semanas para 1 de 33 pacientes en el año 5 en un estudio de extensión.

<sup>b</sup> Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, desde la semana 24 o hasta la 58 (año 1); desde la semana 58 hasta la 102 (año 2) o desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

<sup>c</sup> Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

<sup>d</sup> Incremento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

<sup>e</sup> ETVr en cualquier año, fallo virológico en un año específico

Entre los pacientes resistentes a lamivudina con nivel basal VHB DNA  $< 10^7 \log_{10}$  copias/ml, un 64% (9/14) alcanzó VHB DNA  $< 300$  copias/ml en la semana 48. Estos 14 pacientes tuvieron una tasa menor de resistencia genotípica a entecavir (probabilidad acumulada del 18,8% en 5 años de seguimiento) que la población general del estudio (ver tabla). También, los pacientes resistentes a lamivudina que alcanzaron VHB DNA  $< 10^4 \log_{10}$  copias/ml, por PCR en la semana 24 tuvieron una tasa de resistencia menor que aquellos que no la alcanzaron (probabilidad acumulada en 5 años de 17,6% [n= 50] frente a un 60,5% [n= 135], respectivamente).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  en el estado estacionario para la dosis de 0,5 mg son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente y para la dosis de 1 mg se alcanzan 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por consiguiente, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

La administración de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasas) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasas) dio lugar a un retraso mínimo en la absorción (1 - 1,5 horas con alimentos frente a 0,75 horas en ayunas), un descenso en la  $C_{m\acute{a}x}$  de 44 - 46% y un descenso en el AUC del 18 - 20%. La disminución de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin

tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a lamivudina (ver sección 4.2).

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

*Biotransformación:* entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con  $C^{14}$ , no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucuronidados y sulfatados.

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

*Insuficiencia hepática:* los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los de los pacientes con función hepática normal.

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

	<b>Aclaramiento de creatinina al inicio (ml/min)</b>					
	<b>No afectado</b> > 80 (n= 6)	<b>Leve</b> > 50; $\leq$ 80 (n= 6)	<b>Moderado</b> 30-50 (n= 6)	<b>Grave</b> 20-< 30 (n= 6)	<b>Grave</b> <b>Tratado con</b> <b>hemodiálisis</b> (n= 6)	<b>Grave</b> <b>Tratado</b> <b>con DPAC</b> (n= 4)
$C_{m\acute{a}x}$ (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)

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

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

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

*Grupo étnico:* el análisis farmacocinético poblacional no identificó el origen étnico como un parámetro que influya significativamente en la farmacocinética de entecavir. Sin embargo, estas conclusiones sólo pueden aplicarse a los grupos caucásicos y asiáticos, ya que no se estudiaron suficientes sujetos de otras etnias.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicología de dosis repetidas en perros, se observó inflamación perivascular reversible en el sistema nervioso central, para la cual se estableció que las dosis sin efecto correspondían a exposiciones 19 y 10 veces mayores que las alcanzadas en humanos (con 0,5 y 1 mg respectivamente). Esta forma de toxicidad no se observó en estudios de dosis repetidas en otras especies, incluidos los monos, a los que se administró entecavir diariamente durante 1 año con exposiciones  $\geq 100$  veces las alcanzadas en humanos.

En estudios de toxicología en la reproducción en los cuales se administró entecavir a animales durante períodos de hasta 4 semanas, no hubo indicios de alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra con altas exposiciones. Se observaron cambios testiculares (degeneración de los túbulos seminíferos) en los estudios de toxicología de dosis repetidas en roedores y perros con exposiciones  $\geq 26$  veces las alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares evidentes en un estudio a 1 año en monos.

En ratas y conejos gestantes a las que se administraba entecavir, no se observó embriotoxicidad ni efectos sobre las madres con exposiciones  $\geq 21$  veces las alcanzadas en humanos. En ratas sometidas a exposiciones elevadas, se observó toxicidad maternal, toxicidad embriofetal (resorciones), reducción del peso fetal, malformaciones vertebrales y de la cola, osificación reducida (vértebras, esternón y falanges) y aparición de vértebras lumbares y costillas adicionales. En conejos sometidos a exposiciones elevadas, se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioides) y un aumento de la incidencia de la 13ª costilla. En un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, no se observaron efectos adversos para la progenie. En un estudio independiente en el cual se administró entecavir a ratas preñadas lactantes a dosis de 10 mg/kg, se demostró la exposición fetal a entecavir y la excreción de entecavir a la leche.

No se observaron indicios de genotoxicidad en ninguno de los siguientes estudios: test de Ames de mutagenicidad microbiana, mutagenicidad en células de mamífero, transformación en células embrionarias de hámster sirio. El Test de micronúcleos y reparación de ADN en ratas también fueron negativos. Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos a concentraciones considerablemente más elevadas que las que se alcanzan en su uso clínico.

Estudios de carcinogenicidad de dos años: en ratones macho, se observaron aumentos en la incidencia de tumores pulmonares con exposiciones  $\geq 4$  veces las alcanzadas en humanos con 0,5 mg y  $\geq 2$  veces con 1 mg. El desarrollo de tumores estuvo precedido por la proliferación de neumocitos en el pulmón, lo que no se observó en ratas, perros o monos, indicando que un evento clave en la patogenia de los tumores pulmonares observados en los ratones es probablemente específico de la especie. Se observó una mayor incidencia de otros tipos de tumores, entre ellos gliomas cerebrales en ratas macho/hembras, carcinomas hepáticos en ratones macho, tumores vasculares benignos en ratones hembra y adenomas y carcinomas hepáticos en ratas hembra solamente con exposiciones elevadas. Sin

embargo, los niveles sin efecto no pudieron ser establecidos con precisión. El valor predictivo de estas observaciones para su extrapolación a humanos no se conoce.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Crospovidona

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Povidona

Cubierta pelicular:

Dióxido de titanio

Hipromelosa

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

*Blíster:*

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

*Frasco:*

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada envase contiene:

- 30 x 1 comprimidos recubiertos con película; distribuido en 3 láminas blíster de Alu/Alu de dosis unitarias perforadas con 10 x 1 comprimidos, cada una
- 90 x 1 comprimidos recubiertos con película; distribuido en 9 láminas blíster de Alu/Alu de dosis unitarias perforadas con 10 x 1 comprimidos, cada una

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Blister:* EU/1/06/343/004  
EU/1/06/343/007  
*Frasco:* EU/1/06/343/002

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

26 de Junio de 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Baraclude 0,05 mg/ml solución oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 0,05 mg de entecavir (como monohidrato).

Excipientes: 380 mg de maltitol/ ml  
1,5 mg de metilhidroxibenzoato/ ml  
0,18 mg de propilhidroxibenzoato/ ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Solución clara, incolora o ligeramente amarillenta.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

Baraclude debe tomarse por vía oral, una vez al día. Después de la administración de cada dosis diaria, se recomienda enjuagar la cucharilla de medida con agua.

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

*Pacientes resistentes a lamivudina* (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina [LVDr]) (ver secciones 4.4 y 5.1): la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida) (ver sección 5.2).

*Duración del tratamiento:* se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En pacientes HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por

3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia (ver sección 4.4).

- En pacientes HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

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

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

*Insuficiencia renal:* el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de la creatinina (ver sección 5.2). Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Se recomienda una reducción de la dosis diaria, utilizando para ello Baraclude solución oral, según se detalla en la tabla siguiente. En el caso de que la solución oral no estuviera disponible, se puede, como alternativa, ajustar la dosis aumentando los intervalos de dosificación, como también se indica en la tabla. Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Posología de Baraclude	
	Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos	Resistencia a lamivudina
≥ 50	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30-49	0,25 mg una vez al día ó 0,5 mg cada 48 horas	0,5 mg una vez al día
10-29	0,15 mg una vez al día ó 0,5 mg cada 72 horas	0,3 mg una vez al día ó 0,5 mg cada 48 horas
< 10 Hemodiálisis o DPAC**	0,05 mg una vez al día ó 0,5 mg cada 5-7 días	0,1 mg una vez al día ó 0,5 mg cada 72 horas

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

*Insuficiencia hepática:* no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

*Población pediátrica:* no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Baraclude en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

*Insuficiencia renal:* en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Los ajustes de dosis propuestos están basados en la extrapolación de datos limitados, y su seguridad y eficacia no han sido evaluadas clínicamente. Por lo tanto, la respuesta virológica debe ser monitorizada rigurosamente.

