



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **1031**

BUENOS AIRES, **15 FEB 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023707-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante en el país de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BARACLUDE / ENTECAVIR (COMO MONOHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg - 1 mg - SOLUCION ORAL 0,05 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 52.471.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1031

Que a fojas 334 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BARACLUDE / ENTECAVIR (COMO MONOHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg - 1 mg - SOLUCION ORAL 0,05 mg/ml, aprobada por Certificado N° 52.471 y Disposición N° 5507/05, propiedad de la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante en el país de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., cuyos textos constan de fojas 4 a 43, 45 a 84 y 86 a 125, para los prospectos y de fojas 3, 44 y 85, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5507/05 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 43 y el rótulo autorizado por la foja 3, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

40
A H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

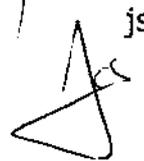
DISPOSICIÓN N° 1031

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.471 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023707-12-2

DISPOSICIÓN N°


js


1031


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**1.031**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.471 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante en el país de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BARACLUDE / ENTECAVIR (COMO MONOHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,5 mg - 1 mg - SOLUCION ORAL 0,05 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5507/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011288-05-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1505/11.-	Prospectos de fs. 4 a 43, 45 a 84 y 86 a 125, corresponde desglosar de fs. 4 a 43.- Rótulos de fs. 3, 44 y 85, corresponde desglosar fs. 3.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., representante en el país de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., Titular del Certificado de Autorización N° 52.471 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días... **15 FEB 2013** ...del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-023707-12-2

DISPOSICIÓN N°

js

1031


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.






1031
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE RÓTULO

BARACLUDE

ENTECAVIR

Comprimidos Recubiertos 0,5 / 1 mg- 30 comprimidos recubiertos para uso oral

Solución Oral 0,05 mg/ml- 210 ml

Cada comprimido recubierto contiene 0,5 mg de entecavir como monohidrato y excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, opadry blanco YS-1-18027-A (dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, polisorbato 80).

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de entecavir como monohidrato y excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, opadry rosado, 03B14899 (dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, óxido de hierro rojo).

Cada ml de solución oral contiene 0,05 mg de entecavir como monohidrato y excipientes: metilparabeno, propilparabeno, maltitol, sabor naranja, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio dihidrato, agua purificada o agua para inyección c.s.p.

Conservación: Conserve a temperatura inferior a 30°C.

Información adicional: Ver inserto/prospecto

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: Bristol-Myers Squibb Company- 4601 Highway 62 East – Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Argentina:

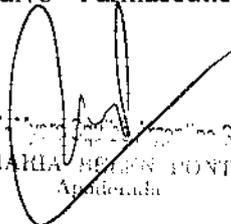
Industria norteamericana. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.471

Venta bajo receta archivada- Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELÉN PONT
Apoderada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello
Farmacéutica
Co-Directora Técnica

ACS

BARACLUDE Harmonized Spanish Insert

Includes the following revisions: addition of data from Study AI463085 in Black/African American patients; addition of data from Study AI463109 in liver transplant recipients; description of safety results from Study AI463109 in liver transplant recipients; editorial revisions – OCTOBER 2012

**Baraclude[®] (entecavir)****Tabletas/Comprimidos Recubiertos
Solución Oral****ADVERTENCIA: EXACERBACIONES AGUDAS SEVERAS DE HEPATITIS B, PACIENTES COINFECTADOS CON VIH Y VHB, Y ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA**

Exacerbaciones agudas severas de hepatitis B han sido reportadas en pacientes que han discontinuado la terapia antihepatitis B, incluyendo entecavir. La función hepática debe ser estrechamente monitoreada con seguimiento clínico y de laboratorio al menos por algunos meses en pacientes que discontinúan la terapia antihepatitis B. En caso necesario, puede requerirse la iniciación de terapia antihepatitis B [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Experiencias clínicas limitadas sugieren que existe una posibilidad para el desarrollo de resistencia a los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa al VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) si BARACLUDE es utilizado para tratar el virus de la hepatitis B (VHB) crónica en pacientes con infección del VIH que no están siendo tratados. El tratamiento con BARACLUDE no está recomendado en pacientes coinfectados por VIH/VHB que no estén recibiendo también una terapia antirretroviral altamente activa (HAART) [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación con antirretrovirales [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Nota: Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA FAVNY BONT
Apoderada

1

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marques
Farmacéutico
Co-Director Técnico

AS

03/14

5

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Tabletas/Comprimidos recubiertos

Cada tableta/comprimido recubierto contiene:	<i>x 0,5 mg</i>	<i>x 1 mg</i>
Entecavir (como monohidrato)	0,5 mg	1 mg
Excipientes		
Lactosa monohidrato	120,5 mg	241 mg
Celulosa microcristalina	65 mg	130 mg
Crospovidona	8 mg	16 mg
Povidona	5 mg	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg	2 mg
Opadry blanco YS-1-18027-A (dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, polisorbato 80)	6 mg	--
Opadry rosado, 03B14899 (dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, óxido de hierro rojo)	--	12 mg

Solución Oral

Cada mL contiene:

Entecavir (como monohidrato)	0,05 mg
Excipientes	
Metilparabeno	1,5 mg
Propilparabeno	0,18 mg
Maltitol	380 mg
Sabor naranja	0,25 mg
Ácido cítrico anhidro	0,37 mg
Citrato de sodio, dihidrato	2,4 mg
Agua purificada o Agua para inyección c.s.p.	1 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa activo frente al virus de la hepatitis B.

1 INDICACIONES Y USO

BARACLUDE está indicado para el tratamiento de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis B en adultos con evidencia de replicación viral activa y con evidencia

2

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARLE BULLY PONT
 Abadía

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo W. Karouss
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

JS

de elevaciones persistentes en las aminotransferasas séricas (ALT o AST) o enfermedad histológicamente activa.

Los siguientes puntos deben considerarse al iniciar el tratamiento con BARACLUDGE:

- Esta indicación se basa en las respuestas histológicas, virológicas, bioquímicas y serológicas en sujetos adultos sin tratamiento previo con nucleósidos y resistentes a lamivudina con infección crónica por VHB HBeAg positivo o HBeAg negativo y enfermedad hepática compensada [ver *Estudios Clínicos (14)*].
- Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos de un estudio controlado en sujetos adultos con infección crónica por VHB y enfermedad hepática descompensada [ver *Reacciones Adversas (6.1)* y *Estudios Clínicos (14.1)*].
- Están disponibles datos virológicos, bioquímicos y serológicos para un número limitado de sujetos adultos con coinfección por VIH/VHB que recibieron previamente tratamiento con lamivudina [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)* y *Estudios Clínicos (14.1)*].

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

BARACLUDGE debe ser administrado con el estómago vacío (al menos 2 horas antes y 2 horas después de comer).

2.1 Dosis Recomendada

Enfermedad Hepática Compensada

La dosis recomendada de BARACLUDGE para infección crónica por virus de hepatitis B en adultos y adolescentes mayores de 16 años sin tratamiento previo con nucleósidos es de 0,5 mg una vez al día.

La dosis recomendada de BARACLUDGE en adultos y adolescentes de por lo menos 16 años de edad con historia de viremia por hepatitis B mientras reciben lamivudina o con mutaciones conocidas de resistencia a lamivudina o telbivudina en la posición rtM204I/V con o sin las posiciones rtL180M, rtL80I/V o rtV173L es de 1 mg una vez al día.

Enfermedad Hepática Descompensada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA DELFIN BONT
Autorizada

3

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquet
Farmacéutico
Co-Director Técnico

AS

La dosis recomendada de BARACLUDE para infección crónica por virus de hepatitis B en adultos con enfermedad hepática descompensada es de 1 mg una vez al día.

Solución Oral

La Solución Oral de BARACLUDE contiene 0,05 mg de entecavir por mililitro. Por lo tanto, 10 mL de la solución oral proveen una dosis de 0,5 mg y 20 mL proveen una dosis de 1 mg de entecavir.

2.2 Deterioro Renal

En sujetos con deterioro renal, el aclaramiento oral aparente de entecavir disminuyó cuando disminuyó el aclaramiento de creatinina [ver *Farmacología Clínica (12.3)*]. Se recomienda ajustar la dosis para pacientes con aclaramiento de creatinina <50 mL/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), como se muestra en la Tabla 1. Se prefieren los regímenes de dosis única diaria.

Tabla 1: Dosis recomendada de BARACLUDE en pacientes con deterioro renal

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis usual (0,5 mg)	Resistente a lamivudina o Enfermedad hepática descompensada (1 mg)
≥50	0,5 mg una vez al día	1 mg una vez al día
30 a <50	0,25 mg una vez al día ^a ○	0,5 mg una vez al día ○
	0,5 mg cada 48 horas	1 mg cada 48 horas
10 a <30	0,15 mg una vez al día ^a ○	0,3 mg una vez al día ^a ○
	0,5 mg cada 72 horas	1 mg cada 72 horas
<10 Hemodiálisis ^b o DPAC	0,05 mg una vez al día ^a ○	0,1 mg una vez al día ○
	0,5 mg cada 7 días	1 mg cada 7 días

^a Para dosis menores a 0,5 mg, se recomienda la Solución Oral de BARACLUDE.

^b Si se administra en día de hemodiálisis, administre BARACLUDE después de la sesión de hemodiálisis.

2.3 Deterioro Hepático

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con deterioro hepático.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MAHLE FARMACIA S.R.L.
Buenos Aires

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marañón
Farmacéutico
Co-Director Técnico

2.4 Duración del Tratamiento

La duración óptima del tratamiento con BARACLUDE para pacientes con infección crónica causada por el virus de la hepatitis B y la relación entre tratamiento y resultados a largo plazo como cirrosis y carcinoma hepatocelular son aún desconocidas.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- BARACLUDE 0,5 mg en tabletas/comprimidos recubiertos blancos a grisáceos, de forma triangular, con "BMS" moldeado a un lado y "1611" en el otro lado.
- BARACLUDE 1 mg en tabletas/comprimidos recubiertos rosados, de forma triangular, con "BMS" moldeado a un lado y "1612" en el otro lado.
- BARACLUDE 0,05 mg/mL Solución Oral en solución acuosa clara, incolora a amarilla pálida, lista para usar, en sabor naranja.

4 CONTRAINDICACIONES

BARACLUDE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a entecavir o a cualquier componente del producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Exacerbaciones Agudas Severas de la Hepatitis B

Exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B han sido reportadas en pacientes que han discontinuado el tratamiento antihepatitis B, incluyendo entecavir [ver *Reacciones Adversas (6.1)*]. La función hepática debe ser estrechamente monitorizada con seguimiento clínico y de laboratorio al menos por unos meses después de discontinuar el tratamiento antihepatitis B. Si es apropiado, la reanudación del tratamiento antihepatitis B puede ser garantizada.

5.2 Pacientes Coinfectados con VIH y VHB

BARACLUDE no ha sido evaluado en pacientes coinfectados con VIH/VHB que no estaban tratados simultáneamente con un tratamiento efectivo frente al VIH. La experiencia clínica limitada sugiere que existe una posibilidad para el desarrollo de la resistencia del VIH a los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa si BARACLUDE es utilizado para tratar la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes con infección por el VIH que no están siendo tratados [ver *Microbiología*

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA...
...
...

