1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés
Baraclude 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Baraclude 0.5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 0,5 mg d'entecavir (sous forme de monohydrate).

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 1 mg d'entecavir (sous forme de monohydrate).

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé de 0,5 mg contient 120,5 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 241 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Baraclude 0.5 mg comprimés pelliculés
Comprimé de couleur Blanc à blanc cassé et de forme triangulaire avec "BMS" gravé sur une face et "1611" sur l'autre face.

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés
Comprimé de couleur Rose et de forme triangulaire avec "BMS" gravé sur une face et "1612" sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Baraclude est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique 5.1) présentant:

- une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.4).

Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.

Baraclude est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT, ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Pour initier le traitement des patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite chronique B.

Posologie

Maladie hépatique compensée

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique: la posologie recommandée chez l'adulte est de 0,5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.

Patients résistants à la lamivudine (c'est-à-dire avec la mise en évidence d'une virémie pendant leur traitement par la lamivudine, ou de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]) (voir rubriques 4.4 et 5.1): la posologie recommandée chez l'adulte est de 1 mg une fois par jour, et doit être prise dans ce cas à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2). En présence de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]), l'association d'entecavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) doit être préférée à l'administration de l'entecavir en monothérapie (voir rubrique 4.4).

Maladie hépatique décompensée

Chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique décompensée, la posologie recomandée est de 1 mg une fois par jour à prendre à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2). Chez les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques 4.4 et 5.1.

Durée du traitement
La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit:

- Chez les patients adultes AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à 12 mois après l'atteinte de la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 à 6 mois) ou jusqu'à la séroconversion HBs, ou en cas de perte d'efficacité (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients adultes AgHBe négatifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé pendant plus de 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

L'arrêt du traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose.

Population pédiatrique

Pour l'administration d'une dose appropriée dans la population pédiatrique, Baraclude solution buvable ou Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés sont disponibles.

La décision de traiter les patients pédiatriques doit être basée sur une prise en compte des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doit être mesuré au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants.

L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée et AgHBe positifs; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients AgHBe négatifs.

Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir une dose quotidienne de 0,5 mg en comprimé ou 10 ml (0,5 mg) de solution buvable, avec ou sans nourriture. La solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg.

Durée du traitement chez les patients pédiatriques
La durée optimale du traitement n'est pas connue. Selon les recommandations actuelles de prise en charge en pédiatrie, l'arrêt du traitement peut être considéré comme suit :

- Chez les patients pédiatriques AgHBe positifs, le traitement doit être administré pendant au moins 12 mois après l'atteinte d'un taux indétectable d'ADN-VHB et d'une séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection d'anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs à au moins 3-6 mois d'intervalle), ou jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN-VHB doivent être suivis régulièrement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients pédiatriques AgHBe négatifs, le traitement doit être administré jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité.

Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées.

Personnes âgées: la posologie ne nécessite pas d'être ajustée en fonction de l'âge mais la dose devra tenir compte de la fonction rénale du patient (voir les recommandations d'ajustement posologique dans l'insuffisance rénale et la rubrique 5.2).

Sexe, origine ethnique: aucune adaptation posologique basée sur le sexe ou l'origine ethnique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale: la clairance de l'entecavir diminue avec celle de la créatinine (voir rubrique 5.2). Un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients hémodialysés et ceux traités par dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Une réduction de la posologie journalière de Baraclude en utilisant la solution buvable (voir tableau) est recommandée. Comme alternative, dans le cas où la solution buvable n'est pas disponible, la posologie peut-être adaptée en augmentant l'intervalle entre les prises, comme décrit dans le tableau ci-dessous. Les modifications proposées de la posologie sont basées sur une extrapolation de données limitées, et la tolérance ainsi que l'efficacité des posologies ainsi modifiées n'ont pas été cliniquement évaluées. Par conséquent, la réponse virologique doit être étroitement contrôlée.

Clairance de la Créatinine (ml/min)	**Baraclude dosage***	
	Patients naïfs de nucléosides	**Patients résistants à la lamivudine ou ayant une maladie hépatique décompensée**
≥ 50	0,5 mg 1 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour* ou 0,5 mg toutes les 48 heures	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour* ou 0,5 mg toutes les 72 heures	0,3 mg 1 fois par jour* ou 0,5 mg toutes les 48 heures
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour* ou 0,5 mg tous les 5-7 jours	0,1 mg 1 fois par jour* ou 0,5 mg toutes les 72 heures

* pour des doses < 0,5 mg, Baraclude solution buvable est recommandée.
** les jours d'hémodialyse, administrer l'entecavir après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique: aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

Baraclude doit être pris par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale: un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les modifications proposées de la posologie sont basées sur l'extrapolation de données limitées, et la tolérance ainsi que l'efficacité des posologies ainsi modifiées n'ont pas été cliniquement évaluées. Pour cette raison, la réponse virologique doit être étroitement contrôlée.

Exacerbations de l'hépatite: des exacerbations spontanées de l'hépatite chronique B sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une augmentation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après l'initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients au fur et à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent (voir rubrique 4.8). Parmi les patients traités par l'entecavir, des exacerbations sous traitement apparaissent en moyenne 4 à 5 semaines après le début du traitement. Chez les patients ayant une maladie hépatique compensée, les augmentations des taux sériques d'ALAT ne sont généralement pas accompagnées d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose peuvent avoir un risque plus élevé de décompensation hépatique après l'exacerbation de l'hépatite. Ils doivent donc être étroitement surveillés pendant le traitement.

Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite ont été rapportés chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B (voir rubrique 4.2). Des exacerbations après l'arrêt du traitement sont généralement associées à une augmentation de l'ADN du VHB et la majorité de ces exacerbations guérit spontanément. Cependant des cas d'exacerbation sévère, dont certains ont entraîné un décès, ont été rapportés.

Parmi les patients naïfs de nucléosides traités par l'entecavir, les cas d'exacerbation de l'hépatite apparaissent en moyenne 23 - 24 semaines après l'arrêt du traitement, la plupart ayant été rapportés chez des patients AgHBe négatifs (voir rubrique 4.8). Une surveillance hépatique doit être effectuée à intervalles réguliers par un suivi à la fois clinique et biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'hépatite B. Le cas échéant, une reprise du traitement de l'hépatite B pourra être envisagée.

Patients ayant une maladie hépatique décompensée: chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, en particulier ceux ayant un score Child-Pugh-Turcotte- (CPT) de classe C, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves (quelque en soit la cause) a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. De plus, les patients ayant une maladie hépatique décompensée peuvent encourir un risque plus élevé d'acidose lactique et d'effets indésirables rénaux tel qu'un syndrome hépato-rénal. Par conséquent, les paramètres cliniques et biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population (voir aussi rubriques 4.8 et 5.1).

Acidose lactique et hépatomégalie importante avec stéatose: des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques. L'entecavir étant un analogue nucléosidique, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être arrêté en cas d'élévation rapide des transaminases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une augmentation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) avec une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risques connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

Pour pouvoir distinguer les élévations des transaminases en rapport avec la réponse au traitement et les élévations potentiellement liées à une acidose lactique, les médecins devront s'assurer que les modifications des taux d'ALAT sériques sont associées à une amélioration d'autres marqueurs biologiques de l'hépatite chronique B.

Résistance et précautions spécifiques chez les patients résistants à la lamivudine: des mutations de la polymérase du VHB, correspondant à des mutations de résistance à la lamivudine, peuvent conduire à l'apparition de substitutions secondaires, associées à la résistance à l'entecavir (ETVr). Chez un faible pourcentage de patients résistants à la lamivudine, des mutations de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 ou M250 étaient présentes à la l'initiation de l'étude. Les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine ont un risque plus élevé de développer ultérieurement une résistance à l'entecavir que les patients non résistants à la lamivudine. La probabilité cumulée d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir après 1, 2, 3, 4 et 5 années de traitement dans les études conduites chez les patients résistants à la lamivudine était respectivement de 6%, 15%, 36%, 47% et 51%. La réponse virologique doit être fréquemment surveillée dans la population résistante à la lamivudine et des tests de résistance appropriés doivent être réalisés. Chez les patients ayant une réponse virologique sous-optimale après 24 semaines de traitement par entecavir, un changement de traitement doit être envisagé (voir rubriques 4.5 et 5.1). A l'initiation d'un traitement chez les patients ayant des antécédents documentés de résistance du virus de l'hépatite B à la lamivudine, l'association d'entecavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) doit être préférée à l'administration de l'entecavir en monothérapie.