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

También se ha comunicado una reagudización de la hepatitis en pacientes que han suspendido el tratamiento de la hepatitis B. Las reagudizaciones post-tratamiento se asocian normalmente con una elevación de los niveles de ADN del VHB y la mayoría parece remitir espontáneamente. Sin embargo, se han notificado casos de reagudizaciones graves, incluso mortales.

En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la mediana del tiempo hasta la aparición de reagudizaciones post-tratamiento fue de 23 a 24 semanas, y la mayoría se notificó en pacientes HBeAg negativos (ver sección 4.8). La función hepática debe monitorizarse a intervalos periódicos mediante el seguimiento clínico y con pruebas de laboratorio durante un mínimo de 6 meses después de interrumpir el tratamiento de la hepatitis B. En determinados casos, la reanudación del tratamiento de la hepatitis B puede estar justificada.

*Pacientes con cirrosis descompensada:* en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes que tenían una valoración en la escala Child-Pugh  $\geq 7$  al inicio del tratamiento con entecavir. En pacientes con cirrosis descompensada deben controlarse regularmente los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados con la hepatitis B, las funciones hepática y renal y la respuesta antiviral durante el tratamiento, y en caso de que se interrumpa el tratamiento, por lo menos durante 6 meses después de la interrupción. Los pacientes que presenten síntomas de insuficiencia hepática durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo deben someterse a los controles apropiados con mayor frecuencia. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden tener mayor riesgo de acidosis láctica.

*Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis:* se han notificado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), en ocasiones mortal, asociados normalmente con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, tras la administración de análogos de nucleósidos. Como entecavir es un análogo de nucleósido, no puede descartarse este riesgo. Debe interrumpirse el tratamiento con análogos de nucleósidos si se observa una elevación rápida de las transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Los síntomas digestivos benignos, tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden indicar la aparición de acidosis láctica. Los casos graves, a veces con desenlace mortal, se asociaron con pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y aumento del lactato sérico. Debe actuarse con precaución cuando se prescriben análogos de los nucleósidos a los pacientes (en particular, a mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos para la enfermedad hepática. Estos pacientes precisan un seguimiento riguroso.

Para diferenciar el aumento de las transaminasas debido a la respuesta al tratamiento del potencialmente relacionado con la acidosis láctica, los médicos deben asegurarse de que los cambios en la ALT se asocian con una mejoría de otros marcadores analíticos de la hepatitis B crónica.

*Resistencia y precaución específica para pacientes resistentes a lamivudina:* las mutaciones en la polimerasa del virus VHB que codifican sustituciones que confieren resistencia a lamivudina podrían conducir a la posterior aparición de sustituciones secundarias, incluyendo aquellas asociadas a la resistencia a entecavir (ETVr). En un porcentaje pequeño de pacientes resistentes a lamivudina, la resistencia a entecavir (ETVr) derivada de sustituciones en los residuos rtT184, rtS202 o rtM520

estaba ya presente al inicio del tratamiento con entecavir. Los pacientes con VHB resistentes a lamivudina tienen un riesgo mayor de desarrollar una posterior resistencia a entecavir que aquellos pacientes no resistentes a lamivudina. La probabilidad acumulada de desarrollar resistencia genotípica a entecavir después de 1, 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento en estudios realizados en pacientes resistentes a lamivudina fue del 6%, 15%, 36%, 47% y 51% respectivamente. La respuesta virológica debe monitorizarse frecuentemente en la población resistente a lamivudina y deben realizarse los análisis correspondientes para detectar resistencias. En pacientes con una respuesta virológica subóptima, después de 24 semanas de tratamiento con entecavir, podría considerarse una modificación del tratamiento (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

*Coinfección con hepatitis C o D:* no existen datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C o D.

*Pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/VHB que no estén recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral:* entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se ha observado la aparición de VIH resistentes cuando entecavir se utilizó para tratar pacientes con infección por hepatitis B crónica y con infección por VIH que no estaban recibiendo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (ver sección 5.1). Por lo tanto, no debe utilizarse entecavir en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estén recibiendo TARGA. Entecavir no ha sido estudiado como tratamiento para la infección por VIH y no se recomienda para este uso.

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB que están recibiendo simultáneamente tratamiento antirretroviral:* entecavir ha sido estudiado en 68 adultos con coinfección por VIH/VHB que estaban recibiendo un régimen TARGA conteniendo lamivudina (ver sección 5.1). No se dispone de datos sobre la eficacia de entecavir en pacientes HBeAg negativos coinfectados con VIH. Se dispone de información limitada sobre pacientes coinfectados con VIH que tienen bajos recuentos celulares CD4 (< 200 células/mm<sup>3</sup>).

*Aspectos generales:* debe advertirse a los pacientes que no se ha demostrado que el tratamiento con entecavir reduzca el riesgo de transmisión del VHB, y que por lo tanto deben seguir tomando las medidas de precaución oportunas.

*Maltitol:* Baraclude solución oral contiene maltitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Baraclude comprimidos no contienen maltitol y puede tomarse por los pacientes con intolerancia a la fructosa.

*Parahidroxibenzoatos:* Baraclude solución oral contiene metilhidroxibenzoato y propilhidroxibenzoato como conservantes que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Mujeres en edad fértil:* puesto que se desconocen los riesgos potenciales para el desarrollo del feto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

*Embarazo:* no hay datos suficientes relativos al uso de entecavir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Baraclude no debe utilizarse durante el embarazo si no es claramente necesario. No hay datos acerca del efecto de entecavir sobre la transmisión del VHB de la madre al recién nacido. Por lo tanto, debe recurrirse a las medidas apropiadas para impedir la infección del neonato con el VHB.

*Lactancia:* se desconoce si entecavir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que entecavir se excreta en la leche (para mayor información, ver sección 5.3). No puede excluirse el riesgo en lactantes. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Baraclude.

*Fertilidad:* los estudios de toxicología realizados en animales a los que se ha administrado entecavir no han hallado señales de alteración de la fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### *a. Resumen del perfil de seguridad*

En ensayos clínicos en pacientes con enfermedad hepática compensada, las reacciones adversas más frecuentes, de cualquier gravedad y consideradas como al menos posiblemente relacionadas con entecavir, fueron cefalea (9%), fatiga (6%), mareos (4%) y náuseas (3%). También han sido notificadas exacerbaciones de la hepatitis durante y después de la interrupción del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4 y el apartado c. de esta sección "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*").

##### *b. Listado tabulado de las reacciones adversas*

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia de la vigilancia post comercialización y en cuatro ensayos clínicos en los cuales un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento bajo régimen doble ciego con entecavir (n= 862) o lamivudina (n= 858) durante un período de hasta 107 semanas (ver sección 5.1). En estos estudios, los perfiles de seguridad, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron comparables para entecavir 0,5 mg, al día (679 pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, positivos o negativos para el HBeAg durante una mediana de 53 semanas), entecavir 1 mg al día (183 pacientes resistentes a lamivudina tratados durante una mediana de 69 semanas), y lamivudina.

Las reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento con entecavir se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia se define como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $a < 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada intervalo de frecuencias reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	raras: reacción anafiláctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	frecuentes: insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	frecuentes: cefalea, mareos, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	frecuentes: aumento de transaminasas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	poco frecuentes: exantema, alopecia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	frecuentes: fatiga

Se han notificado casos de acidosis láctica, con frecuencia asociados con descompensación hepática, otras afecciones graves, o exposiciones a medicamentos (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento superior a 48 semanas: el tratamiento continuado con entecavir con una duración media de 96 semanas no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

#### *c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio: en ensayos clínicos con pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, un 5% de los pacientes presentaron aumentos de la ALT  $> 3$  veces el valor basal, y  $< 1\%$  de los pacientes presentaron valores de ALT  $> 2$  veces el basal, junto con una bilirrubina total  $> 2$  veces el límite superior del rango normal (LSN) y  $> 2$  veces el valor basal. Se observaron niveles de albúmina  $< 2,5$  g/dl en  $< 1\%$  de los pacientes, niveles de amilasa  $> 3$  veces el valor basal en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa  $> 3$  veces el valor basal en el 11% y un recuento de plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$  en  $< 1\%$  de los pacientes.