5

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquet
Farmacéutico
Co-Director Técnico

4-10-2011 P

(12.4)]. Por lo tanto, el tratamiento con BARACLUDE no está recomendado en los pacientes coinfectados por VIH/VHB que no estén recibiendo al mismo tiempo una terapia antirretroviral altamente activa (HAART). Antes de iniciar el tratamiento con BARACLUDE, se ofrecerá, a todos los pacientes, realizar el análisis de anticuerpos frente al VIH. BARACLUDE no ha sido estudiado como tratamiento de la infección por VIH y no está recomendado para este uso.

5.3 Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportadas con el uso de análogos nucleósidos, incluyendo BARACLUDE, solos o en combinación con antirretrovirales. La mayoría de estos casos se han reportado en mujeres. La obesidad y la prolongada exposición a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes con factores conocidos de riesgo para enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

Se han informado casos de acidosis láctica con el uso de BARACLUDE, a menudo asociados con descompensación hepática, otras afecciones médicas graves o exposiciones a fármacos. Es posible que los pacientes con enfermedad hepática descompensada tengan un mayor riesgo de sufrir acidosis láctica. El tratamiento con BARACLUDE debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle problemas clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de una marcada elevación de las transaminasas).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Exacerbaciones de la hepatitis después de discontinuar el tratamiento [ver *Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis [ver *Recuadro de Advertencia, Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquer
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA BELLA
 Apodestada

A

6.1 Experiencia de los Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

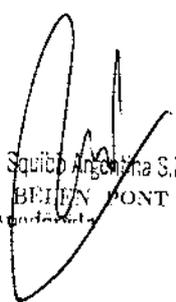
Enfermedad Hepática Compensada

La evaluación de las reacciones adversas está basada en cuatro estudios (AI463014, AI463022, AI463026 y AI463027) en los cuales 1720 sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis B y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento doble-ciego con BARACLUDE 0,5 mg/día (n=679), BARACLUDE 1 mg/día (n=183) o lamivudina (n=858) hasta por 2 años. La mediana de duración de la terapia fue de 69 semanas para los sujetos tratados con BARACLUDE y de 63 semanas para los sujetos tratados con lamivudina en los Estudios AI463022 y AI463027, y de 73 semanas para los sujetos tratados con BARACLUDE y de 51 semanas para los sujetos tratados con lamivudina en los Estudios AI463026 y AI463014. Los perfiles de seguridad de BARACLUDE y lamivudina fueron comparables en estos estudios.

Las reacciones adversas más comunes de cualquier severidad ($\geq 3\%$) con al menos una relación posible con el fármaco de estudio para sujetos tratados con BARACLUDE fueron dolor de cabeza, fatiga, mareos y náusea. Las reacciones adversas más comunes entre los sujetos tratados con lamivudina fueron dolor de cabeza, fatiga y mareos. El uno por ciento de los sujetos tratados con BARACLUDE en estos cuatro estudios comparado con el 4% de los sujetos tratados con lamivudina discontinuó el tratamiento por eventos adversos o por resultados de pruebas de laboratorio anormales.

Reacciones adversas clínicas de intensidad entre moderada a severa y consideradas al menos como posiblemente relacionadas con el tratamiento en cuatro estudios clínicos en los cuales se comparó a BARACLUDE con lamivudina son presentadas en la Tabla 2.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquet
Farmacéutico
Co-Director Técnico


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELEN FONT
Agente

AKS



LC

Tabla 2: Reacciones^a adversas clínicas de intensidad moderada-severa (grados 2-4) reportadas en cuatro estudios clínicos con entecavir a lo largo de 2 años

Órgano-Sistema / Reacción adversa	Sin tratamiento previo con nucleósidos ^b		Resistentes a lamivudina ^c	
	BARACLUDE 0,5 mg n=679	Lamivudina 100 mg n=668	BARACLUDE 1 mg n=183	Lamivudina 100 mg n=190
Cualquier reacción adversa de grado 2 a 4 ^a	15%	18%	22%	23%
Gastrointestinal				
Diarrea	<1%	0	1%	0
Dispepsia	<1%	<1%	1%	0
Náusea	<1%	<1%	<1%	2%
Vómito	<1%	<1%	<1%	0
General				
Fatiga	1%	1%	3%	3%
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	2%	2%	4%	1%
Mareo	<1%	<1%	0	1%
Somnolencia	<1%	<1%	0	0
Psiquiátrico				
Insomnio	<1%	<1%	0	<1%

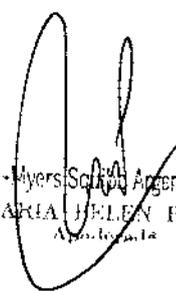
^a Incluye eventos de relación posible, probable, cierta o desconocida con el tratamiento.

^b Estudios A1463022 y A1463027.

^c Incluye Estudio A1463026 y los grupos de tratamiento con BARACLUDE 1 mg y lamivudina del Estudio A1463014, un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego Fase 2 de tres dosis de BARACLUDE (0,1, 0,5 y 1 mg) una vez al día versus lamivudina continuada a 100 mg una vez al día por un período de hasta 52 semanas en sujetos que experimentaron viremia recurrente durante el tratamiento con lamivudina.

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se detalla la frecuencia de anomalías de laboratorio seleccionadas, emergentes del tratamiento y reportadas durante la terapia en cuatro estudios clínicos en los cuales se comparó a BARACLUDE con lamivudina.


 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARIA HELEN PONT 8
 Apellido

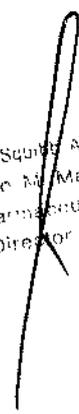

 Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Marquet
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas, emergentes del tratamiento^a y reportadas en cuatro ensayos clínicos con entecavir hasta 2 años

Análisis	Sin tratamiento previo con nucleósidos ^b		Resistentes a lamivudina ^c	
	BARACLUDE 0,5 mg n=679	Lamivudina 100 mg n=668	BARACLUDE 1 mg n=183	Lamivudina 100 mg n=190
Cualquier anormalidad en los análisis de grado 3 a 4 ^d	35%	36%	37%	45%
ALT				
>10 × LSN y >2 × línea de base	2%	4%	2%	11%
ALT >5,0 × LSN	11%	16%	12%	24%
Albúmina <2,5 g/dL	<1%	<1%	0	2%
Bilirrubina total >2,5 × LSN	2%	2%	3%	2%
Lipasa ≥2,1 × LSN	7%	6%	7%	7%
Creatinina >3,0 × LSN	0	0	0	0
Incremento de creatinina confirmado ≥0,5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
Hiperglicemia, en ayuno >250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
Glicosuria ^e	4%	3%	4%	6%
Hematuria ^f	9%	10%	9%	6%
Plaquetas <50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

^a Valor que empeora, con relación a la línea de base, durante el tratamiento a Grado 3 ó 4 para todos los parámetros excepto albúmina (cualquier valor durante el tratamiento <2,5 g/dL), creatinina incrementada confirmada ≥0,5 mg/dL, y ALT >10 × LSN y >2 × línea de base.

^b Estudios AI463022 y AI463027.

^c Incluye el Estudio AI463026 y los grupos de tratamiento con BARACLUDE 1 mg y lamivudina del Estudio AI463014, un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego Fase 2 de tres dosis de BARACLUDE (0,1, 0,5 y 1 mg) una vez al día versus lamivudina continuada a 100 mg una vez al día por un periodo de hasta 52 semanas en sujetos que experimentaron viremia recurrente durante el tratamiento con lamivudina.

^d Incluye hematología, perfil bioquímico de rutina, análisis de la función hepática y renal, análisis de orina y enzimas pancreáticas.

^e Grado 3 = 3+, grande, ≥500 mg/dL; Grado 4 = 4+, marcado, grave.

^f Grado 3 = 3+, grande; Grado 4 = ≥4+, marcado, grave, mucho.

LSN = Límite superior normal.

Entre los sujetos tratados con BARACLUDE en estos estudios, las elevaciones de ALT durante el tratamiento mayores que 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y mayores que 2 veces el nivel basal generalmente se resolvieron con la continuación del tratamiento. La mayoría de estas exacerbaciones estuvo asociada con una reducción ≥2 log₁₀/mL en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MALLA DE JEN PONT
ARGENTINA

9

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Exacerbaciones de la Hepatitis después de Discontinuar el Tratamiento ¹³

La exacerbación de la hepatitis o el aumento de la ALT se definió como un nivel ALT $>10 \times$ LSN y $>2 \times$ el nivel de referencia del sujeto (mínima de la medición basal o de la última medición al finalizar la dosis). La Tabla 4 presenta la proporción de sujetos en cada estudio que experimentaron aumentos de ALT posteriores al tratamiento de todos los sujetos que discontinuaron el tratamiento (independientemente del motivo). En estos estudios, a un subgrupo de sujetos se les permitió que discontinuaran el tratamiento en la semana 52 o posteriormente si habían alcanzado la respuesta al tratamiento definida por el protocolo. Si se discontinúa BARACLUDE sin tener en cuenta la respuesta al tratamiento, el índice de exacerbaciones post-tratamiento podría ser mayor. [Ver también *Advertencias y Precauciones (5.1).*]

Tabla 4: Exacerbaciones de hepatitis durante el seguimiento sin tratamiento, sujetos en Estudios AI463022, AI463027 y AI463026

	Sujetos con elevaciones ALT $>10 \times$ LSN y $>2 \times$ referencia ^a	
	BARACLUDE	Lamivudina
Sin tratamiento previo con nucleósidos		
HBeAg-positivo	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg-negativo	24/302 (8%)	30/270 (11%)
Resistentes a lamivudina	6/52 (12%)	0/16

^a La referencia es la mínima de la medición basal o de la última medición al finalizar la dosis. La mediana de tiempo hasta la exacerbación fuera del tratamiento fue de 23 semanas en los sujetos tratados con BARACLUDE y de 10 semanas en los sujetos tratados con lamivudina.

Enfermedad Hepática Descompensada

El estudio AI463048 fue un estudio randomizado, abierto, de BARACLUDE 1 mg una vez al día en comparación con adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día administrados, durante un máximo de 48 semanas, a sujetos adultos con infección crónica por el VHB y evidencia de descompensación hepática, definida con un puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) de 7 o mayor [ver *Estudios Clínicos (14.1)*]. Entre los 102 sujetos tratados con BARACLUDE, los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes y de cualquier gravedad, independientemente de la causalidad, que se produjeron hasta la Semana 48, fueron edema periférico (16%), ascitis (15%), pirexia (14%), encefalopatía hepática (10%), e infección respiratoria alta (10%). Las reacciones adversas clínicas no enumeradas en la Tabla 2 y observadas hasta la Semana 48 incluyen disminución del bicarbonato en sangre (2%) e insuficiencia renal ($<1\%$).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA TERESA SILENT
Argentina

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquet
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Dieciocho de los 102 (18%) sujetos tratados con BARACLUDE y 18 de los 89 (20%) sujetos tratados con adefovir dipivoxil murieron durante las primeras 48 semanas de tratamiento. La mayoría de las muertes (11 en el grupo que recibió BARACLUDE y 16 en el grupo que recibió adefovir dipivoxil) se debieron a causas hepáticas, como insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y hemorragia digestiva alta. El índice de carcinoma hepatocelular (CHC) hasta la Semana 48 fue del 6% (6/102) en los sujetos que recibieron tratamiento con BARACLUDE y del 8% (7/89) en los sujetos que recibieron tratamiento con adefovir dipivoxil. El 5% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso en la Semana 48.