Un VHB préalablement résistant à la lamivudine est associé à un risque accru d'une résistance ultérieure à l'entecavir, quelque soit le stade de la maladie hépatique; chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, un rebond virologique peut être associé à des complications cliniques graves de la maladie hépatique sous-jacente. Par conséquent, chez les patients ayant à la fois une maladie hépatique décompensée et une résistance pré-existante du VHB à la lamivudine, l'utilisation d'une association d'entecavir et d'un deuxième antiviral (qui ne présente pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) est à privilégier plutôt qu'une monothérapie par entecavir.

Population pédiatrique : un plus faible taux de réponse virologique (ADN-VHB < 50 UI/ml) a été observé chez les patients pédiatriques ayant un taux initial d'ADN-VHB ≥ 8.0 $\log_{10}$ UI/ml (voir rubrique 5.1). L'entecavir doit être utilisé chez ces patients seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru pour l'enfant (tel que la résistance). Pour certains patients pédiatriques pouvant nécessiter un suivi de l'hépatite chronique B active sur le long terme ou même sur toute leur durée de vie, l'impact de l'entecavir sur de futures options thérapeutiques devra être pris en compte.

Transplantation hépatique: la fonction rénale doit être évaluée avec soin avant et pendant un traitement par l'entecavir chez les patients qui ont eu une transplantation hépatique et qui sont traités par cyclosporine ou tacrolimus (voir rubrique 5.2).

Co-infection par le virus de l'hépatite C ou D: aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entecavir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral contre le VIH: l'entecavir n'a pas été évalué chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral pour le VIH. Une émergence de résistance au VIH a été observée lorsque l'entecavir a été utilisé pour traiter une hépatite chronique B chez des patients co-infectés par le VIH ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (voir rubrique 5.1). En conséquence, le traitement par l'entecavir ne doit pas être utilisé chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART). L'entecavir n'a pas été étudié comme traitement du VIH et son utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement antirétroviral: l'entecavir a été étudié chez 68 patients co-infectés VIH/VHB recevant un traitement antirétroviral HAART contenant de la lamivudine (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entecavir chez les patients AgHBe négatifs co-infectés par le VIH. Les données sont limitées chez les patients co-infectés par le VIH ayant un faible taux de CD4 (< 200 cellules/mm^3).

D'une façon générale, les patients doivent être informés que le traitement par l'entecavir ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite

B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires devront par conséquent continuer à être prises.

Lactose: ce médicament contient 120,5 mg de lactose pour 0,5 mg de posologie journalière ou 241 mg de lactose pour 1 mg de posologie journalière.
Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au lactose, un déficit en Lapp-lactase ou un syndrôme de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Baraclude solution buvable, sans lactose, est disponible pour ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'entecavir étant essentiellement éliminé par voie rénale (voir rubrique 5.2), une coadministration avec des médicaments qui altèrent la fonction rénale, ou qui entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active, est susceptible d'augmenter la concentration sérique de chaque médicament. Les effets de la coadministration de l'entecavir avec des médicaments éliminés par voie rénale ou qui altèrent la fonction rénale, en dehors de la lamivudine, l'adéfovir dipivoxil et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été évalués. Les patients devront être étroitement surveillés lorsque l'entecavir est administré avec de tels médicaments.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'entecavir et la lamivudine, l'adéfovir ou le ténofovir.

L'entecavir n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique 5.2). Aussi, des interactions médicamenteuses liées au cytochrome P450 ne sont pas attendues.

Population pédiatrique
Les études d'interaction ont été seulement réalisées chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants: les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans la mesure où les risques potentiels pour le développement du fœtus ne sont pas connus.

Grossesse: il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'entecavir chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité à fortes doses sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Baraclude ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.
Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'entecavir sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les mesures appropriées afin de prévenir la transmission néonatale du VHB.

Allaitement: le passage éventuel de l'entecavir dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré un passage de l'entecavir dans le lait maternel (pour les détails, voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Baraclude.

Fertilité : lors des études toxicologiques chez l'animal ayant reçu de l'entecavir, aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiésUne sensation vertigineuse, une fatigue et une somnolence sont des effets indésirables fréquents qui peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité d'emploi
Lors d'études cliniques chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, les effets indésirables les plus fréquents, quelle que soit leur sévérité, avec au moins une relation causale à l'entecavir, sont les céphalées (9%), la fatigue (6%), les sensations vertigineuses (4%) et les nausées (3%). Des exacerbations d'hépatite pendant et après l'arrêt du traitement par l'entecavir ont également été rapportées (voir rubrique 4.4 et *c. Description d'effets indésirables particuliers).*

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables
L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du médicament et sur quatre essais cliniques lors desquels 1 720 patients atteints d'infection d'hépatite B chronique et de maladie hépatique compensée ont reçu en double aveugle un traitement par entecavir (n= 862) ou lamivudine (n= 858) sur des périodes allant jusqu'à 107 semaines (voir rubrique 5.1). Dans ces études, les profils de tolérance, dont les anomalies biologiques, étaient comparables pour l'entecavir 0,5 mg une fois par jour (679 patients AgHBe positifs ou négatifs, n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, traités sur une durée moyenne de 53 semaines), l'entecavir 1 mg une fois par jour (183 patients résistants à la lamivudine et traités sur une durée moyenne de 69 semaines) et la lamivudine.

Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement par l'entecavir sont énumérés ci-dessous par classe-organes. La fréquence est définie comme: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100); rare (≥ 1/10,000 à < 1/1,000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire:	rare: réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques:	fréquent: insomnie
Affections du système nerveux:	fréquent: céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
Affections gastro-intestinales:	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	fréquent: augmentation de transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	peu fréquent: rash, alopécie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	fréquent: fatigue

Des cas d'acidose lactique on été rapportés, souvent en association avec la décompensation hépatique, d'autres conditions médicales graves ou d'expositions médicamenteuses (voir rubrique 4.4).

Traitement au-delà de 48 semaines: un traitement continu par l'entecavir pendant une durée moyenne de 96 semaines n'a pas mis en évidence de modifications du profil de tolérance de l'entecavir.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Anomalies biologiques: Lors d'essais cliniques chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, 5% des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1% une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2.5 g/dl sont survenus chez < 1% des patients, 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois le niveau initial, 11% une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm^3.

Lors des études cliniques menées chez des patients résistants à la lamivudine, 4% des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1% des patients une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois le niveau initial, 18% une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm^3.

Exacerbations pendant le traitement: dans des études chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, une augmentation d'ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial a été observée chez 2% des patients traités par l'entecavir versus 4% des patients traités par la lamivudine. Dans les études avec des patients résistants à la lamivudine, une élévation d'ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial a été observée chez 2% des patients traités par l'entecavir versus 11% des patients traités par la lamivudine. Parmi les patients traités par l'entecavir, une élévation d'ALAT sous traitement a été observée au bout d'un temps moyen de 4 - 5 semaines et a généralement cédé avec la poursuite du traitement, et dans la majorité des cas, cette élévation a été associée à une réduction de la charge virale ≥ 2 $\log_{10}$/ml, précédant ou simultanément à l'augmentation d'ALAT. Un contrôle périodique de la fonction hépatique est recommandé pendant le traitement.

Exacerbations après l'arrêt du traitement: des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B, y compris le traitement par l'entecavir (voir rubrique 4.4). Dans des études chez des patients naïfs de nucléosides, 6% des patients traités par l'entecavir et 10% des patients traités par la lamivudine ont présenté une élévation d'ALAT (> 10 fois LSN et > 2 fois la référence [la valeur minimale entre la valeur initiale et la valeur des dernières analyses biologiques]) pendant le suivi après traitement. Parmi les patients naïfs de nucléosides traités par l'entecavir, une élévation des ALAT est apparue en moyenne 23 à 24 semaines après l'arrêt du traitement, et 86% (24/28) de ces élévations des ALAT sont apparues chez des patients AgHBe négatifs. Dans des études chez des patients résistants à la lamivudine, avec un nombre limité de patients suivis, 11% des patients traités par l'entecavir et aucun des patients traités par la lamivudine n'ont développé une

augmentation des ALAT pendant le suivi après traitement.