En ensayos clínicos con pacientes resistentes a lamivudina, un 4% presentó aumentos de la ALT  $> 3$  veces el valor basal, y en  $< 1\%$  de los pacientes la ALT fue  $> 2$  veces el valor basal, junto con una bilirrubina total  $> 2$  veces el LSN y  $> 2$  veces el valor basal. Se observaron niveles de amilasa  $> 3$  veces el valor basal, en un 2% de los pacientes, niveles de lipasa  $> 3$  veces el valor basal en el 18% y un recuento de plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$  en  $< 1\%$  de los pacientes.

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

Exacerbaciones después de suspender el tratamiento: se han notificado reagudizaciones de hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento contra el virus de la hepatitis B, incluido el tratamiento con entecavir (ver sección 4.4). En ensayos con pacientes que no han recibido tratamiento previo con nucleósidos, el 6% de los pacientes tratados con entecavir y el 10% de los pacientes tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT ( $> 10$  veces el LSN y  $> 2$  veces el valor de referencia [nivel basal mínimo al inicio o la última medición al final del tratamiento]) durante el seguimiento post-tratamiento. En los pacientes tratados con entecavir y sin tratamiento previo con nucleósidos, la mediana del tiempo hasta el comienzo del aumento de la ALT fue de 23 - 24 semanas y el 86% (24/28) de las desviaciones de la ALT se notificaron en pacientes HBeAg negativos. En ensayos en pacientes resistentes a lamivudina, con seguimiento de sólo un número limitado de pacientes a los que se les hizo el seguimiento, el 11% de los pacientes tratados con entecavir y ninguno de los tratados con lamivudina experimentaron aumentos de la ALT durante el seguimiento post-tratamiento.

En los ensayos clínicos el tratamiento con entecavir se interrumpió si los pacientes alcanzaban una respuesta definida *a priori*. Si el tratamiento se interrumpe independientemente de la respuesta a la terapia, la incidencia de elevaciones de la ALT post-tratamiento, podría ser mayor.

#### d. Otras poblaciones especiales

Experiencia en pacientes coinfectados con VIH: el perfil de seguridad de entecavir en un número limitado de pacientes coinfectados con VIH/VHB tratados con regímenes de TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) que incluían lamivudina fue similar al perfil de seguridad de entecavir en pacientes con monoinfección por VHB (ver sección 4.4).

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

Pacientes con cirrosis descompensada: en pacientes con cirrosis descompensada se observó una incidencia más elevada de reacciones adversas hepáticas graves en comparación con los pacientes con función hepática compensada. Esta observación se limita a 45 pacientes con una valoración en la escala Child-Pugh  $\geq 7$  al inicio del tratamiento con entecavir (ver sección 4.4).

## 4.9 Sobredosis

La experiencia en pacientes con sobredosis de entecavir notificada es limitada. Los voluntarios sanos que recibieron hasta 20 mg/día durante períodos de hasta 14 días y dosis únicas de hasta 40 mg, no experimentaron reacciones adversas inesperadas. En caso de producirse una sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hubiera indicios de toxicidad y fuera necesario recurrir a una terapia de soporte estándar.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa  
Código ATC: J05AF10

**Mecanismo de acción:** entecavir, nucleósido análogo de guanosina con actividad frente a la polimerasa del VHB, se fosforila efícamente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado (*priming*) de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB. La  $K_i$  de entecavir-TP para la ADN-polimerasa del VHB es de 0,0012  $\mu\text{M}$ . Entecavir-TP es un inhibidor débil de las ADN-polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\delta$  celulares con valores de la  $K_i$  entre 18 y 40  $\mu\text{M}$ . Además, una exposición elevada

a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa  $\gamma$  ni sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 ( $K_i > 160 \mu\text{M}$ ).

**Actividad antiviral:** entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, concentración efectiva ( $CE_{50}$ )) a una concentración de  $0,004 \mu\text{M}$  en células HepG2 humanas transfectadas con el VHB de tipo silvestre. La mediana de la  $CE_{50}$  para entecavir en el caso de los mutantes VHB resistentes a lamivudina LVDr (rtL180M y rtM204V) fue  $0,026 \mu\text{M}$  (rango  $0,010 - 0,059 \mu\text{M}$ ). Las sustituciones en los virus recombinantes con las mutaciones que confieren resistencia a adefovir, rtN236T o rtA181V, siguen siendo sensibles a entecavir.

El análisis de la actividad inhibitoria de entecavir frente a un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos de VIH-1 utilizando varios tipos de células y condiciones experimentales dio como resultado valores de  $CE_{50}$  en un rango desde  $0,026$  a  $> 10 \mu\text{M}$ ; los valores más bajos de  $CE_{50}$  se observaron al emplear títulos virales menores en el estudio. En un cultivos celulares concentraciones micromolares de entecavir seleccionaron una sustitución M184I, confirmando la presión inhibitoria a altas concentraciones de entecavir. Las variantes de VIH que contenían la sustitución M184V mostraron una pérdida de sensibilidad a entecavir (ver sección 4.4).

En los estudios de combinación VHB en cultivos celulares, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina no antagonizaron de la actividad anti-VHB de entecavir en un amplio rango de concentraciones. En ensayos de actividad antiviral frente al VIH, entecavir a concentraciones micromolares no antagonizó la actividad anti-HIV en cultivos celulares de estos seis inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs) o de emtricitabina.

**Resistencia en cultivos celulares:** respecto a la cepa silvestre del VHB, los virus resistentes a lamivudina (LVDr) con las sustituciones rtM204V y rtL180M en la transcriptasa inversa, presentan un descenso de 8 veces en la sensibilidad a entecavir. La incorporación de cambios adicionales ETVr en los aminoácidos rtT184, rtS202 o rtM250 disminuye la susceptibilidad a entecavir en cultivos celulares. Las sustituciones observadas en los aislados clínicos (rtT184A, C, F, G, I, L, M o S; rtS202 C, G o I; y/o rtM250I, L o V) disminuyen la sensibilidad a entecavir de 16 a 741 veces con respecto al virus silvestre. Las sustituciones ETVr en los residuos rtT184, rtS202 y rtM250, tienen sólo un efecto modesto sobre la sensibilidad a entecavir y no se han observado en ausencia de sustituciones LVDr en más de 1.000 muestras de pacientes secuenciadas. La resistencia se debe a la reducción de la unión del inhibidor a la transcriptasa inversa del VHB mutada y el VHB resistente presenta una menor tasa de replicación en cultivos celulares.

**Experiencia clínica:** la demostración del beneficio clínico se basa en las respuestas histológica, virológica, bioquímica y serológica después de 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos frente a comparador activo en 1.633 adultos con hepatitis B crónica y evidencia de replicación vírica.

En todos los ensayos, la mejoría histológica se definió como un descenso de  $\geq 2$  puntos en la escala necroinflamatoria de Knodell respecto al inicio del tratamiento, sin empeoramiento en la escala de fibrosis de Knodell. La respuesta en los pacientes con índice de fibrosis de Knodell igual a 4 (cirrosis) al inicio fue comparable a la respuesta global en todas las medidas de resultados de eficacia (todos los pacientes tenían enfermedad hepática compensada). Una puntuación basal alta ( $> 10$ ) en la escala necroinflamatoria de Knodell, se asoció con una mejora histológica más pronunciada en pacientes no tratados previamente con nucleósidos. Los niveles basales de  $ALT \geq 2$  veces el LSN y de DNA del VHB  $\leq 9,0 \log_{10}$  copias/ml se asociaron con una tasa de respuesta virológica mayor (semana 48, DNA del VHB  $< 400$  copias/ml) en pacientes no tratados previamente con nucleósidos y HBeAg positivo. Independientemente de las características basales, la mayoría de los pacientes mostraron respuestas virológica e histológica al tratamiento.