En ambos grupos de tratamiento, ninguno de los sujetos presentó exacerbación hepática durante el tratamiento ($ALT > 2 \times$ nivel basal y $> 10 \times$ LSN) hasta la Semana 48. Once de 102 (11%) de los sujetos que recibieron tratamiento con BARACLUDE y 11/89 (13%) de los sujetos tratados con adefovir dipivoxil tuvieron un aumento confirmado en la creatinina sérica de 0,5 mg/dL hasta la Semana 48.

Coinfección por el VHB/VIH

El perfil de seguridad de BARACLUDE 1 mg (n=51) administrado en sujetos coinfectados por el VHB/VIH enrolados en el estudio A1463038 fue similar al del placebo (n=17) durante 24 semanas de tratamiento ciego, y fue similar al registrado en los sujetos sin infección por el VIH [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Receptores de Trasplante de Hígado

Entre los 65 pacientes que recibieron BARACLUDE en un ensayo abierto post-trasplante de hígado [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*], la frecuencia y la naturaleza de los eventos adversos fueron consistentes con lo esperado en pacientes que han recibido un trasplante hepático y con el perfil de seguridad conocido de BARACLUDE.

6.2 Experiencia Durante la Etapa Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la etapa posterior a la comercialización de BARACLUDE. Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a BARACLUDE.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Acidosis láctica.

Trastornos hepatobiliares: Aumento de las transaminasas.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo: Alopecia, erupción.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como entecavir es principalmente eliminado por los riñones [ver *Farmacología Clínica (12.3)*], la coadministración de BARACLUDE con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas tanto de entecavir como del fármaco coadministrado. La coadministración de entecavir con lamivudina, adefovir dipivoxil o tenofovir disoproxil fumarato no resultó en interacciones significativas de fármacos. Los efectos de la coadministración de BARACLUDE con otros fármacos que se eliminan por vía renal o que se conoce que afectan la función renal no han sido evaluados y los pacientes deben ser monitorizados de cerca por eventos adversos cuando BARACLUDE es coadministrado con tales fármacos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados de BARACLUDE en mujeres embarazadas. Cuando se administró entecavir a ratas y conejos gestantes a exposiciones 28 y 212 veces la exposición humana a la máxima dosis humana, no hubo signos de toxicidad embriofetal. Debido a que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, BARACLUDE debe ser usado durante el embarazo solo si es evidentemente necesario y después de cuidadosas consideraciones de los riesgos y beneficios.

Se realizaron estudios de desarrollo de toxicidad en ratas y conejos. No hubo signos de toxicidad embriofetal o materna cuando se les administró a las ratas y los conejos gestantes dosis orales de entecavir a exposiciones de aproximadamente 28 (rata) y 212 (conejo) veces la exposición humana alcanzada con la máxima dosis humana recomendada de 1 mg/día. En ratas, se observó toxicidad materna, toxicidad embriofetal (resorciones), menor peso fetal, malformaciones de cola y vértebras, osificación reducida (vértebras, esternones y falanges) y vértebras lumbares y costillas adicionales se observaron a exposiciones 3100 veces superiores a la exposición humana. En conejos se observó toxicidad embriofetal (resorciones), osificación reducida (hioide) y una creciente

incidencia de la 13^a costilla con exposiciones 883 veces superiores a la humana. En un estudio perinatal y postnatal, no se evidenciaron efectos adversos en la descendencia cuando se administró entecavir oralmente a ratas a exposiciones 94 veces mayores que la humana.

8.2 Trabajo de Parto y Parto

No hay estudios en mujeres embarazadas, como tampoco hay datos sobre el efecto de BARACLUDE en la transmisión del VHB de la madre al infante. Por tanto, se deben adoptar las medidas necesarias para prevenir el contagio neonatal con VHB.

8.3 Madres Lactantes

No se conoce si BARACLUDE es excretado en la leche materna; sin embargo, entecavir es excretado en la leche de ratas. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por BARACLUDE, se debe adoptar una decisión de suspender la lactancia o suspender BARACLUDE tomando en consideración la importancia de la continuación del tratamiento contra la hepatitis B en la madre y los beneficios conocidos de la lactancia materna.

8.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de entecavir en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad.

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de BARACLUDE no incluyeron números suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Entecavir es sustancialmente excretado por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes geriátricos están más predispuestos a tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y sería útil monitorear la función renal [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

8.6 Grupos Raciales/Étnicos

No hay diferencias raciales significativas en cuanto a la farmacocinética de entecavir. La seguridad y la eficacia de BARACLUDE 0,5 mg una vez por día fueron evaluadas en un ensayo abierto de rama única de sujetos HBeAg-positivos o -negativos, sin tratamiento

previo con nucleósidos, de raza negra/afroamericana (n=40) e hispana (n=6), que padecían infección crónica por el VHB. En este ensayo, el 76% de los sujetos era de sexo masculino, el promedio de edad era 42 años, el 57% era HBeAg-positivo, el nivel medio basal de ADN del VHB era 7,0 log₁₀ UI/mL, y el nivel medio basal de ALT era 162 U/L. En la Semana 48 de tratamiento, 32 de 46 sujetos (70%) tenían un nivel de ADN del VHB <50 UI/mL (aproximadamente 300 copias/mL), 31 de 46 sujetos (67%) presentaban una normalización de ALT ($\leq 1 \times$ LSN), y 12 de 26 sujetos (46%) HBeAg-positivos presentaban seroconversión de HBe. Los datos de seguridad fueron similares a los observados en los ensayos clínicos controlados más grandes.

Debido al bajo enrolamiento, no se ha establecido la seguridad y la eficacia en la población hispana de EE.UU.

8.7 Deterioro Renal

Se recomienda ajustar la dosis de BARACLUDGE en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis o DPAC [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.8 Receptores de Trasplante Hepático

La seguridad y la eficacia de BARACLUDGE fueron evaluadas en un ensayo abierto de rama única realizado en 65 sujetos que recibieron un trasplante hepático por complicaciones relacionadas con su infección crónica por el VHB. Los sujetos elegibles cuyo nivel de ADN del VHB era menor a 172 UI/mL (aproximadamente 1000 copias/mL) al momento del trasplante fueron tratados con BARACLUDGE 1 mg una vez por día además del tratamiento post-trasplante habitual, que incluyó inmunoglobulina anti-hepatitis B. La población de ensayo fue 82% masculina, 39% caucásica y 37% asiática, con una edad promedio de 49 años; el 89% de los sujetos presentaba enfermedad HBeAg-negativa al momento del trasplante.

Cuatro de los 65 sujetos recibieron 4 semanas o menos de BARACLUDGE (2 muertes, 1 retrasplante y 1 violación del protocolo) y no se consideraron evaluables. De los 61 sujetos que recibieron más de 4 semanas de BARACLUDGE, 60 recibieron inmunoglobulina anti-hepatitis B post-trasplante. Cincuenta y tres sujetos (82% de los 65 sujetos tratados) completaron el ensayo y tuvieron mediciones de ADN del VHB a las 72 semanas de tratamiento post-trasplante o con posterioridad. Todos los 53 sujetos tuvieron un nivel de ADN del VHB <50 UI/mL (aproximadamente 300 copias/mL). Ocho sujetos evaluables no tuvieron datos de ADN del VHB disponibles a las 72 semanas, incluidos 3

03/11

sujetos que murieron antes de completar el estudio. Ningún sujeto tuvo valores de ADN del VHB ≥ 50 UI/mL mientras recibía BARACLUDE (más inmunoglobulina anti-hepatitis B). Todos los 61 sujetos evaluables perdieron HBsAg post-trasplante; 2 de estos sujetos experimentaron recurrencia de HBsAg medible sin recurrencia de la viremia por VHB. Este ensayo no fue diseñado para determinar si la adición de BARACLUDE a la inmunoglobulina anti-hepatitis B disminuye la proporción de sujetos con ADN del VHB medible post-trasplante en comparación con la inmunoglobulina anti-hepatitis B sola.

Si se determina como necesario el tratamiento con BARACLUDE para un receptor de trasplante hepático que ha recibido o que está recibiendo inmunosupresores que puedan afectar la función renal, tales como ciclosporina o tacrolimus, la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada antes y durante el tratamiento con BARACLUDE [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

Hay poca experiencia sobre casos reportados de sobredosis de entecavir en pacientes. Sujetos saludables que recibieron una dosis única de entecavir de hasta 40 mg o dosis múltiples de hasta 20 mg/día durante un máximo de 14 días no presentaron incremento en eventos adversos ni eventos adversos inesperados. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para detectar evidencias de toxicidad y se le debe aplicar un tratamiento estándar de soporte si es necesario.

Después de una dosis única de 1 mg de entecavir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió aproximadamente el 13% de la dosis de entecavir.

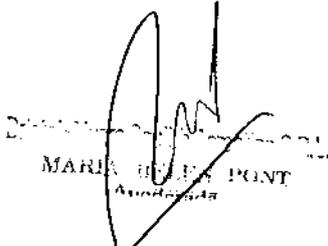
Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

11 DESCRIPCIÓN

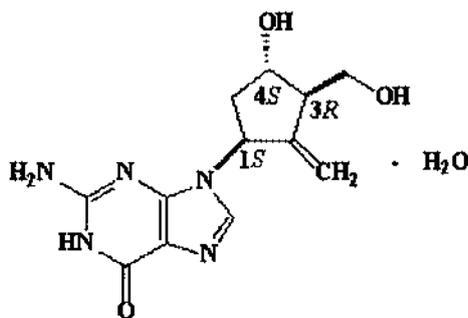
BARACLUDE® es el nombre comercial de entecavir, un nucleósido análogo de guanosina con actividad selectiva contra el VHB. El nombre químico para entecavir es monohidrato de 2-amino-1,9-dihidro-9-((1S, 3R, 4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil)-6H-purin-6-ona. Su fórmula molecular es $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$, la cual corresponde a un peso molecular de 295,3. Entecavir tiene la siguiente fórmula estructural:


MARIA ELENA PONT
Argentina

AS

1037

10



Entecavir es un polvo de color blanco a blanquecino. Es ligeramente soluble en agua (2,4 mg/mL), y el pH de la solución saturada en agua es 7,9 a 25°C ± 0,5°C.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Entecavir es un fármaco antiviral [ver *Microbiología* (12.4)].

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de dosis sencilla y múltiple de entecavir en sujetos saludables y en sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis B.