Dans les études cliniques, le traitement par l'entecavir a été arrêté chez les patients atteignant une réponse prédéfinie. En cas d'arrêt du traitement pour une raison autre qu'une réponse au traitement, la fréquence des augmentations des ALAT après traitement pourrait être plus élevée.

d. Population pédiatrique

La sécurité de l'entecavir chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans est basée sur deux études cliniques chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHB : une étude de pharmacocinétique de Phase 2 (étude 028) et une étude de Phase 3 (étude 189). Ces études fournissent les données de 195 sujets Ag-HBe positifs, naïfs de traitement nucléosidique, traités par l'entecavir sur une durée médiane de 99 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques qui ont reçu le traitement par l'entecavir sont cohérents avec ceux observés dans les études cliniques d'entecavir menées chez l'adulte (voir a. Résumé du profil de sécurité d'emploi et rubrique 5.1) avec l'exception suivante chez les patients pédiatriques :▪ effets indésirables très fréquents: neutropénie.

e. Autres populations particulières

Données chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée: Le profil de tolérance chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée a été évalué lors d'une étude comparative, randomisée, en ouvert, menée chez des patients recevant de l'entecavir 1 mg/jour (n = 102) ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg/jour (n = 89) (étude 048). En ce qui concerne les effets indésirables listés en section b. Tableau récapitulatif des effets indésirables, un effet indésirable supplémentaire [diminution des taux de bicarbonates sanguins (2%)] a été observé chez les patients traités par l'entecavir pendant 48 semaines. Le taux de mortalité cumulé au cours de l'étude était de 23% (23/102) et les causes de décès étaient généralement liées à la fonction hépatique, comme attendu dans cette population de patients. Le taux cumulé de carcinome hépatocellulaire (CHC) au cours de l'étude était de 12% (12/102). Les effets indésirables graves étaient généralement liés au foie avec une fréquence cumulée au cours de l'étude de 69%. Les patients présentant un score de CPT élevé à l'initiation de l'étude encouraient un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques: A 48 semaines, parmi les patients traités par l'entecavir et ayant une maladie hépatique décompensée, aucun ne présentait des élévations d'ALAT à la fois > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial et 1% des patients présentaient des élévations d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2,5 g/dl ont été observés chez 30% des patients, des taux de lipase > 3 fois le niveau initial chez 10% et des plaquettes < 50 000/mm3 chez 20%.

Données chez les patients co-infectés par le VIH: le profil de tolérance de l'entecavir chez un nombre limité de patients co-infectés par le VIH et le VHB sous traitement HAART (Traitement Antirétroviral Hautement Actif) contenant de la lamivudine était identique au profil de tolérance des patients mono-infectés par le VHB (voir rubrique 4.4).

Age/sexe: il n'est pas apparu de différence du profil de tolérance de l'entecavir selon le sexe (≈ 25% de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge (≈ 5% des patients avaient un âge > 65 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les données sur le surdosage de l'entecavir chez les patients sont limitées. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé chez des sujets sains ayant reçu jusqu'à 20 mg/jour d'entecavir pendant une durée allant jusqu'à 14 jours, ou des doses uniques allant jusqu'à 40 mg. En cas de surdosage, il faudra surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement symptomatique devra être mis en œuvre, si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviraux pour usage systémique, analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
Code ATC: J05AF10

Mécanisme d'action: l'entecavir, analogue nucléosidique de la guanosine ayant une activité sur la polymérase du VHB, et phosphorylé en forme triphosphate active, possède une demie-vie intracellulaire de 15 heures. Par compétition avec le substrat naturel, la désoxyguanosine tri-phosphate, l'entecavir tri-phosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase virale: (1) amorce des polymérases du VHB, (2) transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager pré-génomique, et (3) synthèse du brin positif d'ADN du VHB. Le K_i de l'entecavir tri-phosphate pour l'ADN polymérase du VHB est de 0,0012 µM. L'entecavir tri-phosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases cellulaires α, β et δ avec des valeurs de K_i de 18 à 40 µM. De plus, des expositions élevées à l'entecavir n'entraînent pas d'effets secondaires notables sur la synthèse de la polymérase γ ou de l'ADN mitochondrial par les cellules hépatiques G2 (K_i > 160 µM).

Activité antivirale: l'entecavir inhibe la synthèse de l'ADN du VHB à une concentration CE_{50} (Concentration Efficace 50) de 0,004 µM dans les cellules hépatiques humaines HepG2 infectées par le VHB de type sauvage. La valeur moyenne de la CE_{50} de l'entecavir contre les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine (L180M et M204V) était de 0,026 µM (0,010 - 0,059 µM). Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entecavir.

Une analyse de l'activité inhibitrice de l'entecavir sur un panel de souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH utilisant une variété de cellules et certaines conditions de cultures a montré une CE_{50} comprise entre 0,026 et > 10 µM; les plus faibles valeurs de CE_{50} ont été observées lorsque des quantités réduites de virus étaient utilisées dans l'essai. En culture cellulaire, l'entecavir a sélectionné la mutation M184I à des concentrations micromolaires, confirmant l'activité inhibitrice à de forte concentration d'entecavir. Les mutants VIH contenant la mutation M184V ont montré une baisse de la sensibilité à l'entecavir (voir rubrique 4.4).

Dans des essais de combinaison en culture cellulaire, l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine, le ténofovir ou la zidovudine n'ont pas montré d'effet antagoniste sur l'activité anti-VHB de l'entecavir sur une large gamme de concentrations. Dans les essais avec des antiviraux utilisés dans le traitement du VIH, l'entecavir à des concentrations micromolaires n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH en culture cellulaire de ces six INTIs ou de l'emtricitabine.

Résistance en culture cellulaire: par rapport au VHB de type sauvage, les virus résistants à la lamivudine possédant les mutations M204V et L180M, ont montré une diminution de 8 fois de la sensibilité à l'entecavir. L'insertion additionnelle d'acides aminés au niveau des codons T184, S202 ou M250 a entraîné une diminution de la sensibilité à l'entecavir en culture cellulaire. Les substitutions observées sur les isolats cliniques (T184A, C, F, G, I, L, M ou S; S202C, G ou I; et/ou M250I, L ou V) a entrainé également une diminution de la sensibilité à l'entecavir de 16 à 741 fois en comparaison au virus de type sauvage. Les souches résistantes à la lamivudine porteuses des substitutions rtL180M plus rtM204V en association avec la substitution d'acide aminé rtA181C conférent une diminution de 16 à 122 fois de la sensibilité phénotypique à l'entécavir. Les mutations de résistance isolées à l'entecavir au niveau des codons T184, S202, et M250 ont eu un effet modéré sur la sensibilité à l'entecavir, et n'ont pas été observées en l'absence de mutation de résistance à la lamivudine sur plus de 1000 échantillons séquencés. La résistance est due à une diminution de la liaison à la transcriptase inverse du VHB modifiée, et le VHB résistant montre une diminution de la capacité réplicative en culture cellulaire.

Expérience clinique: la démonstration d'efficacité repose sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques après 48 semaines de traitement dans des essais cliniques contrôlés chez 1 633 adultes atteints d'une hépatite chronique B compensée avec réplication virale.
La tolérance et l'efficacité d'entecavir ont également été évaluées lors d'un essai clinique mené chez 191 patients infectés par le VHB atteints d'une maladie hépatique décompensée et lors d'un essai clinique mené chez 68 patients co-infectés par le VHB et le VIH.

Dans les études menées chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≥ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à l'inclusion sans aggravation du score de fibrose de Knodell. Les patients ayant un score de fibrose de Knodell initial à 4 (cirrhose) ont obtenu des résultats d'efficacité comparables à ceux de l'ensemble des patients (tous les patients ayant une maladie hépatique compensée). Des scores nécro-inflammatoires de Knodell élevés à l'initiation de l'étude (> 10) ont été associés à une amélioration histologique chez les patients n'ayant jamais été traités par un analogue nucléosidique. A l'inclusion, un taux d'ALAT ≥ 2 fois LSN et un ADN du VHB ≤ 9,0 log_{10} copies/ml ont été associés à une meilleure réponse virologique (à la semaine 48, taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml), chez les patients AgHBe positifs n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique. Quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion, la majorité des patients a présenté des réponses histologiques et virologiques au traitement.