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

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

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

\*valor de p frente a lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

<sup>b</sup> una variable de eficacia primaria

<sup>c</sup> Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

#### Experiencia en pacientes resistentes a lamivudina:

En un ensayo aleatorizado, doble ciego en pacientes positivos para HBeAg y resistentes a lamivudina (ensayo026), en el cual el 85% de los pacientes presentaba mutaciones LVDr al inicio, los pacientes tratados con lamivudina al entrar en el ensayo se cambiaron a entecavir 1 mg una vez al día, sin periodos de lavado ni solapamiento (n = 141) o continuaron con lamivudina 100 mg una vez al día (n = 145). En la tabla se presentan los resultados a las 48 semanas.

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

\*valor de p frente a lamivudina < 0,05

<sup>a</sup> pacientes con histología basal evaluable (puntuación basal en la escala necroinflamatoria de Knodell ≥ 2)

<sup>b</sup> una variable de eficacia primaria

<sup>c</sup> Ensayo Roche Cobas Amplicor PCR (Límite inferior de cuantificación = 300 copias/ml)

### Resultados posteriores a las 48 semanas de tratamiento:

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

### *Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos:*

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 022): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 354) consiguió tasas de respuesta acumulada del 80% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 87% para la normalización de la ALT, 31% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (5% para la pérdida del HBsAg). En pacientes tratados con lamivudina (n = 355), la tasa de respuesta acumulada fue del 39% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 79% para la normalización de la ALT, 26% para la seroconversión del HBeAg y 2% para la seroconversión del HBsAg (3% para la pérdida del HBsAg).

Al finalizar el tratamiento, entre los pacientes que continuaron con el tratamiento superando de la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 81% de los 243 pacientes tratados con entecavir y el 39% de los 164 pacientes tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, mientras que la ALT se normalizó (< ó = 1 vez el LSN) en el 79% de los pacientes tratados con entecavir frente al 68% de los tratados con lamivudina.

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

De los 26 pacientes tratados con entecavir y los 28 tratados con lamivudina superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 96% de los tratados con entecavir y el 64% de los tratados con lamivudina presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR al final del tratamiento. La ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez el LSN) al final del tratamiento en el 27% de los pacientes tratados con entecavir frente al 21% de los tratados con lamivudina.

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

Resultados de biopsia hepática: 57 pacientes naïve (sin tratamiento previo con nucleósidos), procedentes de los estudios pivotaes 022 (HBeAg positivo) y 027 (HBeAg negativo) fueron incluidos, posteriormente en un estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar los resultados histológicos hepáticos a largo plazo. La dosis diaria administrada de entecavir fue de 0.5 mg en los estudios pivotaes (exposición media de 85 semanas) y de 1 mg en el estudio de seguimiento (exposición media de 177 semanas); asimismo 51 pacientes en el estudio de seguimiento inicialmente también recibieron lamivudina de forma simultánea (mediana de duración de 29 semanas). De estos pacientes, 55 de 57 (96%) presentaron mejoría histológica según los criterios previamente establecidos (ver arriba), y en 50 de 57 (88%) se observó un descenso  $\geq$  1 punto en el índice de fibrosis de Ishak. Los pacientes con un índice de fibrosis de Ishak basal  $\geq$  2,25 de 43 (58%) tuvieron un descenso  $\geq$  2 puntos. Todos los pacientes (10/10) que presentaban fibrosis avanzada o cirrosis basal (índice de fibrosis de Ishak de 4, 5 ó 6) tuvieron un descenso  $\geq$  1 punto (mediana del descenso respecto a los valores basales de 1.5 puntos). En el momento de la biopsia a largo plazo, todos los pacientes tenían ADN del VHB

< 300 copias/ml y 49 de 57 (85%) tuvieron concentraciones sanguíneas de ALT  $\leq$  1 vez el LSN. Todos los pacientes (57) continuaron siendo positivos para el HBsAg.

*Pacientes resistentes a lamivudina:*

Pacientes HBeAg positivos (ensayo 026): el tratamiento con entecavir durante un máximo de 96 semanas (n = 141) consiguió tasas de respuesta acumulada del 30% para el ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR, 85% para la normalización de la ALT y 17% para la seroconversión del HBeAg. De los 77 pacientes que continuaron el tratamiento con entecavir superando la semana 52 (mediana de 96 semanas), el 40% presentaron niveles de ADN del VHB < 300 copias/ml por PCR y la ALT se normalizó ( $\leq$  1 vez el LSN) en el 81% de los pacientes al final del tratamiento.

*Edad/Sexo:*

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

*Poblaciones especiales*

*Pacientes con coinfección VIH/VHB que reciben simultáneamente TARGA:* el ensayo 038 incluyó a 67 pacientes HBeAg positivos y a 1 HBeAg negativo coinfectados con VIH. Los pacientes tenían controlado de forma estable el VIH (ARN del VIH < 400 copias/ml) pero presentaban viremia recurrente del VHB mientras seguían un régimen TARGA que incluía lamivudina. Los regímenes TARGA no incluyeron emtricitabina ni tenofovir disoproxil fumarato. Al inicio del ensayo, los pacientes tratados con entecavir habían estado bajo tratamiento previo con lamivudina durante una media de 4,8 años y presentaban un recuento medio de CD4 de 494 células/mm<sup>3</sup> (solo 5 pacientes tenían un recuento de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>). Los pacientes continuaron con su régimen de lamivudina y fueron asignados a los grupos de tratamiento con entecavir 1 mg una vez al día (n = 51) o placebo (n = 17) durante 24 semanas, seguido de un periodo adicional de 24 semanas durante el cual todos fueron tratados con entecavir. A las 24 semanas, la reducción de la carga viral de VHB fue significativamente mayor con entecavir (-3,65 frente a un incremento de 0,11 log<sub>10</sub> copias/ml). En los pacientes inicialmente asignados al grupo de tratamiento con entecavir, la reducción del ADN del VHB a las 48 semanas fue -4,20 log<sub>10</sub> copias/ml y la normalización de la ALT se produjo en un 37% de los pacientes con niveles basales alterados y ninguno de los pacientes presentó seroconversión del HBeAg.

*Pacientes coinfectados con VIH/VHB que no recibían simultáneamente TARGA:* entecavir no ha sido evaluado en pacientes coinfectados VIH/VHB que no estaban recibiendo simultáneamente tratamiento efectivo para el VIH. Se han notificado reducciones en el ARN del VIH en pacientes coinfectados con VIH/VHB que estaban recibiendo entecavir en monoterapia sin TARGA. En algunos casos, se ha observado la selección de la variante M184V de VIH, lo cual tiene consecuencias para la elección de los futuros regímenes TARGA del paciente. Por lo tanto, entecavir no debe utilizarse en estos casos debido al posible desarrollo de resistencias del VIH (ver sección 4.4).

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

**Resistencia clínica:** en los ensayos clínicos se monitorizó la resistencia de aquellos pacientes tratados inicialmente con dosis de entecavir de 0,5 mg (sin tratamiento previo con nucleósidos) ó 1,0 mg (resistentes a lamivudina) para los que se había realizado durante el tratamiento una determinación por PCR del ADN del VHB, en la semana 24 o posterior.

En la semana 240 en ensayos en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos se identificaron evidencias genotípicas de sustituciones ETVr en rtT184, rtS202, o rtM250, en 3 pacientes tratados con entecavir, 2 de los cuales experimentaron fallo virológico (ver tabla). Estas sustituciones sólo se observaron en presencia de las sustituciones LVDr (rtM204 y rtL180M).

Resistencia Genotípica Emergente a Entecavir (ETVr) en 5 años en ensayos en pacientes naive, sin tratamiento previo con nucleósidos					
	Año 1	Año 2	Año 3 <sup>a</sup>	Año 4 <sup>a</sup>	Año 5 <sup>a</sup>
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
<b>Pacientes en año específico con:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	1	1	1	0	0
Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	1	0	1	0	0
<b>Probabilidad acumulada de:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

<sup>a</sup> Los resultados se refieren al uso de una dosis de 1 mg de entecavir en 147 de 149 pacientes en el año 3 y todos los pacientes en los años 4 y 5 y un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento a largo plazo con entecavir) durante una mediana de 20 semanas para 130 de 149 pacientes en el año 3 y de una semana para 1 de 121 pacientes en el año 4 en un estudio de extensión.