Absorción

Después de la administración oral en sujetos saludables, las concentraciones plasmáticas máximas de entecavir se alcanzaron entre las 0,5 y 1,5 horas. Después de la administración de múltiples dosis diarias entre 0,1 y 1,0 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) concentración - tiempo en estado de equilibrio incrementaron proporcionalmente con la dosis. El estado de equilibrio se alcanzó después de 6 - 10 días de administrar una dosis única diaria con una acumulación aproximada de 2 veces. Para una dosis oral de 0,5 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ en estado de equilibrio fue de 4,2 ng/mL y la concentración mínima en plasma ($C_{m\acute{i}n}$) fue de 0,3 ng/mL. Para una dosis oral de 1 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 8,2 ng/mL y la $C_{m\acute{i}n}$ fue de 0,5 ng/mL.

En sujetos saludables, la biodisponibilidad de la tableta/comprimido fue del 100% comparada con la solución oral. La solución oral y la tableta/comprimido pueden ser utilizados indistintamente.

Efecto de los alimentos en la absorción oral: La administración oral de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar alta en grasa (945 kcal, 54,6 g de grasa) o una comida



liviana (379 kcal, 8,2 g de grasa) produjo una demora en la absorción (de 1,0-1,5 horas en presencia de alimento versus 0,75 horas en ayuno), una reducción en la C_{máx} de 44%-46%, y una disminución en el ABC de 18%-20% [ver *Posología/Dosis y Administración (2)*].

Distribución

Con base en el perfil farmacocinético de entecavir después de una dosis oral, el volumen aparente de distribución estimado supera al agua corporal total, lo cual indica que entecavir se distribuye extensamente en los tejidos.

La unión de entecavir a proteínas del suero humano *in vitro* fue del 13% aproximadamente.

Metabolismo y Eliminación

Después de la administración de ¹⁴C-entecavir en humanos y ratas, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados. Se observaron cantidades menores de metabolitos de Fase 2 (glucurónidos y sulfatos conjugados). Entecavir no es un sustrato, inhibidor o inductor, del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) [ver *Interacciones Medicamentosas*, más abajo].

Después de alcanzar la concentración máxima, las concentraciones de entecavir en plasma disminuyeron de una manera biexponencial con un tiempo de vida media de eliminación terminal de aproximadamente 128-149 horas. El índice de acumulación observada del fármaco es aproximadamente de 2 veces con una dosis diaria, lo que sugiere una vida media de acumulación eficaz de 24 horas aproximadamente.

Entecavir se elimina predominantemente por el riñón, con una recuperación urinaria del fármaco sin cambios en el estado de equilibrio que varía entre 62% y 73% de la dosis administrada. El aclaramiento renal es independiente de la dosis y varía entre 360 y 471 mL/min lo que sugiere que entecavir experimenta tanto filtración glomerular como secreción tubular [ver *Interacciones Medicamentosas (7)*].

Poblaciones Especiales

Género: No hay diferencias significativas entre los géneros en relación con la farmacocinética de entecavir.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
Adolfo N. Marqués
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
MARIA...
Apodóscada

As

Raza: No hay diferencias significativas entre las razas en relación con la farmacocinética de entecavir.

Edad avanzada: El efecto de la edad sobre la farmacocinética de entecavir fue evaluado después de la administración de una única dosis oral de 1 mg en voluntarios sanos jóvenes y en voluntarios de edad avanzada. El ABC de entecavir fue un 29,3% mayor en los sujetos de edad avanzada en comparación con los sujetos jóvenes. La disparidad en la exposición entre los sujetos de edad avanzada y los jóvenes probablemente sea atribuible a diferencias en la función renal. El ajuste de la dosis de BARACLUDGE deberá basarse en la función renal del paciente, en lugar de la edad [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Pediatría: No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños.

Deterioro renal: La farmacocinética de entecavir después de una dosis única de 1 mg fue estudiada en sujetos (sin infección crónica por el virus de la hepatitis B) con grados seleccionados de deterioro renal, incluyendo sujetos cuyo deterioro renal fue controlado por hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC). Los resultados se muestran en la Tabla 5 [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos en sujetos con grados de deterioro de la función renal seleccionados

	Grupo de función renal					
	Aclaramiento de creatinina basal (mL/min)				Severa manejada con hemodiálisis ^a	Severa manejada con DPAC
	Sin daño >80 (n=6)	Leve >50-≤80 (n=6)	Moderada 30-50 (n=6)	Severa <30 (n=6)		
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
$ABC_{(0-T)}$ (ng·h/mL)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (mL/min)	383,2	197,9	135,6	40,3	NA	NA
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (mL/min)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

^a Dosificados inmediatamente después de la hemodiálisis.

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

Después de una dosis única de 1 mg de entecavir administrado 2 horas antes de la sesión de hemodiálisis, la hemodiálisis removió aproximadamente el 13% de la dosis en 4 horas. La DPAC removió aproximadamente 0,3% de la dosis en 7 días [ver *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELÉN BONT
Asesorada

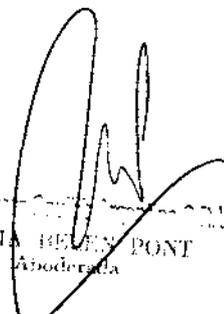
Deterioro hepático: La farmacocinética de entecavir tras una dosis única de 1 mg fue ²² estudiada en sujetos (sin infección crónica por el virus de la hepatitis B) con deterioro hepático moderado o severo (Child-Turcotte-Pugh clase B o C). La farmacocinética de entecavir fue similar en los sujetos con deterioro hepático y en los sujetos sanos de control; por tanto, no se recomienda un ajuste en la dosis de BARACLUE para pacientes con deterioro hepático.

Post-trasplante hepático: Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de BARACLUE en receptores de trasplante hepático. En un estudio piloto pequeño sobre el uso de entecavir en receptores de trasplante de hígado infectados con VHB que recibían una dosis estable de ciclosporina A (n=5) o tacrolimus (n=4), la exposición a entecavir fue aproximadamente 2 veces superior a la exposición en voluntarios sanos con función renal normal. La función renal alterada contribuyó al incremento en la exposición a entecavir en estos sujetos. Las interacciones farmacocinéticas potenciales entre entecavir y ciclosporina A o tacrolimus no han sido formalmente evaluadas [ver *Uso en Poblaciones Específicas (8.8)*].

Interacciones Medicamentosas

El metabolismo de entecavir fue evaluado en estudios *in vivo* e *in vitro*. Entecavir no es un sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). A concentraciones hasta 10.000 veces mayores que aquellas obtenidas en humanos, entecavir no inhibió ninguna de las enzimas principales del CYP450 humano 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 y 2E1. A concentraciones hasta 340 veces mayores de las observadas en humanos, entecavir no indujo las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 y 2B6 del CYP450 humano. Es poco probable que la farmacocinética de entecavir se afecte por la coadministración con agentes que inhiben o inducen el sistema CYP450 o que se metabolizan a través del mismo. De la misma manera, es poco probable que la farmacocinética de los sustratos conocidos de CYP se vea afectada por la coadministración de entecavir.

La farmacocinética en estado de equilibrio de entecavir y del fármaco coadministrado no se vió alterada en estudios de interacción de entecavir con lamivudina, adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato [ver *Interacciones Medicamentosas (7)*].


 MARIA EVELYN PONT
 Aboderada

23

12.4 Microbiología

Mecanismo de Acción

Entecavir, un análogo nucleósido de la guanosina que posee actividad contra la transcriptasa reversa (rt) del VHB, se fosforila eficazmente en la forma activa como trifosfato, con una vida media intracelular de 15 horas. Al competir con el sustrato natural desoxiguanosina trifosfato, el trifosfato de entecavir inhibe funcionalmente las tres actividades de la transcriptasa reversa del VHB: (1) cebado de la base, (2) transcripción reversa de la porción negativa del ARN mensajero pregenómico, y (3) síntesis de la porción positiva del ADN del VHB. El trifosfato de entecavir es un inhibidor débil de las polimerasas α , β y δ del ADN celular y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial, con valores de K_i que oscilan de 18 a $>160 \mu\text{M}$.

Actividad Antiviral

Entecavir inhibió la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, EC_{50}) a una concentración de $0,004 \mu\text{M}$ en células humanas HepG2 transfectadas con el VHB del tipo salvaje. La mediana del valor de EC_{50} para entecavir contra el VHB resistente a la lamivudina (rtL180M, rtM204V) fue de $0,026 \mu\text{M}$ (rango entre $0,010$ - $0,059 \mu\text{M}$).

Es poco probable que la coadministración de inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (NRTI) del VIH con BARACLUDGE reduzca la eficacia antiviral de BARACLUDGE contra el VHB o de alguno de estos agentes contra el VIH. En ensayos en cultivo celular de combinaciones contra el VHB, abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir, o zidovudina no presentaron efecto antagonista contra la actividad anti-VHB de entecavir dentro de un amplio rango de concentraciones. En ensayos antivirales contra el VIH, entecavir no presentó efecto antagonista sobre la actividad anti-VIH en cultivo celular de estos seis NRTI o emtricitabina a concentraciones mayores a más de 100 veces la $C_{\text{máx}}$ de entecavir utilizando la dosis de 1 mg.

Actividad Antiviral contra el VIH

Un análisis completo de la actividad inhibitoria de entecavir contra un panel de aislados, de laboratorio y clínicos, del VIH tipo 1 (VIH-1) utilizando una variedad de células y condiciones de ensayo arrojó valores de la EC_{50} entre $0,026$ a $>10 \mu\text{M}$; los valores de la EC_{50} más bajos se observaron cuando en el ensayo se utilizaron niveles decrecientes del virus. En cultivo celular, entecavir seleccionó una sustitución en la posición M184I en la transcriptasa reversa del VIH, en concentraciones micromolares, confirmando la presión inhibitoria con concentraciones altas de entecavir. Las variantes del VIH que contenían la sustitución en la posición ~~M184V~~ mostraron pérdida de susceptibilidad a entecavir.

MARLA J. BROWN, Ph.D.
Asociada

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
Adolfo M. Bagnato
Farmacéutico
Co-Director Técnico

1037

29

Resistencia

En Cultivo Celular

En ensayos basados en células, se observaron reducciones de 8 a 30 veces en la susceptibilidad fenotípica a entecavir en las cepas resistentes a lamivudina. Posteriores reducciones (>70 veces) en la susceptibilidad fenotípica a entecavir requirieron la presencia de sustituciones de aminoácidos rtM204I/V con o sin rtL180M junto con sustituciones adicionales en los residuos rtT184, rtS202 o rtM250, o una combinación de estas sustituciones con o sin una sustitución en la posición rtI169 de la transcriptasa reversa del VHB.

