

São Paulo, 22 de fevereiro de 2007

**Ref: Informações Importantes a Respeito do BARACLUDE® (entecavir)**  
**em pacientes Co-Infetados por HIV e VHB**

Prezado Dr. ---,

A Bristol-Myers Squibb gostaria de informá-lo que a companhia recebeu um relato de caso no qual se documentou a seleção de uma variante do vírus de imunodeficiência humana (HIV) que apresentava a substituição de resistência M184V durante o tratamento com Baraclude® (entecavir) para infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) em um paciente co-infetado por HIV/VHB que não estava recebendo terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) simultaneamente. As diretrizes<sup>1-2</sup> atuais de tratamento recomendam BARACLUDE como uma opção para o tratamento do VHB em pacientes adultos co-infetados por HIV/VHB que não estão qualificados para a HAART. Entretanto, considerando o novo histórico do caso descrito abaixo, a BMS recomenda atenção se o BARACLUDE for utilizado nestas circunstâncias.

- O BARACLUDE não foi avaliado em pacientes co-infetados por HIV/VHB que não estavam recebendo simultaneamente tratamento eficaz para o HIV.
- Quando a terapia com o BARACLUDE for considerada em um paciente co-infetado por HIV/VHB que não esteja recebendo HAART, a possibilidade de desenvolver resistência ao HIV não pode ser excluído com base nas informações atuais.
- Recomenda-se atenção se o BARACLUDE for utilizado nestes casos.

Os detalhes do caso relatado recentemente estão descritos abaixo:

- Um homem de 31 anos co-infectado por HIV/VHB recebeu uma terapia combinada com zidovudina, lamivudina e nevirapina por menos de um ano em 2000. A terapia HAART foi descontinuada e o paciente permaneceu clinicamente estável em relação ao HIV. No início de 2006, quando o paciente apresentava um CD4+ de >500 células/mm<sup>3</sup> e um RNA de HIV-1 de aproximadamente 35.000 cópias/mL, a monoterapia com BARACLUDE foi iniciada para o tratamento do VHB. Em 2 meses o DNA do VHB decresceu para aproximadamente 5,5 log<sub>10</sub> UI/mL e o RNA do HIV decresceu para aproximadamente 2.000 cópias/mL, permanecendo subsequenteiramente abaixo dos níveis iniciais. O teste de resistência do HIV no início da terapia com BARACLUDE não demonstrou resistência, no entanto a substituição M184V foi detectada depois de 6 meses de tratamento com BARACLUDE.

Este paciente é um de três pacientes co-infectados por HIV/VHB que não estão recebendo HAART nos quais uma redução de 1-log<sub>10</sub> no RNA do HIV foi verificada enquanto estavam recebendo BARACLUDE como tratamento para a infecção crônica por VHB.

A Bristol-Myers Squibb avaliou a atividade do BARACLUDE em comparação ao HVI-1 *in vitro*: o EC<sub>50</sub> para as cepas laboratoriais NL4-3, BRU e LAI foi > 1 µM em ensaios de cultura celular.<sup>3</sup> Além disso, a BMS avaliou o uso de 1 mg de BARACLUDE na população co-infectada por HIV/VHB que estava recebendo a HAART simultaneamente. Esses dados provêm de uma única avaliação randomizada, duplo-cega, controlada por placebo da atividade do BARACLUDE em 68 pacientes co-infectados por HIV/VHB que ingressaram no estudo com níveis de RNA de HIV-1 < 400 cópias/mL (contagem média de CD4+ de 511 células/mm<sup>3</sup>). Os pacientes continuaram recebendo o seu regime HAART contendo lamivudina (dose de lamivudina de 300 mg/dia) e foi acrescentado ou o BARACLUDE 1 mg uma vez ao dia (51 pacientes) ou placebo (17 pacientes) por 24 semanas, seguido por uma fase aberta por mais 24 semanas durante a qual todos os pacientes receberam BARACLUDE. Na semana 24, os pacientes tratados com o BARACLUDE tiveram uma redução média no DNA do VHB de 3,65 log<sub>10</sub> cópias/mL comparados a um aumento de 0,11 log<sub>10</sub> cópias/mL no grupo que recebeu placebo. Nesse contexto não foi observada alteração no RNA do HIV ou no CD4 entre os grupos de tratamento com BARACLUDE ou com placebo.<sup>4,5</sup>

Caso precise de informações médicas adicionais, contate o Serviço de Atendimento ao Consumidor da Bristol Myers Squibb no telefone 0800 727 6160.

Caso tenha algum paciente que tenha apresentado algum evento adverso concomitantemente ou após o uso de BARACLUDE, por favor, contate a Bristol Myers Squibb no telefone 0800 727 6160.

Cordialmente,

Dra. Tania Barreto

Gerente Médica – Virologia

Bristol Myers Squibb

## REFERÊNCIAS

1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents — October 10, 2006. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Feb. 5, 2007.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.
3. Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1444-1448.
4. Baraclude® (entecavir) Full Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey.
5. Pessoa MG, Gazzard B, Huang A, et al. Entecavir in HIV/VHB co-infected patients: safety and efficacy in a Phase 2 study (ETV-038). *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; February 22–25, 2005; Boston, MA,. Oral Presentation #123.