<sup>b</sup> Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, desde la semana 24 o hasta la 58 (año 1); desde la semana 58 hasta la 102 (año 2) o desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

<sup>c</sup> Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

<sup>d</sup> Incremento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

Se observaron sustituciones ETVr (además de sustituciones LVDr rtM204V/I +/- rtL180 M) a nivel basal en aislados procedentes de 10/187 (5%) pacientes refractarios a lamivudina tratados con entecavir y en los que se había monitorizado la resistencia, indicando que el tratamiento previo con lamivudina puede seleccionar dichas sustituciones de resistencia y que pueden existir con baja frecuencia antes del tratamiento con entecavir. Hasta la semana 240, 3 de los 10 pacientes experimentaron fallo virológico (aumento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo). La resistencia a entecavir emergente en los ensayos hasta la semana 240 en pacientes resistentes a lamivudina, se resume en la siguiente tabla.

Resistencia Genotípica a Entecavir en 5 años, ensayos resistentes a Lamivudina					
	Año 1	Año 2	Año 3 <sup>a</sup>	Año 4 <sup>a</sup>	Año 5 <sup>a</sup>
Pacientes tratados y con monitorización de resistencia <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
<b>Pacientes en año específico con:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	11	12	16	6	2
Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	2 <sup>e</sup>	14 <sup>e</sup>	13 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
<b>Probabilidad acumulada de:</b>					
ETVr <sup>c</sup> Genotípica Emergente	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- Fallo virológico <sup>d</sup> debido a la ETVr <sup>c</sup> genotípica	1.1% <sup>e</sup>	10.7% <sup>e</sup>	27% <sup>e</sup>	41.3% <sup>e</sup>	43.6% <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Los resultados reflejan el uso de un tratamiento combinado entecavir-lamivudina (seguido de un tratamiento con entecavir a largo plazo) durante una mediana de 13 semanas para 48 de 80 pacientes en el año 3 y de una mediana de 38 semanas para 10 de 52 pacientes en el año 4 y de 16 semanas para 1 de 33 pacientes en el año 5 en un estudio de extensión.

<sup>b</sup> Incluye pacientes con al menos una determinación por PCR del ADN del VHB durante el tratamiento, desde la semana 24 o hasta la 58 (año 1); desde la semana 58 hasta la 102 (año 2) o desde la semana 102 hasta la 156 (año 3), desde la semana 156 hasta la semana 204 (año 4) desde la semana 204 hasta la semana 252 (año 5).

<sup>c</sup> Los pacientes también tienen sustituciones LVDr.

<sup>d</sup> Incremento  $\geq 1 \log_{10}$  por encima del punto más bajo en el ADN del VHB determinado por PCR, confirmado con medidas sucesivas o al final del período ventana.

<sup>e</sup> ETVr en cualquier año, fallo virológico en un año específico

Entre los pacientes resistentes a lamivudina con nivel basal VHB DNA  $< 10^7 \log_{10}$  copias/ml, un 64% (9/14) alcanzó VHB DNA  $< 300$  copias/ml en la semana 48. Estos 14 pacientes tuvieron una tasa menor de resistencia genotípica a entecavir (probabilidad acumulada del 18,8% en 5 años de seguimiento) que la población general del estudio (ver tabla). También, los pacientes resistentes a lamivudina que alcanzaron VHB DNA  $< 10^4 \log_{10}$  copias/ml, por PCR en la semana 24 tuvieron una tasa de resistencia menor que aquellos que no la alcanzaron (probabilidad acumulada en 5 años de 17,6%[n= 50] frente a un 60,5%[n= 135], respectivamente).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  en el estado estacionario para la dosis de 0,5 mg son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente y para la dosis de 1 mg se alcanzan 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por consiguiente, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

La administración de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasas) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasas) dio lugar a un retraso mínimo en la absorción (1-1,5 horas con alimentos frente a 0,75 horas en ayunas), un descenso en la  $C_{m\acute{a}x}$  de 44 - 46% y un descenso en el AUC del 18 - 20%. La disminución de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin

tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a lamivudina (ver sección 4.2).

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

*Biotransformación:* entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C<sup>14</sup>, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucuronidados y sulfatados.

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

*Insuficiencia hepática:* los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los de los pacientes con función hepática normal.

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

	Aclaramiento de creatinina al inicio (ml/min)				Grave Tratado con hemodiálisis	Grave Tratado con DPAC
	No afectado > 80 (n= 6)	Leve > 50; $\leq$ 80 (n= 6)	Moderado 30-50 (n= 6)	Grave 20-< 30 (n= 6)		
C <sub>máx</sub> (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 <sub>(0-T)</sub> (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)

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

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

*Ancianos:* se evaluó el efecto de la edad en la farmacocinética del entecavir comparando sujetos ancianos en el rango de edad de 65 - 83 años (edad media en mujeres 69 años, y de 74 en varones) y

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

*Grupo étnico:* el análisis farmacocinético poblacional no identificó el origen étnico como un parámetro que influya significativamente en la farmacocinética de entecavir. Sin embargo, estas conclusiones sólo pueden aplicarse a los grupos caucásicos y asiáticos, ya que no se estudiaron suficientes sujetos de otras etnias.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicología de dosis repetidas en perros, se observó inflamación perivascular reversible en el sistema nervioso central, para la cual se estableció que las dosis sin efecto correspondían a exposiciones 19 y 10 veces mayores que las alcanzadas en humanos (con 0,5 y 1 mg respectivamente). Esta forma de toxicidad no se observó en estudios de dosis repetidas en otras especies, incluidos los monos, a los que se administró entecavir diariamente durante 1 año con exposiciones  $\geq 100$  veces las alcanzadas en humanos.

En estudios de toxicología en la reproducción en los cuales se administró entecavir a animales durante períodos de hasta 4 semanas, no hubo indicios de alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra con altas exposiciones. Se observaron cambios testiculares (degeneración de los túbulos seminíferos) en los estudios de toxicología de dosis repetidas en roedores y perros con exposiciones  $\geq 26$  veces las alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares evidentes en un estudio a 1 año en monos.

En ratas y conejos gestantes a las que se administraba entecavir, no se observó embriotoxicidad ni efectos sobre las madres con exposiciones  $\geq 21$  veces las alcanzadas en humanos. En ratas sometidas a exposiciones elevadas, se observó toxicidad maternal, toxicidad embriofetal (resorciones), reducción del peso fetal, malformaciones vertebrales y de la cola, osificación reducida (vértebras, esternón y falanges) y aparición de vértebras lumbares y costillas adicionales. En conejos sometidos a exposiciones elevadas, se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioides) y un aumento de la incidencia de la 13ª costilla. En un estudio de toxicidad peri-postnatal en ratas, no se observaron efectos adversos para la progenie. En un estudio independiente en el cual se administró entecavir a ratas preñadas lactantes a dosis de 10 mg/kg, se demostró la exposición fetal a entecavir y la excreción de entecavir a la leche.

No se observaron indicios de genotoxicidad en ninguno de los siguientes estudios: test de Ames de mutagenicidad microbiana, mutagenicidad en células de mamífero, transformación en células embrionarias de hámster sirio. Test de micronúcleos y reparación de ADN en ratas también fueron negativos. Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos a concentraciones considerablemente más elevadas que las que se alcanzan en su uso clínico.