Estudios Clínicos

Sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos: Se llevaron a cabo evaluaciones genotípicas en muestras evaluables (>300 copias/mL de ADN del VHB en suero) de 562 sujetos tratados con BARACLUDGE durante un máximo de 96 semanas en los estudios con sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos (AI463022, AI463027 y el estudio de continuación AI463901). Hacia la Semana 96 aproximadamente, se detectó evidencia de sustitución emergente de aminoácidos en la posición rtS202G por rtM204V y rtL180M en el VHB de 2 sujetos (2/562=<1%), y 1 de ellos experimentó un rebote virológico (aumento de $\geq 1 \log_{10}$ sobre nadir). Además, se detectaron sustituciones emergentes de aminoácidos en la posición rtM204I/V y rtL180M, rtL80I o rtV173L, que confirieron susceptibilidad fenotípica disminuida a entecavir en ausencia de cambios en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250, en el VHB de 3 sujetos (3/562=<1%) que experimentaron rebote virológico. Con respecto a los sujetos que continuaron el tratamiento más allá de las 48 semanas, el 75% (202/269) tuvo un ADN del VHB <300 copias/mL al final de la dosificación (hasta 96 semanas).

A los sujetos HBeAg-positivos (n=243) y negativos (n=39) sin tratamiento previo que no lograron alcanzar la respuesta completa definida en el estudio hasta las 96 semanas se les ofreció continuar el tratamiento con entecavir en un estudio de continuación. La respuesta completa para los sujetos HBeAg-positivos fue <0,7 MEq/mL (aproximadamente 7×10^5 copias/mL) de ADN del VHB en suero y pérdida de HBeAg, y, para los sujetos HBeAg-negativos fue <0,7 MEq/mL de ADN del VHB y normalización de ALT. Los sujetos recibieron 1 mg de entecavir una vez por día durante un máximo de 144 semanas adicionales. De estos 282 sujetos, 141 sujetos HBeAg-positivos y 8 sujetos HBeAg-negativos ingresaron en el estudio de continuación de seguimiento a largo plazo y fueron evaluados para determinar la resistencia a entecavir. De los 149 sujetos que ingresaron en el estudio de continuación, el 88% (131/149), el 92% (137/149) y el 92% (137/149)

103/97

25

lograron un ADN del VHB en suero <300 copias/mL hacia las Semanas 144, 192 y 240 (que incluyen el final de la dosificación), respectivamente. No se identificaron nuevas sustituciones asociadas con resistencia a entecavir en una comparación de los genotipos de aislados evaluables con sus respectivos aislados basales. La probabilidad acumulativa de desarrollar sustituciones asociadas con la resistencia a entecavir en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 (en presencia de sustituciones en las posiciones rtM204V y rtL180M) en las Semanas 48, 96, 144, 192 y 240 fue del 0,2%, 0,5%, 1,2%, 1,2% y 1,2%, respectivamente.

Sujetos resistentes a lamivudina: Se llevaron a cabo evaluaciones genotípicas en muestras evaluables de 190 sujetos tratados con BARACLUDGE durante un máximo de 96 semanas en los estudios de VHB resistente a lamivudina (AI463026, AI463014, AI463015 y el estudio de continuación AI463901). Hacia la Semana 96, aparecieron sustituciones de aminoácidos asociados a la resistencia en las posiciones rtS202, rtT184 o rtM250, con o sin cambios en rtI169, en presencia de las sustituciones de aminoácidos en las posiciones rtM204I/V con o sin rtL180M, rtL80V o rtV173L/M en el VHB de 22 sujetos (22/190=12%), 16 de los cuales experimentaron un rebote virológico (aumento de $\geq 1 \log_{10}$ sobre nadir) y 4 de los cuales nunca tuvieron supresión <300 copias/mL. El VHB de 4 de estos sujetos tuvo sustituciones de resistencia a entecavir en el nivel basal y adquirieron otros cambios durante el tratamiento con entecavir. Además de los 22 sujetos, 3 sujetos experimentaron un rebote virológico con la aparición de rtM204I/V y rtL180M, rtL80V o rtV173L/M. En las cepas aisladas provenientes de sujetos que experimentaron rebotes virológicos con la aparición de sustituciones de resistencia (n=19), la mediana del cambio en cuanto a los valores de entecavir EC₅₀ a partir del nivel de referencia fue 19 veces mayor en el nivel basal y 106 veces mayor en el momento del rebote virológico. Con respecto a los sujetos que continuaron el tratamiento más allá de las 48 semanas, el 40% (31/77) tenía <300 copias/mL de ADN del VHB al final de la dosificación (hasta 96 semanas).

A los sujetos resistentes a la lamivudina (n=157) que no lograron alcanzar la respuesta completa definida en el estudio hacia la Semana 96 se les ofreció continuar el tratamiento con entecavir. Los sujetos recibieron 1 mg de entecavir una vez por día durante un máximo de 144 semanas adicionales. De estos sujetos, 80 sujetos ingresaron en el estudio de seguimiento a largo plazo y fueron evaluados para determinar la resistencia a entecavir. Hacia las Semanas 144, 192 y 240 (que incluyen el final de la dosificación), el 34% (27/80), el 35% (28/80) y el 36% (29/80), respectivamente, alcanzó un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL. La probabilidad acumulativa de desarrollar sustituciones asociadas con resistencia a entecavir en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 (en

presencia de sustituciones en las posiciones rtM204I/V con o sin rtL180M) en las Semanas 48, 96, 144, 192 y 240 fue del 6,2%, 15%, 36,3%, 46,6% y 51,5%, respectivamente. El VHB de 6 sujetos desarrolló sustituciones de aminoácidos en las posiciones rtA181C/G/S/T mientras recibían entecavir, y de ellos, 4 desarrollaron sustituciones asociadas con resistencia a entecavir en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 y 1 presentó una sustitución en la posición rtT184S en el nivel basal. De los 7 sujetos cuyo VHB tuvo una sustitución en la posición rtA181 en el nivel basal, 2 también tuvieron sustituciones en las posiciones rtT184, rtS202 o rtM250 en el nivel basal y otros 2 las desarrollaron mientras recibían tratamiento con entecavir.

Resistencia Cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los análogos nucleósidos del VHB. En ensayos basados en células, entecavir tuvo de 8 a 30 veces menos inhibición de la síntesis de ADN del VHB para el VHB que contiene sustituciones de resistencia a la lamivudina y la telbivudina rtM204I/V con o sin rtL180M que del tipo salvaje de VHB. Las sustituciones rtM204I/V con o sin rtL180M, rtL80I/V o rtV173L, que están asociadas a la resistencia a la lamivudina y la telbivudina, también confieren susceptibilidad fenotípica disminuida a entecavir. En los estudios clínicos no se estableció la eficacia de entecavir contra el VHB que contiene sustituciones asociadas a la resistencia a adefovir. Las cepas aisladas del VHB provenientes de sujetos con resistencia a lamivudina que no toleraron la terapia con entecavir se mantuvieron susceptibles a adefovir en cultivos celulares pero mantuvieron la resistencia a la lamivudina. Los genomas recombinantes del VHB que codifican sustituciones asociadas con la resistencia a adefovir en la posición rtN236T o en la posición rtA181V presentaron cambios de 0,3 y 1,1 veces mayores en la susceptibilidad a entecavir en cultivos celulares, respectivamente.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo con entecavir fueron llevados a cabo a exposiciones 42 veces (ratones) y 35 veces (ratas) más altas que las observadas en humanos a la dosis más alta recomendada de 1 mg/día. En los estudios en ratas y ratones, entecavir fue positivo para hallazgos carcinogénicos.

En ratones, se incrementaron los adenomas de pulmón en hembras y machos a exposiciones 3 y 40 veces mayores que la exposición en humanos. Los carcinomas de pulmón se incrementaron tanto en ratones machos como hembras con exposiciones 40

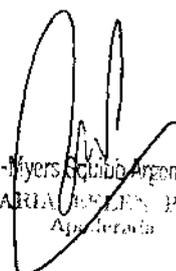
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MARKETING DE FARMACOS
 MONTEVIDEO

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo B. Marquina
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

veces mayores que la exposición en humanos. Los adenomas combinados con carcinomas pulmonares aumentaron en ratones machos con exposiciones 3 veces mayores y en hembras con exposiciones 40 veces mayores que la exposición en humanos. El desarrollo del tumor estuvo precedido por proliferación de neumocitos en el pulmón, lo cual no se observó en ratas, perros o monos que recibieron entecavir, en apoyo a la conclusión de que los tumores de pulmón en ratón pueden ser un evento específico de la especie. Los carcinomas hepatocelulares se incrementaron en machos y los adenomas hepáticos combinados con carcinomas también se incrementaron con exposiciones 42 veces mayores que la exposición en humanos. Tumores vasculares en ratones hembra (hemangiomas de ovario y útero y hemangiosarcomas de bazo) se incrementaron a exposiciones 40 veces mayores que la exposición en humanos. En ratas, se incrementaron los adenomas hepatocelulares en hembras con exposiciones 24 veces mayores que la exposición en humanos; adenomas y carcinomas combinados también se incrementaron en hembras con exposiciones 24 veces mayores que la exposición en humanos. Gliomas cerebrales fueron inducidos tanto en hembras como en machos con exposiciones 35 y 24 veces mayores que la exposición en humanos. Fibromas cutáneos fueron inducidos en hembras con exposiciones 4 veces mayores que la exposición en humanos.

Se desconoce en qué medida los resultados de estudios de carcinogenicidad en roedores pueden ser predictivos para los humanos.

Entecavir fue clastogénico en cultivos de linfocitos humanos. Entecavir no fue mutagénico en el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames usando cepas de *S. typhimurium* y *E. coli* en presencia o ausencia de activación metabólica, en un ensayo de mutación genética de células de mamíferos y en un ensayo de transformación con células embrionales de hámster sirio. Entecavir también fue negativo en un estudio oral de micronúcleo y en un estudio oral de reparación de ADN en ratas. En estudios de toxicología reproductiva, en los cuales los animales recibieron una dosis hasta de 30 mg/kg de entecavir por un período de hasta cuatro semanas, no se observó evidencia de daño en la fertilidad en ratas hembra ni macho a exposiciones sistémicas >90 veces que aquellas alcanzadas en humanos a la dosis más alta recomendada de 1 mg/día. En estudios toxicológicos en roedores y perros, se observó degeneración de los tubos seminíferos a exposiciones ≥ 35 veces que aquellas alcanzadas en humanos. No se observaron cambios testiculares en monos.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARÍA BELÉN PONT
Aplicada

24

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Barquet
Farmacológico
Co-Director Técnico



14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de BARACLUDE en tres estudios de fase 3 con control activo [ver *Estudios Clínicos (14.1, 14.2)*]. En estos estudios participaron 1633 sujetos mayores de 16 años con infección crónica por el virus de la hepatitis B (positivos para HBsAg sérico durante 6 meses como mínimo) y evidencias de replicación viral (ADN del VHB detectable en suero, determinado a través del ensayo de hibridación del ADNb o PCR). Los sujetos tenían niveles de ALT persistentemente elevados al menos 1,3 veces por encima del LSN e inflamación crónica comprobada por biopsia hepática compatible con diagnóstico de hepatitis viral crónica. La seguridad y la eficacia de BARACLUDE también se evaluaron en un estudio realizado con 191 sujetos infectados con el VHB con enfermedad hepática descompensada y en un estudio de 68 sujetos coinfectados por el VHB y el VIH [ver *Estudios Clínicos (14.1)*].