Données chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique avec une maladie hépatique compensée:
Les résultats à 48 semaines des études randomisées, en double aveugle, comparant l'entecavir (ETV) à la lamivudine (LVD) chez des patients AgHBe positifs (étude 022) et AgHBe négatifs (étude 027) sont présentés dans le tableau suivant:

	Patients naïfs de nucléosides			
	AgHBe Positifs (étude 022)		AgHBe Négatifs (étude 027)	
	ETV 0,5 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour	ETV 0,5 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Amélioration histologique[b]	72%*	62%	70%*	61%
Diminution du score de fibrose d'Ishak	39%	35%	36%	38%
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Réduction de la charge virale (log_{10} copies/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/ml en PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Séroconversion HBe	21%	18%		

*p value versus lamivudine < 0,05
[a] patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à l'initiation de l'étude)
[b] critère primaire
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Données chez les patients résistants à la lamivudine et atteints d'une maladie hépatique compensée:
Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients AgHBe positifs résistants à la lamivudine (étude 026), (85% présentaient des mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion), les patients traités par la lamivudine à l'inclusion recevaient dans l'étude soit l'entecavir 1 mg une fois par jour, sans période de washout ni période d'association des traitements (n = 141), soit ils poursuivaient le traitement par la lamivudine 100 mg une fois par jour (n = 145). Les résultats à 48 semaines sont présentés dans le tableau suivant:

	Patients résistants à la lamivudine	
	AgHBe positifs (étude 026)	
	ETV 1,0 mg 1 fois/j	LVD 100 mg 1 fois/j
n	124[a]	116[a]
Amélioration histologique[b]	55%*	28%
Diminution du score de fibrose d'Ishak	34%*	16%
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	11%	26%
n	141	145
Réduction de la charge virale (log_{10} copies/ml)[c]	-5,11*	-0,48
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/ml en PCR)[c]	19%*	1%
Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN)	61%*	15%
Séroconversion HBe	8%	3%

*p value versus lamivudine < 0,05
[a] patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à l'initiation de l'étude)
[b] critère primaire.
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Résultats après 48 semaines de traitement:
Le traitement a été arrêté lorsque les critères de réponse prédéfinis étaient atteints soit à 48 semaines soit pendant la seconde année de traitement. Les critères de réponse étaient la suppression virologique du VHB (ADN du VHB < 0,7 MEq/ml par la technique de bDNA) et la perte de l'AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ou des ALAT < 1,25 fois LSN (chez les patients AgHBe négatifs). Les patients répondeurs ont été suivis pendant une période supplémentaire de 24 semaines. Les patients présentant des critères de réponse virologique sans critères de réponse sérologiques ou biochimiques ont continué le traitement en aveugle. Les patients n'ayant pas de réponse virologique ont reçu un traitement alternatif.

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique:
Patients AgHBe positifs (étude 022): un traitement par l'entecavir pendant 96 semaines (n = 354) a entraîné des taux de réponse cumulée de 80% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, de 87% pour la normalisation des ALAT, de 31% pour la séroconversion HBe et de 2% pour la séroconversion HBs (5% pour la perte de l'AgHBs). Pour la lamivudine (n = 355), les taux de réponse cumulée étaient de 39% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, 79% pour la normalisation des ALAT, 26% pour la séroconversion HBe et 2% pour la séroconversion HBs (3% pour la perte de l'AgHBs). Lors des dernières analyses biologiques, parmi les patients ayant continué leur traitement au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), 81% des 243 patients traités par l'entecavir et 39% des 164 patients traités par la lamivudine avaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, tandis qu'une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) était mise en évidence chez 79% des patients traités par l'entecavir et chez 68% des patients traités par la lamivudine.

Patients AgHBe négatifs (étude 027): un traitement par l'entecavir pendant 96 semaines (n = 325) a entraîné des taux de réponse cumulée de 94% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml et 89% pour la normalisation des ALAT, versus 77% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR et 84% pour la normalisation des ALAT chez les patients traités par la lamivudine (n = 313).
Parmi les patients ayant continué leur traitement au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), les dernières analyses biologiques ont montré que 96% des 26 patients traités par l'entecavir et 64% des 28 patients traités par la lamivudine présentaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR. Lors des dernières analyses biologiques, une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) a été mise en évidence chez 27% des patients traités par l'entecavir et chez 21% des patients traités par la lamivudine.

Pour les patients qui ont présenté les critères de réponse définis par le protocole, la réponse a été maintenue pendant les 24 semaines de suivi chez 75% des patients répondeurs à l'entecavir (83/111) versus 73% des répondeurs à la lamivudine (68/93) dans l'étude 022, et chez 46% des patients répondeurs à l'entecavir (131/286) versus 31% des répondeurs à la lamivudine (79/253) dans l'étude 027. A la 48ème semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs.

Résultats de biopsie hépatique: 57 patients naïfs de nucléosides issus des études pivot 022 (AgHBe positifs) et 027 (AgHBe négatifs) inclus dans une étude de suivi à long-terme ont été évalués sur les marqueurs histologiques hépatiques à long-terme. La posologie de l'entecavir était de 0,5 mg par jour dans les études pivots (exposition moyenne de 85 semaines) et de 1 mg par jour dans l'étude de suivi à long-terme (exposition moyenne de 177 semaines), et 51 patients dans l'étude de suivi à long terme avaient aussi initialement reçu de la lamivudine (durée médiane de 29 semaines). Parmi ces patients, 55/57 (96%) ont présenté une amélioration histologique telle que préalablement définie (voir ci-dessus), et 50/57 (88%) ont présenté une diminution ≥ 1-point du score de fibrose d'Ishak. Chez les patients qui avaient un score de fibrose d'Ishak ≥ 2 à l'inclusion dans les études pivots, 25/43 (58%) avaient une diminution du score ≥ 2 points. Tous les patients (10/10) ayant une fibrose ou une cirrhose à un stade avancé à l'inclusion (Score de fibrose d'Ishak de 4, 5 ou de 6) avaient une diminution de ≥ 1 point (la diminution médiane à partir de l'inclusion était de 1,5 points). Au moment de la biopsie à long-terme, tous les patients avaient un taux d'ADN-VHB < 300 copies/ml et 49/57 (86%) avaient un taux d'ALAT ≤ 1 fois LSN. Tous les 57 patients demeuraient positifs pour l'AgHBs.

Patients résistants à la lamivudine:
Patients AgHBe positifs (étude 026): un traitement par l'entecavir pendant 96 semaines (n = 141) a montré des taux de réponse cumulée de 30% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, 85% pour la normalisation des ALAT et 17% pour la séroconversion HBe.
Pour les 77 patients qui ont poursuivi le traitement par l'entecavir au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), 40% présentaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR et 81% présentaient une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) à la fin du traitement.

Âge/sexe:
Il n'est pas apparu de différence de l'efficacité de l'entecavir corrélée avec le sexe (≈ 25% de femmes dans les études cliniques) ou l'âge (≈ 5% de patients âgés de > 65 ans).

Étude de suivi à long terme
L'étude 080 était une étude observationnelle, ouverte, de phase 4, randomisée, visant à évaluer les risques à long terme d'un traitement par l'entécavir (ETV, n = 6216) ou par un autre analogue nucléos(t)idique standard du VHB (non-ETV) (n = 6162) jusqu'à 10 ans chez les sujets atteints d'une infection chronique par le VHB. Les principaux événements cliniques évalués dans l'étude étaient les néoplasmes malins globaux (événement composite de CHC et néoplasmes malins non CHC), la progression de la maladie hépatique liée au VHB, les néoplasmes malins non CHC, le CHC et les décès, y compris les décès liés à la maladie hépatique. Dans cette étude, l'ETV n'était pas associé à un risque accru de néoplasmes malins par rapport aux autres traitements non-ETV, que ce soit selon le critère d'évaluation composite des néoplasmes malins globaux (ETV n = 331, non-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]), ou le critère d'évaluation individuel du néoplasme malin non HCC (ETV n = 95, non-ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Les événements rapportés pour progression de la maladie hépatique liée au VHB et CHC étaient comparables dans les groupes ETV et non-ETV. La tumeur maligne la plus fréquemment rapportée dans les groupes ETV et non-ETV était le CHC suivi des tumeurs malignes gastro-intestinales.