Estudios de carcinogenicidad de dos años: en ratones macho, se observaron aumentos en la incidencia de tumores pulmonares con exposiciones  $\geq 4$  veces las alcanzadas en humanos con 0,5 mg y  $\geq 2$  veces con 1 mg. El desarrollo de tumores estuvo precedido por la proliferación de neumocitos en el pulmón, lo que no se observó en ratas, perros o monos, indicando que un evento clave en la patogenia de los tumores pulmonares observados en los ratones es probablemente específico de la especie. Se observó una mayor incidencia de otros tipos de tumores, entre ellos gliomas cerebrales en ratas macho/hembras, carcinomas hepáticos en ratones macho, tumores vasculares benignos en ratones hembra y adenomas y carcinomas hepáticos en ratas hembra solamente con exposiciones elevadas. Sin embargo, los niveles sin efecto no pudieron ser establecidos con precisión. El valor predictivo de estas observaciones para su extrapolación a humanos no se conoce.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Maltitol (E965)  
Citrato sódico  
Ácido cítrico anhidro  
Metilhidroxibenzoato (E218)  
Propilhidroxibenzoato (E216)  
Saborizante naranja (acacia y saborizantes naturales)  
Hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 6  
Ácido clorhídrico para ajustar el pH a aproximadamente 6  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con agua, otros líquidos u otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años  
Después de la apertura del frasco, la solución puede utilizarse hasta la fecha de caducidad que aparece en el envase.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco en el envase para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños conteniendo 210 ml de solución oral. Cada envase incluye una cucharilla de medida (de polipropileno) con los mililitros marcados desde 1 a 10 ml.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/343/005

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

26 de Junio de 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italia

**B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

▪ **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

▪ **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

▪ **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización se asegurará de que el sistema de farmacovigilancia como se describe en la sección 3.5 incluido en el Módulo 1.8.1 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, está dispuesto y en funcionamiento antes y mientras que el producto se esté comercializando.

Plan de Gestión de Riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detallados en el Plan de Farmacovigilancia como se describe en la versión 4.0 del Plan de Gestión de Riesgos incluido en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquiera otra actualización posterior del PGR de acuerdo con el CHMP.

Según las Guías del CHMP sobre el Plan de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, la actualización del PGR debería presentarse al mismo tiempo que el siguiente Informe Periódico Actualizado de Seguridad (IPS).

Además, debería presentarse una actualización del PGR:

- Cuando se reciba nueva información que pudiera impactar en las especificaciones de seguridad vigentes, en el plan de farmacovigilancia o en las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a que un hecho importante (farmacovigilancia o minimización de riesgo) se haya alcanzado.
- A petición de la EMEA.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO Y DEL EMBALAJE EXTERIOR (PRESENTACIONES EN FRASCO Y BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Baraclude 0,5 mg comprimidos recubiertos con película entecavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de entecavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Blister:** 30 x 1 comprimidos recubiertos con película

90 x 1 comprimidos recubiertos con película

**Frasco:** 30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**Blister:**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

**Frasco:**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<b>Blíster:</b>	EU/1/06/343/003	30 x 1 comprimidos recubiertos con película
	EU/1/06/343/006	90 x 1 comprimidos recubiertos con película
<b>Frasco:</b>	EU/1/06/343/001	30 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**Embalaje exterior:** Baraclude 0,5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Baraclude 0,5 mg comprimidos  
entecavir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO Y DEL EMBALAJE EXTERIOR (PRESENTACIONES EN FRASCO Y BLÍSTER)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Baraclude 1 mg comprimidos recubiertos con película entecavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de entecavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Blister:** 30 x 1 comprimidos recubiertos con película

90 x 1 comprimidos recubiertos con película

**Frasco:** 30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**Blister:**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el envase original.

**Frasco:**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<b>Blíster:</b>	EU/1/06/343/004	30 x 1 comprimidos recubiertos con película
	EU/1/06/343/007	90 x 1 comprimidos recubiertos con película
<b>Frasco:</b>	EU/1/06/343/002	30 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**Embalaje exterior:** Baraclude 1 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Baraclude 1 mg comprimidos  
entecavir

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO Y DEL EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Baraclude 0,05 mg/ml solución oral  
entecavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 0,05 mg de entecavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: maltitol, conservantes E216, E218.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

210 ml de solución oral con una cucharilla de medida.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.  
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/343/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**Embalaje exterior:** Baraclude 0,05 mg/ml

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Baraclude 0,5 mg comprimidos recubiertos con película Entecavir

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Baraclude y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Baraclude
3. Cómo tomar Baraclude
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Baraclude
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES BARACLUDGE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

### Baraclude comprimidos es un medicamento antiviral que se utiliza para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos.

La infección por el virus de la hepatitis B puede causar daños en el hígado. Baraclude reduce la cantidad de virus en su organismo y mejora el estado del hígado.

## 2. ANTES DE TOMAR BARACLUDGE

#### No tome Baraclude

- **si es alérgico (hipersensible)** a entecavir o a cualquiera de los demás componentes de Baraclude.

#### Tenga especial cuidado con Baraclude

- **si ha tenido alguna vez problemas con sus riñones**, informe a su médico. Esto es importante porque Baraclude se elimina del organismo a través de los riñones y es posible que haya que ajustar su dosis o esquema de tratamiento.
- **no deje de tomar Baraclude sin consultar a su médico**, ya que su hepatitis puede empeorar al interrumpir el tratamiento. Cuando se interrumpa su tratamiento con Baraclude, su médico le seguirá controlando y le hará análisis de sangre durante varios meses.
- **informe a su médico si tiene cirrosis hepática** para que le informe sobre los posibles efectos sobre su tratamiento con Baraclude.
- **si está infectado también por el VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana), asegúrese de informar a su médico. No debe tomar Baraclude para el tratamiento de su infección por hepatitis B a menos que tome al mismo tiempo medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, ya que en caso contrario, la eficacia de tratamientos futuros para el VIH podría reducirse. Baraclude no controlará su infección por VIH.
- **tomar Baraclude no impedirá que pueda infectar a otras personas con el virus de la hepatitis B (VHB)** mediante el contacto sexual o de líquidos corporales (incluida la

contaminación de la sangre). Por lo tanto, es importante que tome las precauciones adecuadas para impedir que otras personas se infecten con el VHB. Existe una vacuna para proteger a personas con riesgo de infección con el VHB.

- **Baraclude pertenece a una clase de medicamentos que pueden provocar acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en su sangre) y aumento de tamaño del hígado. Síntomas como náuseas, vómitos y dolor de estómago podrían indicar el desarrollo de acidosis láctica. En ocasiones, este efecto adverso raro pero grave ha llegado a ser mortal. La acidosis láctica se produce con más frecuencia en las mujeres, en especial en las que tienen sobrepeso. Su médico le vigilará periódicamente mientras toma Baraclude.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Toma de Baraclude con los alimentos y bebidas**

En la mayoría de los casos, puede tomar Baraclude con o sin alimentos. Sin embargo, si ha recibido un tratamiento previo con otro medicamento que contenga lamivudina como principio activo, debe considerar lo siguiente. Si ha cambiado a Baraclude porque el tratamiento con lamivudina no tuvo éxito, debe tomar Baraclude con el estómago vacío, una vez al día. Estómago vacío significa como mínimo 2 horas después ó 2 horas antes de la próxima comida.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada. No se ha demostrado que el uso de Baraclude sea seguro durante el embarazo. Baraclude no debe utilizarse durante el embarazo a excepción de que sea claramente necesario, según su médico. Es importante que las mujeres en edad fértil que están en tratamiento con Baraclude utilicen un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazadas.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Baraclude. Si lo está haciendo, comuníquese a su médico. Se desconoce si entecavir, el principio activo de Baraclude, pasa a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es improbable que Baraclude afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. Mareos, fatiga y somnolencia son reacciones adversas frecuentes que podrían alterar la capacidad para conducir y usar máquinas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Baraclude comprimidos**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. CÓMO TOMAR BARACLUDGE**

#### **No todos los pacientes necesitan tomar la misma dosis de Baraclude.**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Baraclude indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal es 0,5 mg ó 1 mg una vez al día (por vía oral).

#### **Su dosis dependerá de:**

- si ya ha sido tratado de una infección por el VHB anteriormente, así como del medicamento que haya recibido.
- si tiene problemas de riñón. Su médico puede recetarle una dosis más baja o indicarle que lo tome con menor frecuencia que una vez al día.

Su médico le aconsejará sobre qué dosis es la correcta para usted. Tome siempre la dosis recomendada por su médico para asegurarse de que el medicamento es totalmente efectivo y para reducir el

desarrollo de resistencia al tratamiento. Tome Baraclude durante todo el tiempo que le haya indicado su médico. Su médico le dirá cuándo debe interrumpir el tratamiento.