14.1 Resultados a las 48 Semanas

Sujetos sin Tratamiento Previo con Nucleósidos, con Enfermedad Hepática Compensada

HBeAg-positivos: El Estudio AI463022 fue un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego de 0,5 mg de BARACLUDE una vez al día en comparación con 100 mg de lamivudina una vez al día por un mínimo de 52 semanas en 709 (de 715 randomizados) sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos con infección crónica por el virus de la hepatitis B, enfermedad hepática compensada y HBeAg detectable. La media de edad de los sujetos fue de 35 años, 75% eran varones, 57% eran asiáticos, 40% eran caucásicos y 13% habían recibido previamente tratamiento con interferón- α . En el nivel basal, los sujetos tenían un Puntaje Necroinflamatorio de Knodell medio de 7,8, un nivel de ADN del VHB sérico medio determinado por el ensayo PCR realizado con el sistema Roche COBAS Amplicor® de 9,66 log₁₀ copias/mL, y un nivel de ALT sérica medio de 143 U/L. Se obtuvieron muestras de biopsias hepáticas adecuadas y apareadas para el 89% de los sujetos.

HBeAg-negativos (anti-HBe positivos/positivos para ADN del VHB): El Estudio AI463027 fue un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego de 0,5 mg de BARACLUDE una vez al día en comparación con 100 mg de lamivudina una vez al día por un mínimo de 52 semanas en 638 (de 648 randomizados) sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos con infección crónica por el virus de la hepatitis B, HBeAg-negativos (HBeAb-positivos) y con enfermedad hepática compensada. La edad media de los sujetos fue de 44 años, 76% eran varones, 39% eran asiáticos, 58% eran caucásicos y 13% habían recibido previamente tratamiento con interferón- α . En el nivel basal, los

CS

sujetos tenían un Puntaje Necroinflamatorio de Knodell medio de 7,8, una media en el nivel de ADN del VHB sérico medio determinado por el ensayo PCR realizado con el sistema Roche COBAS Amplicor® de 7,58 log₁₀ copias/mL, y un nivel de ALT sérica medio de 142 U/L. Se obtuvieron muestras de biopsias hepáticas adecuadas y apareadas para el 88% de los sujetos.

En los Estudios AI463022 y AI463027, BARACLUDGE fue superior a lamivudina en el criterio de valoración primario de la eficacia de Mejoría Histológica, definido como una reducción ≥ 2 puntos en el Puntaje Necroinflamatorio de Knodell, sin empeoramiento del Puntaje de Fibrosis de Knodell a la Semana 48, y en las medidas secundarias de la eficacia de reducción en la carga viral y la normalización de ALT. La Mejoría Histológica y el cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak se muestran en la Tabla 6. Las medidas seleccionadas de los resultados virológicos, bioquímicos y serológicos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 6: Mejoría Histológica y cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak a la Semana 48, sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos en los Estudios AI463022 y AI463027

	Estudio AI463022 (HBeAg-Positivos)		Estudio AI463027 (HBeAg-Negativos)	
	BARACLUDGE 0,5 mg n=314 ^a	Lamivudina 100 mg n=314 ^a	BARACLUDGE 0,5 mg n=296 ^a	Lamivudina 100 mg n=287 ^a
Mejoría Histológica (Puntajes de Knodell)				
Mejoría ^b	72%	62%	70%	61%
Sin mejoría	21%	24%	19%	26%
Puntaje de Fibrosis de Ishak				
Mejoría ^c	39%	35%	36%	38%
Sin cambio	46%	40%	41%	34%
Empeoramiento ^c	8%	10%	12%	15%
Biopsia de la Semana 48 faltante	7%	14%	10%	13%

^a Sujetos con histología basal evaluable (Puntaje Necroinflamatorio de Knodell basal ≥ 2).

^b Disminución ≥ 2 puntos del Puntaje Necroinflamatorio de Knodell con respecto al nivel basal sin empeoramiento del Puntaje de Fibrosis de Knodell.

^c Para el Puntaje de Fibrosis de Ishak, mejoría = ≥ 1 punto de disminución con respecto al nivel basal y empeoramiento = ≥ 1 punto de incremento con respecto al nivel basal.

Tabla 7: Criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados a la Semana 48, sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos en los Estudios AI463022 y AI463027

	Estudio AI463022 (HBeAg-Positivos)		Estudio AI463027 (HBeAg-Negativos)	
	BARACLUDGE 0,5 mg n=354	Lamivudina 100 mg n=355	BARACLUDGE 0,5 mg n=325	Lamivudina 100 mg n=313

ADN del VHB^a



1031

30

Proporción indetectable (<300 copias/mL)	67%	36%	90%	72%
Cambio medio con respecto al nivel basal (log ₁₀ copias/mL)	-6,86	-5,39	-5,04	-4,53
Normalización de ALT (≤1 × LSN)	68%	60%	78%	71%
Seroconversión del HBeAg	21%	18%	NA	NA

^a Ensayo PCR con el sistema Roche COBAS Amplicor® [límite inferior de cuantificación (LLOQ) = 300 copias/mL].

La Mejoría Histológica fue independiente de los niveles basales del ADN del VHB o de ALT.

Sujetos Resistentes a la Lamivudina con Enfermedad Hepática Compensada

El Estudio AI463026 fue un estudio multinacional, randomizado, doble-ciego de BARACLUE en 286 (de 293 randomizados) sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis B resistente a la lamivudina y enfermedad hepática compensada. Los sujetos que recibían lamivudina al comienzo del estudio o bien se cambiaron a 1 mg de BARACLUE una vez al día (sin período de descanso farmacológico ni de superposición) o continuaron con 100 mg de lamivudina una vez al día por un mínimo de 52 semanas. La edad media de los sujetos fue de 39 años, 76% eran varones, 37% eran asiáticos, 62% eran caucásicos y 52% habían recibido previamente interferón- α . La duración media de la terapia previa con lamivudina fue de 2,7 años, y el 85% tuvo mutaciones de resistencia a la lamivudina en el nivel basal, según lo determinado mediante un ensayo de la línea de investigación. En el nivel basal, los sujetos tuvieron un Puntaje Necroinflamatorio de Knodell medio de 6,5, una media en el nivel sérico de ADN del VHB, medido por el ensayo PCR realizado con el sistema Roche COBAS Amplicor® de 9,36 log₁₀ copias/mL, y una media del nivel sérico de ALT de 128 U/L. Se obtuvieron muestras de biopsias hepáticas adecuadas y apareadas para el 87% de los sujetos.

BARACLUE fue superior a la lamivudina en el criterio de valoración primario de Mejoría Histológica (utilizando el Puntaje de Knodell en la Semana 48). Estos resultados y el cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak se muestran en la Tabla 8. La Tabla 9 muestra los criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados.

Tabla 8: Mejoría Histológica y cambio en el Puntaje de Fibrosis de Ishak a la Semana 48, sujetos resistentes a la lamivudina en el Estudio AI463026

	BARACLUE 1 mg	Lamivudina 100 mg
27	Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Adolfo Iriarte Farmacéutica Co-Director Técnico	

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA WILLY PONT
Apodada

A

	n=124 ^a	n=116 ^a
Mejoría Histológica (Puntajes de Knodell)		
Mejoría ^b	55%	28%
Sin mejoría	34%	57%
Puntaje de Fibrosis de Ishak		
Mejoría ^c	34%	16%
Sin cambio	44%	42%
Empeoramiento ^c	11%	26%
Biopsia de la Semana 48 faltante	11%	16%

^a Sujetos con histología basal evaluable (Puntaje Necroinflamatorio de Knodell basal ≥ 2).

^b Disminución ≥ 2 puntos en el Puntaje Necroinflamatorio de Knodell con respecto al nivel basal sin empeoramiento del Puntaje de Fibrosis de Knodell.

^c Para el Puntaje de Fibrosis de Ishak, mejoría = ≥ 1 punto de disminución con respecto al nivel basal y empeoramiento = ≥ 1 punto de incremento con respecto al nivel basal.

Tabla 9: Criterios de valoración virológicos, bioquímicos y serológicos seleccionados a la Semana 48, sujetos resistentes a la lamivudina en el Estudio AI463026

	BARACLUDE 1 mg n=141	Lamivudina 100 mg n=145
ADN del VHB ^a		
Proporción indetectable (<300 copias/mL)	19%	1%
Cambio medio con respecto al nivel basal (log ₁₀ copias/mL)	-5,11	-0,48
Normalización del ALT ($\leq 1 \times$ LSN)	61%	15%
Seroconversión del HBeAg	8%	3%

^a Ensayo PCR con el sistema Roche COBAS Amplicor® (LLOQ = 300 copias/mL).

La Mejoría Histológica fue independiente de los niveles basales de ADN del VHB o del ALT.

Sujetos con Enfermedad Hepática Descompensada

El estudio AI463048 fue un estudio abierto, randomizado, de BARACLUDE 1 mg una vez al día frente a adefovir dipivoxil 10 mg una vez al día en 191 sujetos (de 195 randomizados) adultos con infección crónica por el VHB, positivos o negativos para el HBeAg y con evidencia de descompensación hepática, definida como un puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) de 7 o mayor. Los sujetos podían o no haber recibido tratamiento previo contra el VHB, especialmente con lamivudina o interferón- α .

En el estudio AI463048, se randomizó a 100 sujetos para que recibieran tratamiento con BARACLUDE y a 91 sujetos para que recibieran tratamiento con adefovir dipivoxil. Dos de los sujetos randomizados para recibir adefovir dipivoxil en realidad recibieron BARACLUDE durante todo el estudio. La media de la edad de los sujetos fue 52 años, el 74% era de sexo masculino, el 54% era de raza asiática, el 33% era de raza caucásica y el

32

5% era de raza negra/afro-americana. En el nivel basal, los sujetos tenían una media del ADN del VHB en suero según la prueba PCR de 7,83 log₁₀ copias/mL y una media del nivel de ALT de 100 U/L; el 54% de los sujetos eran positivos para el HBeAg; el 35% presentaba evidencia genotípica de resistencia a la lamivudina. La media del puntaje CTP basal fue de 8,6. En la Tabla 10 se muestran los resultados de los criterios de valoración del estudio seleccionados hacia la Semana 48.

Tabla 10: Criterios de valoración seleccionados a la Semana 48, sujetos con enfermedad hepática descompensada, Estudio AI463048

	BARACLUDE 1 mg n=100^a	Adefovir dipivoxil 10 mg n=91^a
ADN del VHB ^b		
Proporción indetectable (<300 copias/mL)	57%	20%
Puntaje CTP estable o con mejoría ^c	61%	67%
Pérdida de HBsAg	5%	0
Normalización de la ALT (<1 × LSN) ^d	49/78 (63%)	33/71 (46%)

^a Se analizaron los criterios de valoración usando el método de intención de tratar (ITT), sujetos tratados como randomizados.
^b Ensayo de PCR con un sistema Roche COBAS Amplicor[®] (LLOQ = 300 copias/mL).
^c Definido como una disminución o ningún cambio del puntaje CTP respecto del nivel basal.
^d El denominador es la cantidad de sujetos con valores anormales en el nivel basal.
 LSN = límite superior normal.