Populations particulières
Patients atteints d'une maladie hépatique décompensée: Dans l'étude 048, 191 patients AgHBe positifs ou négatifs présentant une infection chronique par le VHB avec mise en évidence d'une décompensation hépatique, définie par un score de CPT de 7 ou plus, ont reçu entecavir 1 mg une fois par jour ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour. Les patients étaient naïfs de traitement VHB ou pré-traités (à l'exclusion d'un traitement antérieur par l'entecavir, l'adéfovir dipivoxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil). A l'initiation de l'étude, les patients avaient un score moyen de CPT de 8,59 et 26% des patients étaient de classe C. Le score moyen de MELD (Model for End Stage Liver Disease) à l'initiation de l'étude était de 16,23. Le taux sérique moyen d'ADN du VHB par PCR était de 7.83 $\log_{10}$ copies et les taux sériques moyens d'ALAT étaient de 100 U/l; 54% des patients étaient AgHBe positifs et 35% des patients présentaient des mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]) à l'initiation de l'étude. L'entecavir était supérieur à l'adéfovir dipivoxil sur le critère principal d'efficacité: évolution moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 par rapport à l'initiation de l'étude. Le tableau ci-dessous présente les résultats de certains critères de jugement de l'étude à la semaine 24 et à la semaine 48.

	Semaine 24		Semaine 48	
	ETV 1 mg une fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour	ETV 1 mg une fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour
n	100	91	100	91
ADN-VHB[a]				
Pourcentage de patients -indétectables (< 300 copies/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Evolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude (log_{10} copies/ml)[c]	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Score CPT stable ou amélioré [b,d]	66%	71%	61%	67%
Score MELD Evolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude[c,e]	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Perte de l'AgHBs [b]	1%	0	5%	0
Normalisation de: [f]				
ALAT (≤ 1 X LSN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumine (≥ 1 X LIN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubine (≤ 1 X LSN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Temps de prothrombine (≤ 1 X LSN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml).

[b] NC= F (non complété= échec), correspondant aux arrêts de traitement avant la semaine d'analyse, incluant des raisons telles que: décès, manque d'efficacité, effet indésirable, non-compliance/perdu de vue qui sont comptabilisés en tant qu'échecs (par exemple, ADN du VHB ≥ 300 copies/ml)

[c] NC= M (non complété = manquant)

[d]Défini comme étant une diminution ou une stabilisation du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude.

[e] Le taux moyen MELD à l'initiation de l'étude était de 17,1 pour ETV et de 15,3 pour adéfovir dipivoxil.

[f] Dénominateur: patients présentant des taux anormaux à l'initiation de l'étude.

* p< 0.05

LSN= limite supérieure de la normale, LIN= limite inférieure de la normale.

Le temps de survenue de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou de décès était comparable dans les deux groupes de traitement: les taux cumulés de mortalité pendant l'étude étaient respectivement de 23% (23/102) et de 33% (29/89) chez les patients traités par l'entecavir et l'adéfovir dipivoxil, et les taux cumulés de carcinome hépatocellulaire (CHC) étaient respectivement de 12% (12/102) et de 20% (18/89) pour l'entecavir et l'adéfovir dipivoxil.
Chez les patients ayant des mutations de résistance à la lamivudine (LVDr) à l'initiation de l'étude, le pourcentage de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 300 copies/ml était de 44% pour l'entecavir et de 20% pour l'adéfovir à la semaine 24 et de 50% pour l'entecavir et de 17% pour l'adéfovir à la semaine 48.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement HAART: l'étude 038 a inclus 67 patients AgHBe positifs et 1 patient AgHBe négatif, co-infectés par le VIH. Les patients avaient une infection à VIH stable et contrôlée (ARN du VIH < 400 copies/ml) avec une virémie VHB détectable sous lamivudine contenue dans le traitement antirétroviral HAART. Les traitements HAART ne comportaient pas d'emtricitabine ni de fumarate de ténofovir disoproxil. A l'inclusion, les patients traités par l'entecavir avaient préalablement reçu un traitement par la lamivudine pendant une durée médiane de 4,8 ans et présentaient un nombre moyen de CD4 de 494 cellules/mm^3 (seuls 5 patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm^3). Les patients ont continué leur traitement par la lamivudine auquel a été ajouté soit l'entecavir 1 mg une fois/jour (n = 51) soit le placebo (n = 17) pendant 24 semaines, puis tous les patients ont reçu de l'entecavir pendant 24 semaines. A 24 semaines, la réduction de la charge virale du VHB a été significativement plus élevée sous entecavir (-3,65 versus une augmentation de 0,11 log_{10} copies/ml,). Pour les patients recevant un traitement par l'entecavir, la réduction du taux d'ADN du VHB à 48 semaines a été de -4,20 log_{10} copies/ml, la normalisation des ALAT a été

atteinte chez 37% des patients ayant des ALAT initialement élevées, et aucun n'a présenté de séroconversion HBe.

*Patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement HAART: l'*entecavir n'a pas été étudié chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral pour le VIH. Des diminutions du taux d'ARN du VIH ont été rapportées chez les patients co-infectés VIH/VHB recevant de l'entecavir en monothérapie sans HAART. Dans certains cas, la sélection de la mutation du VIH M184V a été observée, ce qui a des conséquences sur la sélection des traitements HAART que le patient pourrait prendre dans le futur.
Aussi, l'entecavir ne doit pas être utilisé dans ce contexte du fait du risque de développement d'une résistance du VIH (voir rubrique 4.4).

Transplantation hépatique : la tolérance et l'efficacité d'entecavir 1 mg une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude en un seul bras menée chez 65 patients ayant eu une transplantation hépatique suite à des complications de l'infection chronique par le VHB et présentant un ADN du VHB < 172 UI/ml (approximativement 1000 copies/ml) au moment de la greffe hépatique. La population de l'étude était composée de 82% de sujets de sexe masculin, de 39% de sujets caucasiens et de 37% de sujets asiatiques, avec un âge moyen de 49 ans; 89% des patients présentaient un AgHBe négatif au moment de la greffe hépatique. Parmi les 61 patients évaluables pour l'efficacité (patients ayant reçu l'entecavir pendant au moins 1 mois), 60 patients ont également reçu une immunoglobuline anti-hépatite B (IgHB) dans le cadre du schéma thérapeutique prophylactique post-transplantation. De ces 60 patients, 49 patients ont reçu l'IgHB pendant plus de 6 mois. A la semaine 72 suivant la transplantation, aucun des 55 patients observés ne présentait de récurrence virologique de l'infection par le VHB [définie par un ADN du VHB ≥ 50 UI/ml (approximativement 300 copies/ml)], et au moment de la censure des données, aucune récurrence virologique n'avait été observée chez les 6 patients restants. L'ensemble des 61 patients présentaient une perte de l'AgHBs après la transplantation, et 2 de ces patients sont devenus AgHBs positifs ultérieurement malgré le maintien d'un ADN du VHB indétectable (< 6 UI/ml). La fréquence et la nature des effets indésirables dans cette étude étaient conformes à ceux attendus chez les patients transplantés hépatiques et avec le profil de tolérance connu de l'entecavir.

Population pédiatrique: l'étude 189 est une étude sur l'efficacité et la sécurité de l'entecavir chez 180 enfants et adolescents naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positifs, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir en aveugle un traitement par l'entecavir de 0,015 mg/kg jusqu'à 0,5 mg/jour (N = 120) ou un placebo (N = 60). La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (de 2 à 6 ans ; > 6 à 12 ans ; et > 12 à < 18 ans). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB initiales étaient comparables entre les 2 bras de traitement et au sein des cohortes selon l'âge. A l'entrée dans l'étude, le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,1 $\log_{10}$ UI/ml et la moyenne des ALAT était de 103 U/l pour l'ensemble de la population de l'étude. Les résultats pour les principaux critères d'efficacité à la Semaine 48 et à la Semaine 96 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Entecavir		**Placebo***
	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 48
n	120	120	60
ADN-VHB < 50 UI/mL et séroconversion[a] Ag HBe	24,2%	35,8%	3,3%
ADN-VHB < 50 UI/mL[a]	49,2%	64,2%	3,3%
Séroconversion[a] Ag HBe	24,2%	36,7%	10,0%
Normalisation[a] des ALAT	67,5%	81,7%	23,3%
ADN-VHB < 50 UI/mL[a]			
ADN-VHB à l'inclusion < 8 $\log_{10}$ UI/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
ADN-VHB à l'inclusion ≥ 8 $\log_{10}$ UI/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a]NC=E (non complet = échec)
* Les patients randomisés dans le bras placebo qui n'avaient pas eu de séroconversion HBe à la Semaine 48 pouvaient recevoir entecavir en ouvert pour la deuxième année de l'étude ; par conséquent les données comparées des groupes randomisés ne sont disponibles que jusqu'à la Semaine 48.