#### **Si toma más Baraclude del que debiera**

Póngase en contacto con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Baraclude**

Es importante que no olvide ninguna dosis. Si usted olvida una dosis de Baraclude, debe tomarla enseguida y después tomar la siguiente dosis prevista a la hora habitual. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis, no tome la dosis que olvidó. Espere y tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **No interrumpa el tratamiento con Baraclude sin consultar a su médico**

Algunas personas desarrollan síntomas de hepatitis muy graves al dejar de tomar Baraclude. Informe a su médico inmediatamente de cualquier cambio en los síntomas que observe después de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Baraclude puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los pacientes tratados con Baraclude han notificado los siguientes efectos adversos:  
frecuentes (por lo menos 1 por cada 100 pacientes): dolor de cabeza, insomnio (incapacidad para dormir), fatiga (cansancio extremo), mareos, somnolencia (adormecimiento), vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia (indigestión) e incremento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre.  
poco frecuentes (por lo menos 1 por cada 1.000 pacientes): erupción cutánea, pérdida de cabello.  
raros (por lo menos 1 por cada 10.000 pacientes): reacción alérgica grave.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **5. CONSERVACIÓN DE BARACLUDGE**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Baraclude después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Envase Blíster: no conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

Envase Frasco: no conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

#### **Composición de Baraclude**

- El principio activo es entecavir. Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de entecavir.
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: crosprovidona, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y povidona.

Cubierta pelicular: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E171) y polisorbato 80 (E433).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son blancos o blanquecinos y tienen forma triangular. Están marcados con “BMS” por una cara y con “1611” por la otra cara. Los comprimidos de Baraclude 0,5 mg se suministran en cajas que contienen 30 x 1 ó 90 x 1 comprimidos (en blísters de dosis unitarias) y en frascos que contienen 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Reino Unido

Responsable de la fabricación:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

#### **Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

#### **Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

#### **Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 372 682 7400

#### **Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu/>.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Baraclude 1 mg comprimidos recubiertos con película Entecavir

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Baraclude y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Baraclude
3. Cómo tomar Baraclude
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Baraclude
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES BARACLUDGE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

### Baraclude comprimidos es un medicamento antiviral que se utiliza para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos.

La infección por el virus de la hepatitis B puede causar daños en el hígado. Baraclude reduce la cantidad de virus en su organismo y mejora el estado del hígado.

## 2. ANTES DE TOMAR BARACLUDGE

#### No tome Baraclude

- **si es alérgico (hipersensible)** a entecavir o a cualquiera de los demás componentes de Baraclude.

#### Tenga especial cuidado con Baraclude

- **si ha tenido alguna vez problemas con sus riñones**, informe a su médico. Esto es importante porque Baraclude se elimina del organismo a través de los riñones y es posible que haya que ajustar su dosis o esquema de tratamiento.
- **no deje de tomar Baraclude sin consultar a su médico**, ya que su hepatitis puede empeorar al interrumpir el tratamiento. Cuando se interrumpa su tratamiento con Baraclude, su médico le seguirá controlando y le hará análisis de sangre durante varios meses.
- **informe a su médico si tiene cirrosis hepática** para que le informe sobre los posibles efectos sobre su tratamiento con Baraclude.
- **si está infectado también por el VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana), asegúrese de informar a su médico. No debe tomar Baraclude para el tratamiento de su infección por hepatitis B a menos que tome al mismo tiempo medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, ya que en caso contrario, la eficacia de tratamientos futuros para el VIH podría reducirse. Baraclude no controlará su infección por VIH.
- **tomar Baraclude no impedirá que pueda infectar a otras personas con el virus de la hepatitis B (VHB)** mediante el contacto sexual o de líquidos corporales (incluida la

contaminación de la sangre). Por lo tanto, es importante que tome las precauciones adecuadas para impedir que otras personas se infecten con el VHB. Existe una vacuna para proteger a personas con riesgo de infección con el VHB.

- **Baraclude pertenece a una clase de medicamentos que pueden provocar acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en su sangre) y aumento de tamaño del hígado. Síntomas como náuseas, vómitos y dolor de estómago podrían indicar el desarrollo de acidosis láctica. En ocasiones, este efecto adverso raro pero grave ha llegado a ser mortal. La acidosis láctica se produce con más frecuencia en las mujeres, en especial en las que tienen sobrepeso. Su médico le vigilará periódicamente mientras toma Baraclude.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Toma de Baraclude con los alimentos y bebidas**

En la mayoría de los casos, puede tomar Baraclude con o sin alimentos. Sin embargo, si ha recibido un tratamiento previo con otro medicamento que contenga lamivudina como principio activo, debe considerar lo siguiente. Si ha cambiado a Baraclude porque el tratamiento con lamivudina no tuvo éxito, debe tomar Baraclude con el estómago vacío, una vez al día. Estómago vacío significa como mínimo 2 horas después ó 2 horas antes de la próxima comida.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada. No se ha demostrado que el uso de Baraclude sea seguro durante el embarazo. Baraclude no debe utilizarse durante el embarazo a excepción de que sea claramente necesario, según su médico. Es importante que las mujeres en edad fértil que están en tratamiento con Baraclude utilicen un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazadas.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Baraclude. Si lo está haciendo, comuníquese a su médico. Se desconoce si entecavir, el principio activo de Baraclude, pasa a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es improbable que Baraclude afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. Mareos, fatiga y somnolencia son reacciones adversas frecuentes que podrían alterar la capacidad para conducir y usar máquinas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Baraclude comprimidos**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. CÓMO TOMAR BARACLUDGE**

#### **No todos los pacientes necesitan tomar la misma dosis de Baraclude.**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Baraclude indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal es 0,5 mg ó 1 mg una vez al día (por vía oral).

#### **Su dosis dependerá de:**

- si ya ha sido tratado de una infección por el VHB anteriormente, así como del medicamento que haya recibido.
- si tiene problemas de riñón. Su médico puede recetarle una dosis más baja o indicarle que lo tome con menor frecuencia que una vez al día.

Su médico le aconsejará sobre qué dosis es la correcta para usted. Tome siempre la dosis recomendada por su médico para asegurarse de que el medicamento es totalmente efectivo y para reducir el

desarrollo de resistencia al tratamiento. Tome Baraclude durante todo el tiempo que le haya indicado su médico. Su médico le dirá cuándo debe interrumpir el tratamiento.

#### **Si toma más Baraclude del que debiera**

Póngase en contacto con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Baraclude**

Es importante que no olvide ninguna dosis. Si usted olvida una dosis de Baraclude, debe tomarla enseguida y después tomar la siguiente dosis prevista a la hora habitual. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis, no tome la dosis que olvidó. Espere y tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **No interrumpa el tratamiento con Baraclude sin consultar a su médico**

Algunas personas desarrollan síntomas de hepatitis muy graves al dejar de tomar Baraclude. Informe a su médico inmediatamente de cualquier cambio en los síntomas que observe después de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Baraclude puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los pacientes tratados con Baraclude han notificado los siguientes efectos adversos:  
frecuentes (por lo menos 1 por cada 100 pacientes): dolor de cabeza, insomnio (incapacidad para dormir), fatiga (cansancio extremo), mareos, somnolencia (adormecimiento), vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia (indigestión) e incremento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre.  
poco frecuentes (por lo menos 1 por cada 1.000 pacientes): erupción cutánea, pérdida de cabello.  
raros (por lo menos 1 por cada 10.000 pacientes): reacción alérgica grave.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **5. CONSERVACIÓN DE BARACLUDGE**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Baraclude después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Envase Blíster: no conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

Envase Frasco: no conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

#### **Composición de Baraclude**

- El principio activo es entecavir. Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de entecavir.
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: crosprovidona, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y povidona.