Sujetos coinfectados por el VIH y el VHB

El estudio AI463038 fue un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de BARACLUDE en comparación con el placebo realizado en 68 sujetos coinfectados por el VIH y el VHB que experimentaron una recurrencia de la viremia del VHB mientras recibían un régimen antirretroviral altamente activo (HAART) que contenía lamivudina. Los sujetos continuaron con su régimen HAART que contenía lamivudina (dosis de lamivudina: 300 mg/día) y fueron asignados para agregar BARACLUDE 1 mg una vez al día (51 sujetos) o bien placebo (17 sujetos) durante 24 semanas seguido de una fase de tratamiento abierto durante otras 24 semanas, durante el cual todos los sujetos recibieron BARACLUDE. En el nivel basal, los pacientes tenían un nivel promedio de ADN del VHB en suero determinado por PCR de 9,13 log₁₀ copias/mL. El 99% de los sujetos eran positivos para HBeAg al inicio, con un nivel basal medio de ALT de 71,5 U/L. La mediana del nivel de ARN del VIH se mantuvo estable aproximadamente en 2 log₁₀ copias/mL hasta las 24 semanas de tratamiento ciego. Los criterios de valoración virológicos y bioquímicos en la Semana 24 se observan en la Tabla 11. No se cuenta con

Bristol-Myers Squibb México S. de C.V.
 MARIA DELFINA PONT
 ATOLLEADA

Bristol-Myers Squibb Argentina S. de C.V.
 Adolfo W. Marone
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

AS

037

33

datos de pacientes coinfectados por el VIH/VHB que no hayan recibido tratamiento previo con lamivudina. BARACLUDE no se ha evaluado en pacientes coinfectados por el VIH/VHB que no recibieran simultáneamente un tratamiento eficaz contra el VIH [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Tabla 11: Criterios de valoración virológicos y bioquímicos a la Semana 24, Estudio A1463038		
	BARACLUDE 1 mg ^a n=51	Placebo ^a n=17
ADN del VHB ^b		
Proporción indetectable (<300 copias/mL)	6%	0
Cambio medio respecto del nivel basal (log ₁₀ copias/mL)	-3,65	+0,11
Normalización de la ALT (<1 × LSN)	34% ^c	8% ^c

^a Todos los sujetos también recibieron un régimen HAART que contenía lamivudina.
^b Ensayo de PCR con un sistema Roche COBAS Amplicor[®] (LLOQ = 300 copias/mL).
^c Porcentaje de sujetos con ALT anormal (>1 × LSN) en el nivel basal que alcanzaron la normalización de la ALT (n=35 para BARACLUDE y n=12 para el placebo).

En el caso de los sujetos originariamente asignados al tratamiento con BARACLUDE, al término de la fase abierta (Semana 48), el 8% de los sujetos tenía un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL por PCR; el cambio medio respecto del nivel basal en el ADN del VHB por PCR fue -4,20 log₁₀ copias/mL y el 37% de los sujetos con ALT basal anormal tuvieron una normalización de la ALT (≤1 × LSN).

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Inc.
Arling House, 200
Farmacia
Co-Director, J. [illegible]

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Inc.
MARIA HELEN PONT
At: [illegible]

14.2 Resultados Más Allá de las 48 Semanas

La duración óptima del tratamiento con BARACLUDGE se desconoce. De acuerdo con los criterios estipulados en el protocolo de los estudios clínicos de Fase 3, los sujetos discontinuaron su tratamiento con BARACLUDGE o lamivudina después de 52 semanas de acuerdo con una definición de respuesta basada en la supresión virológica del VHB ($<0,7$ MEq/ml. mediante el ensayo de ADNb) y pérdida de HBeAg (en sujetos HBeAg-positivos) o $ALT <1,25 \times LSN$ (en sujetos HBeAg-negativos) a la Semana 48. Los sujetos que alcanzaron la supresión virológica pero no tuvieron respuesta serológica (HBeAg-positivos) o no alcanzaron un nivel de $ALT <1,25 \times LSN$ (HBeAg-negativos) continuaron recibiendo tratamiento ciego durante 96 semanas o hasta alcanzar los criterios de respuesta. Estas pautas para el manejo de sujetos especificadas en el protocolo no están destinadas a servir de guía en la práctica clínica.

Sujetos sin tratamiento previo con nucleósidos: Entre los sujetos HBeAg-positivos sin tratamiento previo con nucleósidos (Estudio A1463022), 243 (69%) sujetos tratados con BARACLUDGE y 164 (46%) sujetos tratados con lamivudina continuaron recibiendo tratamiento ciego por un período de hasta 96 semanas. Entre quienes continuaron el tratamiento ciego en el año 2, 180 (74%) sujetos tratados con BARACLUDGE y 60 (37%) sujetos tratados con lamivudina alcanzaron un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL según PCR realizada al finalizar el tratamiento (hasta 96 semanas). Ciento noventa y tres (79%) sujetos tratados con BARACLUDGE alcanzaron un nivel de $ALT \leq 1 \times LSN$ en comparación con 112 (68%) sujetos tratados con lamivudina, y la seroconversión del HBeAg ocurrió en 26 (11%) sujetos tratados con BARACLUDGE y en 20 (12%) sujetos tratados con lamivudina.

Entre los sujetos HBeAg-positivos sin tratamiento previo con nucleósidos, 74 (21%) sujetos tratados con BARACLUDGE y 67 (19%) sujetos tratados con lamivudina alcanzaron la definición de respuesta a la Semana 48, dejaron de recibir los fármacos del estudio y se les hizo un seguimiento fuera del tratamiento durante 24 semanas. Entre quienes respondieron al tratamiento con BARACLUDGE, 26 (35%) sujetos tenían un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL, 55 (74%) sujetos habían alcanzado un nivel de $ALT \leq 1 \times LSN$ y 56 (76%) sujetos mantuvieron la seroconversión del HBeAg al finalizar el seguimiento. Entre quienes respondieron a lamivudina, 20 (30%) sujetos tenían un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL, 41 (61%) sujetos habían alcanzado un nivel de $ALT \leq 1 \times LSN$ y 47 (70%) sujetos mantuvieron la seroconversión del HBeAg al finalizar el seguimiento.

Enfermería
MARIA TERESA PONT
Co-Directora

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marqués
Farmacéuticos
Co-Director Técnico

Entre los sujetos HBeAg-negativos sin tratamiento previo con nucleósidos (Estudio AI463027), 26 (8%) sujetos tratados con BARACLUDE y 28 (9%) sujetos tratados con lamivudina continuaron con el tratamiento ciego por un período de hasta 96 semanas. En esta cohorte pequeña que continuó el tratamiento en el año 2, 22 sujetos tratados con BARACLUDE y 16 tratados con lamivudina tuvieron un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL por PCR, y 7 y 6 sujetos, respectivamente, habían alcanzado un nivel de ALT $\leq 1 \times$ LSN al finalizar el tratamiento (hasta un período de 96 semanas).

Entre los sujetos HBeAg-negativos sin tratamiento previo con nucleósidos, 275 (85%) sujetos tratados con BARACLUDE y 245 (78%) sujetos tratados con lamivudina alcanzaron la definición de respuesta en la semana 48, suspendieron los fármacos del estudio y se les hizo un seguimiento fuera del tratamiento durante 24 semanas. En esta cohorte, muy pocos sujetos en cada grupo de tratamiento tuvieron un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL por PCR al finalizar el seguimiento. Al finalizar el seguimiento, 126 (46%) sujetos tratados con BARACLUDE y 84 (34%) sujetos tratados con lamivudina habían alcanzado un nivel de ALT $\leq 1 \times$ LSN.

Sujetos con resistencia a lamivudina: Entre los sujetos con resistencia a lamivudina (Estudio AI463026), 77 (55%) sujetos tratados con BARACLUDE y 3 (2%) sujetos tratados con lamivudina continuaron el tratamiento ciego por un período de hasta 96 semanas. En esta cohorte de sujetos bajo tratamiento con BARACLUDE, 31 (40%) sujetos alcanzaron un nivel de ADN del VHB <300 copias/mL, 62 (81%) sujetos habían alcanzado un nivel de ALT $\leq 1 \times$ LSN y 8 (10%) sujetos demostraron seroconversión del HBeAg al finalizar el tratamiento.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

BARACLUDE Tabletas/Comprimidos Recubiertos y Solución Oral están disponibles en frascos plásticos con cierres resistentes a los niños, en las siguientes presentaciones:

Concentración y Forma de Dosificación	Descripción	Cantidad
tableta/comprimido recubierto de 0,5 mg	Tableta/comprimido recubierto blanco a grisáceo, de forma triangular, con "BMS" moldeado a un lado y "1611" en el otro lado.	30 tabletas/comprimidos
tableta/comprimido recubierto de 1 mg	Tableta/comprimido recubierto rosado, de forma triangular, con "BMS" moldeado a un lado y "1612" en el otro lado.	30 tabletas/comprimidos
solución oral de 0,05 mg/mL	Solución acuosa clara, incolora a amarilla pálida, lista para usar, con sabor naranja en un frasco de 260 mL.	210 mL

32

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adolfo M. Mariño
 Farmacéutico
 Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 MAKLA PHARM POINT
 30000000

35

La Solución Oral de BARACLUDE es un producto listo para usar; no se recomienda su dilución o mezcla con agua o cualquier otro solvente o producto líquido. Cada frasco de la solución oral viene acompañado de una cuchara dosificadora calibrada en incrementos de 1 mL hasta 10 mL [ver *Información de Asesoramiento para Pacientes (17.1)*].

Algunas presentaciones no están disponibles en todos los países.

Almacenamiento

BARACLUDE Tabletas/Comprimidos Recubiertos debe almacenarse en frasco bien cerrado a una temperatura inferior a 30°C.

BARACLUDE Solución Oral debe almacenarse dentro de la caja, a una temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz. Después de abierta, la solución oral puede ser utilizada hasta la fecha de expiración indicada en la etiqueta. El frasco y su contenido deben ser descartados después de la fecha de expiración.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

17.1 Información sobre el Tratamiento

Los médicos deben informar a los pacientes sobre los siguientes puntos importantes al iniciar el tratamiento con BARACLUDE:

- Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado del médico mientras toman BARACLUDE. Ellos deben discutir cualquier síntoma nuevo o tratamientos concomitantes con su médico.
- A los pacientes se les debe informar que el tratamiento con BARACLUDE no ha demostrado reducción del riesgo de transmisión del VHB a otros a través de contacto sexual o por sangre contaminada.
- Se debe aconsejar a los pacientes que tomen BARACLUDE con el estómago vacío (por lo menos 2 horas antes y al menos 2 horas después de comer).
- Debe advertirse a los pacientes que utilicen la solución oral que mantengan la cuchara en posición vertical para llenarla gradualmente hasta la marca correspondiente a la dosis prescrita. Se recomienda lavar la cuchara dosificadora con agua después de cada dosis diaria.
- Se debe indicar a los pacientes que, si omiten una dosis, la tomen tan pronto como lo recuerden, excepto que ya sea casi la hora de la siguiente dosis. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

AS

- Se debe advertir a los pacientes que el tratamiento con BARACLUDE no curará su VHB.
- Se debe informar a los pacientes que BARACLUDE puede disminuir la cantidad de VHB en el organismo, puede reducir la capacidad del VHB de multiplicarse e infectar nuevas células hepáticas, y que puede mejorar la condición del hígado.
- Se debe informar a los pacientes que se desconoce si BARACLUDE reducirá sus posibilidades de desarrollar cáncer de hígado o cirrosis.