L'évaluation de la résistance en pédiatrie est basée sur les données de deux études cliniques (028 et 189) chez des patients pédiatriques avec une infection chronique par le VHB, naïfs de traitement nucléosidique et Ag HBe positifs. Ces deux études fournissent des données de résistance chez 183 patients traités et suivis sur l'Année 1 et 180 patients traités et suivis sur l'Année 2. Des évaluations génotypiques ont été réalisées chez tous les patients avec des prélèvements disponibles qui ont présenté un rebond virologique à la Semaine 96 ou un taux d'ADN-VHB > 50 UI/mL à la Semaine 48 ou 96. Pendant l'Année 2, une résistance génotypique à l'ETV a été détectée chez 2 patients (1,1% de probabilité cumulée de résistance à 2 ans).

Résistance clinique chez l'Adulte : les patients des études cliniques initialement traités par l'entecavir 0,5 mg (naïfs de nucléoside) ou 1,0 mg (résistants à la lamivudine) avec dosage de l'ADN du VHB par PCR à ou après la semaine 24 de traitement ont bénéficié d'une analyse virale de résistance.
Lors de l'analyse jusqu'à 240 semaines dans les études conduites chez les patients naïfs de nucléosides, la présence de substitutions génotypiques de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 ou M250 a été observée chez 3 patients traités par l'entecavir, 2 d'entre eux ayant présenté un rebond virologique (voir tableau). Ces mutations ont été observées uniquement en présence de mutations de résistance à la lamivudine (M204V et L180M).

Emergence de résistance génotypique à l'entecavir jusqu'à 5 ans chez les patients naïfs de nucléosides					
	Année 1	Année 2	Année 3[a]	Année 4[a]	Année 5[a]
Patients traités et suivis pour la résistance[b]	663	278	149	121	108
Patients présentant dans l'année désignée:					
- Emergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	1	1	1	0	0
- Résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologiqued	1	0	1	0	0
Probabilité cumulée:					
- d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- de résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique[d]	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

[a] Les résultats reflètent l'utilisation de l'entecavir à la posologie de 1 mg chez 147 des 149 patients à 3 ans et de tous les patients à 4 et 5 ans, ainsi que la combinaison thérapeutique entecavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entecavir au long cours) sur une période médiane de 20 semaines chez 130 des 149 patients à 3 ans et sur une semaine chez 1 des 121 patients à 4 ans dans une étude de rollover.
[b] Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).
[c] Patients porteurs également de mutations à la lamivudine.
[d] Augmentation ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.

Les mutations de résistance à l'entecavir (en plus des mutations de résistance à la lamivudine M204V/I +/- L180M) ont été observées à l'inclusion sur 10 des 187 (5%) isolats des patients résistants à la lamivudine traités par l'entecavir et ayant eu une analyse de résistance, indiquant qu'un traitement préalable par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fréquence avant le traitement par l'entecavir. Jusqu'à 240 semaines, 3 des 10 patients ont présenté un rebond virologique (augmentation ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport au nadir). Les données de résistance à l'entecavir dans les études cliniques conduites chez les patients résistants à la lamivudine jusqu'à 240 semaines sont résumées dans le tableau ci-dessous:

Emergence de résistance génotypique à l'entecavir jusqu'à 5 ans chez les patients résistants à la lamivudine					
	Année 1	Année 2	Année 3[a]	Année 4[a]	Année 5[a]
Patients traités et suivis pour la résistance[b]	187	146	80	52	33
Patients présentant dans l'année désignée:					
- Emergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	11	12	16	6	2
- Résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Probabilité cumulée:					
- d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- de résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique[d]	1.1%[e]	10.7% [e]	27% [e]	41.3% [e]	43.6% [e]

[a] Les résultats reflètent l'utilisation de la combinaison thérapeutique entecavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entecavir au long cours) sur une période médiane de13 semaines chez 48 des 80 patients à 3 ans, une médiane de 38 semaines chez 10 des 52 patients à 4 ans, et sur 16 semaines chez 1 des 33 patients à 5 ans dans une étude de rollover.
[b] Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).
[c] Patients porteurs également de mutations à la lamivudine.
[d] Augmentation ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.
[e] Résistance à l'entecavir quelle que soit l'année d'apparition; rebond virologique dans l'année désignée

Parmi les patients résistants à la lamivudine ayant un taux d'ADN-VHB < 10^7 $\log_{10}$ copies/ml à baseline, 64% (9/14) ont atteint un taux d'ADN-VHB < 300 copies/ml à la semaine 48. Ces 14 patients avaient un plus faible taux de résistance génotypique à l'entecavir (probabilité cumulée 18,8% jusqu'à 5 ans de suivi) que la totalité de la population étudiée (voir tableau). De plus, les patients résistants à la lamivudine qui ont atteint un taux d'ADN-VHB < 10^4 $\log_{10}$ copies/ml par PCR à la semaine 24 ont eu un plus faible taux de résistance que ceux n'ayant pas atteint ce taux (probabilité cumulée à 5 ans respectivement de 17,6% [n= 50] versus 60.5% [n= 135]).

Analyse intégrée d'études cliniques de phases 2 et 3 : Dans le cadre d'une analyse intégrée des données sur la résistance à l'entécavir issues de 17 études cliniques de phases 2 et 3, réalisée après la commercialisation, une substitution émergente liée à la résistance à l'entécavir, soit rtA181C, a été décelée chez 5 sujets sur 1 461 durant le traitement par l'entécavir. Cette substitution n'a été détectée qu'en présence des substitutions rtL180M plus rtM204V liées à la résistance à la lamivudine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: l'entecavir est rapidement absorbé et les pics plasmatiques sont atteints entre 0,5 et 1,5 heures. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. Sur la base de l'excrétion urinaire du produit sous forme inchangée, la biodisponibilité a été estimée à au moins 70%. Il existe une augmentation dose-dépendante des valeurs de la C_{max} et de l'ASC suite à des doses multiples comprises entre 0,1 et 1 mg. L'état d'équilibre est atteint entre 6 et 10 jours après une administration journalière avec double accumulation. A l'état d'équilibre, la C_{max} et la C_{min} sont respectivement de 4,2 et 0,3 ng/ml pour une dose de 0,5 mg, et respectivement de 8,2 et 0,5 ng/ml pour une dose de 1 mg. Le comprimé et la solution buvable sont bioéquivalents chez les sujets sains; c'est pourquoi les deux formes peuvent être utilisées indifféremment.

L'administration de 0,5 mg d'entecavir avec un repas riche en graisses (945 Kcals, 54,6 g de graisse) ou un repas léger (379 Kcals, 8,2 g de graisse) a entraîné un léger retard de l'absorption (entre 1 et 1,5 heure avec un repas contre 0,75 heure à jeun), une diminution de la C_{max} de 44 - 46% et une diminution de l'ASC de 18 - 20%. Chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, la diminution des valeurs de la C_{max} et de l'ASC lorsque l'entecavir est pris avec un repas n'est pas considérée comme étant cliniquement significative, mais elle pourrait altérer l'efficacité chez des patients résistants à la lamivudine (voir rubrique 4.2).

Distribution: le volume de distribution évalué pour l'entecavir dépasse la quantité totale d'eau de l'organisme. La liaison de l'entecavir aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 13%.

Biotransformation: l'entecavir n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur du système enzymatique CYP450. Après administration de C^{14}-entecavir, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été observé, et des quantités mineures de métabolites de la phase II, glucuroconjugués et sulfoconjugués, ont été observés.