Cubierta pelicular: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro rojo.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son rosa y tienen forma triangular. Están marcados con “BMS” por una cara y con “1612” por la otra cara. Los comprimidos de Baraclude 1 mg se suministran en cajas que contienen 30 x 1 ó 90 x 1 comprimidos (en blísters de dosis unitarias) y en frascos que contienen 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Reino Unido

Responsable de la fabricación:

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Contrada Fontana del Ceraso

03012 Anagni (FR)

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

#### **Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

#### **Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

#### **Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.

Tel: + 372 682 7400

#### **Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu/>.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Baraclude 0,05 mg/ml solución oral Entecavir

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Baraclude y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Baraclude
3. Cómo tomar Baraclude
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Baraclude
6. Información adicional

## **1. QUÉ ES BARACLUDGE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

### **Baraclude solución oral es un medicamento antiviral que se utiliza para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos.**

La infección por el virus de la hepatitis B puede causar daños en el hígado. Baraclude reduce la cantidad de virus en su organismo y mejora el estado del hígado.

## **2. ANTES DE TOMAR BARACLUDGE**

#### **No tome Baraclude**

- **si es alérgico (hipersensible)** a entecavir o a cualquiera de los demás componentes de Baraclude.

#### **Tenga especial cuidado con Baraclude**

- **si ha tenido alguna vez problemas con sus riñones**, informe a su médico. Esto es importante porque Baraclude se elimina del organismo a través de los riñones y es posible que haya que ajustar su dosis o esquema de tratamiento.
- **no deje de tomar Baraclude sin consultar a su médico**, ya que su hepatitis puede empeorar al interrumpir el tratamiento. Cuando se interrumpa su tratamiento con Baraclude, su médico le seguirá controlando y le hará análisis de sangre durante varios meses.
- **informe a su médico si tiene cirrosis hepática** para que le informe sobre los posibles efectos sobre su tratamiento con Baraclude.
- **si está infectado también por el VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana), asegúrese de informar a su médico. No debe tomar Baraclude para el tratamiento de su infección por hepatitis B a menos que tome al mismo tiempo medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, ya que en caso contrario, la eficacia de tratamientos futuros para el VIH podría reducirse. Baraclude no controlará su infección por VIH.
- **tomar Baraclude no impedirá que pueda infectar a otras personas con el virus de la hepatitis B (VHB)** mediante el contacto sexual o de líquidos corporales (incluida la

contaminación de la sangre). Por lo tanto, es importante que tome las precauciones adecuadas para impedir que otras personas se infecten con el VHB. Existe una vacuna para proteger a personas con riesgo de infección con el VHB.

- **Baraclude pertenece a una clase de medicamentos que pueden provocar acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en su sangre) y aumento de tamaño del hígado. Síntomas como náuseas, vómitos y dolor de estómago podrían indicar el desarrollo de acidosis láctica. En ocasiones, este efecto adverso raro pero grave ha llegado a ser mortal. La acidosis láctica se produce con más frecuencia en las mujeres, en especial en las que tienen sobrepeso. Su médico le vigilará periódicamente mientras toma Baraclude.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **Toma de Baraclude con los alimentos y bebidas**

En la mayoría de los casos, puede tomar Baraclude con o sin alimentos. Sin embargo, si ha recibido un tratamiento previo con otro medicamento que contenga lamivudina como principio activo, debe considerar lo siguiente. Si ha cambiado a Baraclude porque el tratamiento con lamivudina no tuvo éxito, debe tomar Baraclude con el estómago vacío, una vez al día. Estómago vacío significa como mínimo 2 horas después ó 2 horas antes de la próxima comida.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está embarazada o tiene previsto quedarse embarazada. No se ha demostrado que el uso de Baraclude sea seguro durante el embarazo. Baraclude no debe utilizarse durante el embarazo a excepción de que sea claramente necesario, según su médico. Es importante que las mujeres en edad fértil que están en tratamiento con Baraclude utilicen un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazadas.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Baraclude. Si lo está haciendo, comuníquese a su médico. Se desconoce si entecavir, el principio activo de Baraclude, pasa a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es improbable que Baraclude afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. Mareos, fatiga y somnolencia son reacciones adversas frecuentes que podrían alterar la capacidad para conducir y usar máquinas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Baraclude solución oral**

Este medicamento contiene maltitol. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este producto contiene metilhidroxibenzoato (E218) y propilhidroxibenzoato (E216) que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

### **3. CÓMO TOMAR BARACLUDGE**

#### **No todos los pacientes necesitan tomar la misma dosis de Baraclude.**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Baraclude indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. La dosis normal es 0,5 mg (10 ml) ó 1 mg (20 ml) una vez al día (por vía oral).

#### **Su dosis dependerá de:**

- si ya ha sido tratado de una infección por el VHB anteriormente, así como del medicamento que haya recibido.

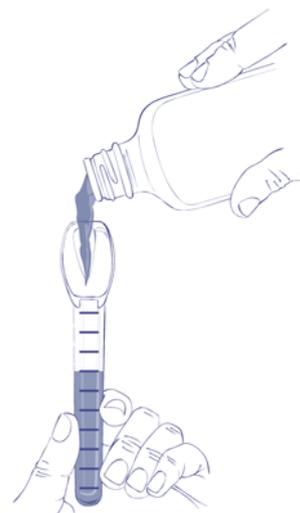
- si tiene problemas de riñón. Su médico puede recetarle una dosis más baja o indicarle que lo tome con menor frecuencia que una vez al día.

Su médico le aconsejará sobre qué dosis es la correcta para usted. Tome siempre la dosis recomendada por su médico para asegurarse de que el medicamento es totalmente efectivo y para reducir el desarrollo de resistencia al tratamiento. Tome Baraclude durante todo el tiempo que le haya indicado su médico. Su médico le dirá cuándo debe interrumpir el tratamiento.

La solución oral de entecavir está concebida para uso directo. Esta solución no debe diluirse o mezclarse con agua u otros líquidos.

Baraclude solución oral viene acompañada de una cucharilla de medida con los mililitros (ml) marcados desde 1 a 10 ml. La cucharilla se utiliza de la siguiente forma:

1. Sustener la cucharilla en posición vertical (derecha) y llenarla gradualmente hasta la marca correspondiente a la dosis indicada por su médico. Colocando la cucharilla con las marcas del volumen a la altura de los ojos, controlar que se ha llenado hasta la marca adecuada.
2. Tragar el medicamento directamente de la cucharilla de medida.
3. Después de cada uso, enjuagar la cucharilla con agua y dejarla secar al aire.



#### **Si toma más Baraclude del que debiera**

Póngase en contacto con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Baraclude**

Es importante que no olvide ninguna dosis. Si usted olvida una dosis de Baraclude, debe tomarla enseguida y después tomar la siguiente dosis prevista a la hora habitual. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis, no tome la dosis que olvidó. Espere y tome la dosis siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **No interrumpa el tratamiento con Baraclude sin consultar a su médico**

Algunas personas desarrollan síntomas de hepatitis muy graves al dejar de tomar Baraclude. Informe a su médico inmediatamente de cualquier cambio en los síntomas que observe después de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Baraclude puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los pacientes tratados con Baraclude han notificado los siguientes efectos adversos:  
frecuentes (por lo menos 1 por cada 100 pacientes): dolor de cabeza, insomnio (incapacidad para dormir), fatiga (cansancio extremo), mareos, somnolencia (adormecimiento), vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia (indigestión) e incremento de los niveles de enzimas hepáticas en sangre.  
poco frecuentes (por lo menos 1 por cada 1.000 pacientes): erupción cutánea, pérdida de cabello.

raros (por lo menos 1 por cada 10.000 pacientes): reacción alérgica grave.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE BARACLUDGE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Baracludge después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el frasco en el envase original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Baracludge

- El principio activo es entecavir. Cada ml de solución oral contiene 0,05 mg de entecavir.
- Los demás componentes son: ácido cítrico anhidro, maltitol (E965), metilhidroxibenzoato (E218), propilhidroxibenzoato (E216), saborizante naranja (acacia y saborizantes naturales), citrato sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

### Aspecto del producto y contenido del envase

La solución oral es clara, incolora o ligeramente amarillenta. Baracludge 0,05 mg/ml solución oral se suministra en un frasco que contiene 210 ml de solución oral.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:  
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Reino Unido

Responsable de la fabricación:  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**  
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**  
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 420 221 016 111

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 372 682 7400

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 370 5 2790 762

La cucharilla de medida es fabricada por: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

El Representante autorizado para Comar Plastics en la EEA, es: MDSS, Burckhardstrasse 1, 30163 Hannover, Alemania.

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu/>.