17.2 Exacerbación de la Hepatitis después del Tratamiento

Se debe informar a los pacientes de que en algunos casos puede ocurrir deterioro en la enfermedad hepática si el tratamiento es discontinuado, y que ellos deben discutir con su médico cualquier cambio en el régimen.

17.3 Coinfección con VIH/VHB

Antes de comenzar el tratamiento con BARACLUDE se deberá ofrecer a los pacientes la prueba de anticuerpos frente al VIH. Los pacientes deberán ser informados, si están infectados por VIH y no están recibiendo un tratamiento efectivo frente al VIH, que BARACLUDE puede incrementar la posibilidad de resistencia del VIH a la medicación contra el VIH.

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – INDUSTRIA NORTEAMERICANA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.471

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. – Monroe 801 – Buenos Aires.
Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N° _____

Fecha de la última revisión: _____

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA OLIVIA PONT
Aguilera

Información para el paciente

BARACLUDE®

entecavir

Tabletas/Comprimidos y Solución Oral

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar BARACLUDE y cada vez que obtenga una nueva receta. Tal vez contenga información nueva. Esta información no reemplaza la charla que pueda tener con su médico sobre su afección médica o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre BARACLUDE?

1. Su infección por hepatitis B puede empeorar si deja de tomar BARACLUDE. Esto suele suceder dentro de los 6 meses después de tomar BARACLUDE.

- Tome BARACLUDE exactamente como se le ha indicado.
- No se quede sin BARACLUDE.
- No deje de tomar BARACLUDE sin consultar a su médico.
- Su médico deberá monitorear su estado de salud y realizar análisis de sangre periódicos para controlar su hígado si deja de tomar BARACLUDE.

2. Si está infectado o se infecta con el VIH y no recibe tratamiento con medicamentos mientras toma BARACLUDE, el virus del VIH puede desarrollar resistencia a ciertos medicamentos contra el VIH y ser más difícil de tratar. Usted se debería hacer un análisis de VIH antes de comenzar a tomar BARACLUDE y cada vez que exista la posibilidad de haber estado expuesto al VIH.

BARACLUDE puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:

3. Acidosis láctica (acumulación de ácido en la sangre). Algunas personas que han tomado BARACLUDE o medicamentos como BARACLUDE (un análogo nucleósido) desarrollaron una enfermedad seria conocida como acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia clínica seria y puede causar la muerte. La acidosis láctica debe ser tratada en un hospital. Los informes de acidosis láctica con BARACLUDE en general afectan a pacientes que estaban gravemente enfermos debido a su enfermedad hepática u otra afección médica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA BELLEN PONT

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquetti
Farmacéutico
Co-Director Técnico

Comuníquese de inmediato con su médico si observa alguno de los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica:

- Si se siente sumamente débil y cansado.
- Si tiene dolor muscular inusual (no normal).
- Si tiene dificultad para respirar.
- Si tiene dolor de estómago, con náuseas y vómitos.
- Si siente frío, especialmente en los brazos y las piernas.
- Si se siente mareado.
- Si tiene latidos cardíacos rápidos o irregulares.

4. Problemas hepáticos serios. Algunas personas que han tomado medicamentos como BARACLUDE han desarrollado problemas hepáticos serios llamados hepatotoxicidad, con agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y grasa en el hígado (esteatosis). La hepatomegalia con esteatosis es una emergencia médica seria que puede causar la muerte.

Comuníquese de inmediato con su médico si observa alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:

- Si su piel o la parte blanca de los ojos adquieren un color amarillo (ictericia).
- Si el color de la orina es más oscuro.
- Si sus deposiciones (heces) adquieren un color más claro.
- Si no siente deseos de comer durante varios días o más.
- Si siente malestar estomacal (náuseas).
- Si siente dolor en la parte inferior del estómago.

Es más probable que tenga acidosis láctica o problemas serios del hígado si es mujer, tiene mucho sobrepeso, o ha estado recibiendo medicamentos que son análogos nucleósidos, como BARACLUDE, por mucho tiempo.

¿Qué es BARACLUDE?

BARACLUDE es un medicamento de venta bajo receta para tratar el virus de la hepatitis B (VHB) crónica en adultos que tienen daño hepático activo.

- BARACLUDE no cura el VHB.
- BARACLUDE puede reducir la cantidad de VHB presente en el organismo.

- BARACLUDE puede reducir la capacidad del VHB de multiplicarse e infectar a las nuevas células hepáticas.
- BARACLUDE puede mejorar el estado del hígado.
- Se desconoce si BARACLUDE reducirá las posibilidades de contraer cáncer de hígado o daño hepático (cirrosis), que podrían estar causados por infección crónica por el VHB.
- Se desconoce si BARACLUDE es seguro y efectivo para su uso en niños.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar BARACLUDE?

Antes de tomar BARACLUDE, informe a su médico lo siguiente:

- si tiene problemas renales. Tal vez sea necesario cambiar la dosis o el esquema de BARACLUDE.
- si ha recibido antes un medicamento para el VHB. Algunas personas, especialmente las que ya recibieron tratamiento con otros medicamentos para la infección por el VHB, pueden desarrollar resistencia a BARACLUDE. Estas personas pueden recibir un beneficio menor con el tratamiento con BARACLUDE y su hepatitis puede empeorar después de que aparezca un virus resistente. Su médico le hará análisis periódicos para determinar el nivel de virus de hepatitis B en su sangre.
- si tiene otras afecciones médicas.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si BARACLUDE puede hacerle daño al bebé por nacer. Hable con su médico si está embarazada o planifica quedar embarazada.

Registro de embarazos. Si usted toma BARACLUDE durante el embarazo, converse con su médico sobre cómo participar del Registro de Embarazos de BARACLUDE. El objetivo de este registro de embarazos es obtener información sobre su salud y la del bebé.

- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si BARACLUDE puede pasar a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si usted debe tomar BARACLUDE o amamantar.

Informe a su médico todos los medicamentos que tome, tanto los medicamentos de venta bajo receta como los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

AS

4/

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico o a su farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar BARACLUDE?

- Tome BARACLUDE exactamente como se lo indique su médico.
- Su médico le dirá qué cantidad de BARACLUDE debe tomar.
- Su médico le dirá cuándo y con qué frecuencia debe tomar BARACLUDE.
- **Tome BARACLUDE con el estómago vacío**, como mínimo 2 horas antes o 2 horas después de las comidas.
- Si está tomando BARACLUDE solución oral, mida cuidadosamente la dosis con la cuchara que acompaña al producto, de la siguiente manera:
 - Sostenga la cuchara en posición vertical (derecha) y llénela gradualmente hasta la marca correspondiente a la dosis indicada. Sostenga la cuchara con las marcas indicadoras del volumen frente a usted y verifique que esté llena hasta la marca correspondiente a lo que se le ha indicado.
 - Ingiera el medicamento directamente de la cuchara medidora.
 - Después de cada uso, enjuague la cuchara con agua y déjela secar.
 - Si pierde la cuchara, comuníquese con su farmacéutico o médico para que le den instrucciones.
- **No cambie la dosis ni deje de tomar BARACLUDE sin consultar a su médico.**
- **Si olvida tomar BARACLUDE**, tómelo tan pronto lo recuerde y tome la siguiente dosis en el horario habitual. Si está cerca de la hora de la siguiente dosis, salte la dosis que ha olvidado tomar. No tome dos dosis al mismo tiempo. Llame a su médico o farmacéutico si no está seguro de qué tiene que hacer.
- Cuando comience a agotarse la cantidad de BARACLUDE que tiene en su poder, llame a su médico o farmacéutico para obtener un nuevo envase. **No se quede sin BARACLUDE.**
- **Si toma demasiado BARACLUDE**, llame de inmediato a su médico o vaya a la sala de emergencias más cercana.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de BARACLUDE?

4/

BARACLUDE puede causar efectos colaterales serios. Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de BARACLUDE?”

Los efectos colaterales más comunes de BARACLUDE incluyen:

- dolor de cabeza
- cansancio
- mareos
- náuseas

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que no desaparece.

Éstos no son todos los efectos colaterales posibles de BARACLUDE. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para pedirle asesoramiento médico sobre los efectos colaterales.

¿Cómo debo conservar BARACLUDE?

- Conserve BARACLUDE tabletas/comprimidos o solución oral a una temperatura inferior a 30°C.
- Conserve BARACLUDE tabletas/comprimidos en un envase bien cerrado.
- No guarde BARACLUDE tabletas/comprimidos en un lugar húmedo como el botiquín del baño o cerca de la piletta de la cocina.
- Conserve BARACLUDE solución oral en la caja original y manténgalo protegido de la luz.
- Cuando BARACLUDE esté vencido o ya no lo necesite, deséchelo en forma segura. Deseche los medicamentos sobrantes por medio de programas de disposición comunitarios o coloque BARACLUDE en un envase cerrado que no pueda ser reconocido en el cesto de residuos de su hogar.

Mantenga BARACLUDE y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de BARACLUDE

BARACLUDE no impide que usted transmita el virus de la hepatitis B (VHB) a otras personas a través del contacto sexual, el uso compartido de agujas o la exposición a su sangre. Consulte con su médico cuáles son las prácticas sexuales seguras para proteger a su pareja. Nunca comparta agujas. No comparta artículos personales que puedan contener sangre u otros líquidos corporales, como cepillos de dientes o máquinas de afeitar. Existe una vacuna para proteger a las personas que tienen riesgo de infectarse con el VHB.

En algunas ocasiones, los medicamentos se indican con objetivos no enumerados en los folletos de información para el paciente. No use BARACLUDE para una enfermedad para la cual no ha sido indicado. No les dé BARACLUDE a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.

En este folleto se resume la información más importante sobre BARACLUDE. Si desea tener más información, hable con su médico. Puede pedirle a su médico información sobre BARACLUDE destinada a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de BARACLUDE?

Principio activo: entecavir.

Excipientes de BARACLUDE tabletas/comprimidos: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio.

Recubrimiento de las tabletas/comprimidos: dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol 400, polisorbato 80 (solo las tabletas/comprimidos de 0,5 mg), y óxido de hierro rojo (solo las tabletas/comprimidos de 1 mg).

Excipientes de BARACLUDE solución oral: maltitol, citrato de sodio, ácido cítrico, metilparabeno, propilparabeno y saborizante de naranja.

Manufacturado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mt. Vernon, Indiana 47620 EEUU

1251695A4

Octubre 2012


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
MARIA HELEN PONT
Residente


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adolfo M. Marquez
Farmacéutico
Co-Director Técnico