Élimination: l'entecavir est principalement éliminé par le rein et est retrouvé sous forme inchangée dans les urines à l'état d'équilibre à environ 75%

de la dose. La clairance rénale n'est pas dose-dépendante et varie entre 360 et 471 ml/min, ce qui suggère que l'entecavir est éliminé par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire franche. Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations d'entecavir ont diminué de façon bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination comprise entre 128 et 149 heures. Avec une administration journalière, l'indice d'accumulation du produit est doublé, ce qui suggère une demi-vie d'accumulation effective d'environ 24 heures.

Insuffisance hépatique: les paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère étaient semblables à ceux des patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale: la clairance de l'entecavir diminue avec la diminution de la clairance de la créatinine. Une hémodialyse d'une durée de 4 heures a éliminé 13% de la dose et 0,3% a été éliminé par dialyse péritonéale ambulatoire continue. La pharmacocinétique de l'entecavir après administration d'une dose unique de 1 mg chez des patients (sans hépatite chronique B) est présentée dans le tableau ci-après:

	Clairance de la Créatinine à J0 (ml/min)					
	Sans atteinte > 80	**Léger** > 50; ≤ 80	**Modéré** 30-50	**Sévère** 20-< 30	**Sévère Prise en charge par hémodialyse**	**Sévère Prise en charge par DPAC**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$ASC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Greffe de foie: l'exposition à l'entecavir chez des greffés du foie, infectés par le VHB et recevant une dose stable de cyclosporine A ou de tacrolimus (n = 9), était deux fois supérieure à l'exposition chez des sujets sains à fonction rénale normale. L'insuffisance rénale a contribué à l'augmentation de la sensibilité à l'entecavir chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Sexe: l'ASC était plus élevée de 14% chez les sujets de sexe féminin par rapport aux sujets de sexe masculin, en raison des différences de fonction rénale et de poids corporel. Après ajustement des différences de clairance de la créatinine et de poids corporel, il n'y avait aucune différence d'exposition entre les sujets masculins et féminins.

Sujet Âgé: l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'entecavir a été évalué en comparant des sujets âgés de 65 à 83 ans (moyenne d'âge des sujets de sexe féminin: 69 ans, moyenne d'âge des sujets de sexe masculin: 74 ans) avec des sujets jeunes de 20 à 40 ans (moyenne d'âge des sujets de sexe féminin: 29 ans, moyenne d'âge des sujets de sexe masculin: 25 ans). L'ASC était plus élevée de 29% chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, principalement en raison des différences de fonction rénale et de poids corporel. Après ajustement des différences de clairance de la créatinine et de poids corporel, l'ASC était plus élevée de 12,5% chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Une étude pharmacocinétique de population sur des patients de 16 à 75 ans n'a pas identifié l'âge comme un facteur ayant une influence significative sur la pharmacocinétique de l'entecavir.

Origine ethnique: une étude pharmacocinétique de population n'a pas identifié l'origine ethnique comme un facteur ayant une influence significative sur la pharmacocinétique de l'entecavir. Cependant, ces conclusions ne concernent que les groupes caucasiens et asiatiques, les autres catégories ayant été trop peu représentées.

Population pédiatrique : les données pharmacocinétiques de l'entecavir à l'état d'équilibre ont été évaluées (étude 028) chez 24 sujets pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique, AgHBe positifs, âgés de 2 ans à moins de 18 ans et avec une maladie hépatique compensée. L'exposition à l'entecavir chez les patients naïfs de traitement nucléosidique recevant une fois par jour une dose d'entecavir de 0,015 mg/kg jusqu'à un maximum de 0,5 mg a été comparable à l'exposition obtenue chez l'adulte recevant une fois par jour une dose de 0,5 mg. La Cmax, l'ASC(0-24), et la Cmin pour ces sujets étaient respectivement de 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml, et 0,28 ng/ml.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études de toxicité à dose répétée chez le chien pour lesquelles les doses sans effet correspondaient à des expositions 19 et 10 fois supérieures à celles administrées chez l'homme (à 0,5 et 1 mg respectivement), une inflammation périvasculaire réversible a été observée dans le système nerveux central. Cet effet n'a pas été observé dans des études à doses répétées sur d'autres espèces, dont les singes, qui ont été exposés pendant 1 an à des administrations quotidiennes d'entecavir ≥ 100 fois celles administrées chez l'homme.

Dans des études de toxicité de la reproduction dans lesquelles les animaux ont reçu de l'entecavir jusqu'à 4 semaines, aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence chez des rats mâles et femelles à des expositions élevées. Des modifications testiculaires (dégénérescence des tubes séminifères) ont été mises en évidence dans des études de toxicité à dose répétée chez les rongeurs et les chiens à des expositions supérieures ou égales à 26 fois celles administrées chez l'homme. Aucune modification testiculaire n'a été mise en évidence dans une étude d'1 an chez des singes.

Chez les rates et les lapines gravides ayant reçu de l'entecavir, aucune embryotoxicité et toxicité maternelle n'a été observée à des expositions 21 fois supérieures ou égales à celles administrées chez l'homme. Une toxicité chez la femelle, une toxicité foeto-embryonnaire (avortements spontanés), une diminution du poids des foetus, des malformations de la queue et des vertèbres, une ossification réduite (des vertèbres, des sternèbres et des phalanges) des vertèbres lombaires et côtes supplémentaires ont été observées chez la rate, à des expositions élevées. Chez la lapine, une toxicité foeto-embryonnaire (avortements spontanés), une ossification réduite (os hyoïde) et une incidence accrue d'une 13ème côte ont été observées à des expositions élevées. Dans une étude péri et postnatale chez la rate, aucun effet néfaste sur la descendance n'a été observé. Dans une étude séparée où l'entecavir a été administré aux rates gravides ou allaitantes à 10 mg/kg, l'exposition foetale à l'entecavir et le passage de l'entecavir dans le lait ont tous les deux été démontrés. Chez les rats juvéniles recevant de l'entecavir du 4ème au 80ème jour après la naissance, une réduction modérée de la réponse acoustique a été notée durant la période de récupération (du jour 110 à 114 après la naissance), mais pas durant la période de traitement pour des valeurs d'ASC ≥ 92 fois celles observées chez l'homme à la dose de 0,5 mg ou à la dose pédiatrique équivalente. Au regard des données d'exposition, ces résultats n'ont pas de pertinence clinique.

Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans le test d'Ames, dans le test de mutation génique sur des cellules de mammifère et dans le test de transformation avec des cellules embryonnaires de hamster syrien. Une étude de micronucleus et une étude de réparation d'ADN chez le rat étaient négatives également. L'entecavir est clastogène sur des cultures de lymphocytes humains à des concentrations considérablement plus élevées que celles atteintes en clinique.

Études de carcinogénèse à deux ans: chez la souris mâle, des augmentations de la fréquence des tumeurs du poumon ont été observées à des expositions supérieures ou égales à 4 et 2 fois celles de 0,5 mg et 1 mg chez l'homme respectivement. Le développement des tumeurs a été précédé d'une prolifération de pneumocytes au niveau du poumon qui n'a été observée ni chez le rat, ni chez le chien ou le singe, indiquant que cet évènement clé dans le développement de tumeurs pulmonaires observé chez la souris est probablement spécifique à l'espèce. Une fréquence plus élevée d'autres tumeurs, dont des gliomes cérébraux chez le rat et la rate, des carcinomes hépatiques chez la souris mâle, des tumeurs vasculaires bénignes chez la souris femelle et des adénomes et carcinomes hépatiques chez la rate, a été observée seulement au cours d'une longue exposition. Cependant, les doses sans effet n'ont pu être précisément établies. L'extrapolation des résultats à l'homme n'est pas connue. Pour les données cliniques, voir rubrique 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé :
Crospovidone
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone

Pelliculage :
Dioxyde de titane
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80 (E433)

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés
Noyau du comprimé :
Crospovidone
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone

Pelliculage :
Dioxyde de titane
Hypromellose
Macrogol 400
Oxyde ferrique rouge

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Blisters:
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Flacons:
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient:
- 30 comprimés pelliculés, avec 3 blisters Alu/Alu de 10 comprimés pelliculés découpés en blisters unidoses, ou
- 90 comprimés pelliculés, avec 9 blisters Alu/Alu de 10 comprimés pelliculés découpés en blisters unidoses.

Flacons en polyéthylène de haute densité (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant 30 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient un flacon.

Toutes les présentations et tous les types de conditionnement peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés
Blisters: EU/1/06/343/003
EU/1/06/343/006
Flacons: EU/1/06/343/001

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés
Blisters: EU/1/06/343/004
EU/1/06/343/007
Flacons: EU/1/06/343/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 26 Juin 2006
Date du dernier renouvellement: 26 Juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: https://www.ema.europa.eu/.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 0,05 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution buvable contient 0,05 mg d'entecavir (sous forme de monohydrate).

Excipients à effet notoire:
380 mg de maltitol/ml
1,5 mg de méthylhydroxybenzoate/ml
0,18 mg de propylhydroxybenzoate/ml
0.3 mg de sodium/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution claire, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Baraclude est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir rubrique 5.1) présentant:
- une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.4).

Pour les maladies hépatiques compensées et décompensées, l'indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients naïfs de nucléosides AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB. Pour les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1

Baraclude est également indiqué dans le traitement d'une infection chronique par le VHB chez les patients pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans, présentant une maladie hépatique compensée avec la mise en évidence d'une réplication virale active et une élévation persistante des taux sériques d'ALAT ou une inflammation hépatique modérée à sévère et/ou une fibrose histologiquement prouvées. Pour initier le traitement des patients pédiatriques, voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'hépatite chronique B.

Il est recommandé de rincer la cuillère mesure avec de l'eau après chaque dose journalière.

Posologie

Maladie hépatique compensée

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique: la posologie recommandée chez l'adulte est de 0,5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.

Patients résistants à la lamivudine (c'est-à-dire avec la mise en évidence d'une virémie pendant leur traitement par la lamivudine, ou de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]) (voir rubriques 4.4 et 5.1): la posologie recommandée chez l'adulte est de 1 mg une fois par jour, et doit être prise dans ce cas à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2). En présence de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]), l'association d'entecavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) doit être préférée à l'administration de l'entecavir en monothérapie (voir rubrique 4.4).

Maladie hépatique décompensée

Chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique décompensée, la posologie recomandée est de 1 mg une fois par jour à prendre à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2). Chez les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine, voir rubriques 4.4 et 5.1.

Durée du traitement:

La durée optimale du traitement n'est pas connue. L'interruption du traitement peut être envisagée comme suit:
- Chez les patients adultes AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à 12 mois après l'obtention de la séroconversion HBe (perte de l'AgHBe et de l'ADN du VHB avec détection des Ac anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs espacés d'au moins 3 à 6 mois) ou jusqu'à la séroconversion HBs, ou en cas de perte d'efficacité (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients adultes AgHBe négatifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou en cas de perte d'efficacité démontrée. En cas de traitement prolongé pendant plus de 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée pour confirmer que la poursuite du traitement choisi reste appropriée pour le patient.

L'arrêt du traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée ou une cirrhose.

Population pédiatrique

La décision de traiter les patients pédiatriques doit être basée sur une prise en compte des besoins individuels du patient et sur les recommandations thérapeutiques pédiatriques actuelles incluant la valeur des données histologiques initiales. Les bénéfices de la suppression virologique à long terme avec un traitement continu doit être mesuré au regard du risque d'un traitement prolongé, incluant l'émergence de virus de l'hépatite B résistants.

L'élévation des taux sériques d'ALAT doit être persistante pendant au moins 6 mois avant de traiter les patients pédiatriques ayant une maladie hépatique compensée, et AgHBe positifs; et pendant au moins 12 mois avant de traiter les patients AgHBe négatifs.

La dose quotienne recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 10 kg est présentée dans le tableau ci-dessous. La dose peut être prise avec ou sans nourriture. La solution buvable doit être utilisée chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 32,6 kg. Les patients pédiatriques ayant un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir 10 ml (0,5 mg) de solution buvable ou un comprimé de 0,5 mg une fois par jour.

Posologie chez les patients pédiatrique naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans	
Poids corporel[a]	**Dose recommandée de Solution Buvable une fois par jour[b]**
10,0 - 14,1 kg	4,0 ml
14,2 - 15,8 kg	4,5 ml
15,9 - 17,4 kg	5,0 ml
17,5 - 19,1 kg	5,5 ml
19,2 - 20,8 kg	6,0 ml
20,9 - 22,5 kg	6,5 ml
22,6 - 24,1 kg	7,0 ml
24,2 - 25,8 kg	7,5 ml
25,9 - 27,5 kg	8,0 ml
27,6 - 29,1 kg	8,5 ml
29,2 - 30,8 kg	9,0 ml
30,9 - 32,5 kg	9,5 ml
32,6 kg[b] ou plus	10,0 ml

[a] Le poids corporel doit être arrondi à 0,1 kg près.
[b] Les enfants avec un poids corporel d'au moins 32,6 kg peuvent recevoir 10,0 ml (0,5 mg) de solution buvable ou un comprimé à 0,5 mg une fois par jour.
Durée du traitement chez les patients pédiatriques
La durée optimale du traitement n'est pas connue. Selon les recommandations actuelles de prise en charge en pédiatrie, l'arrêt du traitement peut être considéré comme suit :

- Chez les patients pédiatriques AgHBe positifs, le traitement doit être administré pendant au moins 12 mois après l'atteinte d'un taux indétectable d'ADN-VHB et d'une séroconversion AgHBe (perte de l'AgHBe et détection d'anti-HBe sur deux prélèvements sériques consécutifs à au moins 3-6 mois d'intervalle), ou jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN-VHB doivent être suivis régulièrement après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients pédiatriques AgHBe négatifs, le traitement doit être administré jusqu'à la séroconversion HBs ou la mise en évidence d'une perte d'efficacité.

Les données de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été étudiées.

Personnes âgées: la posologie ne nécessite pas d'être ajustée en fonction de l'âge mais la dose devra tenir compte de la fonction rénale du patient, et non en fonction de l'âge (voir les recommandations d'ajustement posologique dans l'insuffisance rénale et la rubrique 5.2).

Sexe, origine ethnique: aucune adaptation posologique basée sur le sexe ou l'origine ethnique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale: la clairance de l'entecavir diminue avec celle de la créatinine (voir rubrique 5.2). Un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, y compris les patients hémodialysés et ceux traités par dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC). Une réduction de la posologie journalière de Baraclude en utilisant la solution buvable (voir tableau) est recommandée. Comme alternative, dans le cas où la solution buvable n'est pas disponible, la posologie peut-être adaptée en augmentant l'intervalle entre les prises, comme décrit dans le tableau ci-dessous. Les modifications proposées de la posologie sont basées sur une extrapolation de données limitées, et la tolérance ainsi que l'efficacité des posologies ainsi modifiées n'ont pas été cliniquement évaluées. Par conséquent, la réponse virologique doit être étroitement contrôlée.

Clairance de la Créatinine (ml/min)	**Baraclude dosage**	
	Patients naïfs de nucléosides	**Patients résistants à la lamivudine ou ayant une maladie hépatique décompensée**
≥ 50	0,5 mg 1 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour ou 0,5 mg toutes les 48 heures	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour ou 0,5 mg toutes les 72 heures	0,3 mg 1 fois par jour ou 0,5 mg toutes les 48 heures
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour ou 0,5 mg tous les 5-7 jours	0,1 mg 1 fois par jour ou 0,5 mg toutes les 72 heures

** les jours d'hémodialyse, administrer l'entecavir après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique: aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

Baraclude doit être pris par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale: un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les modifications proposées de la posologie sont basées sur l'extrapolation de données limitées, et la tolérance ainsi que l'efficacité des posologies ainsi modifiées n'ont pas été cliniquement évaluées. Pour cette raison, la réponse virologique doit être étroitement contrôlée.

Exacerbations de l'hépatite: des exacerbations spontanées de l'hépatite chronique B sont relativement fréquentes et sont caractérisées par une augmentation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après l'initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients au fur et à mesure que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent (voir rubrique 4.8). Parmi les patients traités par l'entecavir, des exacerbations sous traitement apparaissent en moyenne 4 à 5 semaines après le début du traitement. Chez les patients ayant une maladie hépatique compensée, les augmentations des taux sériques d'ALAT ne sont généralement pas accompagnées d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose peuvent avoir un risque plus élevé de décompensation hépatique après l'exacerbation de l'hépatite. Ils doivent donc être étroitement surveillés pendant le traitement.

Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite ont été rapportés chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B (voir rubrique 4.2). Des exacerbations après l'arrêt du traitement sont généralement associées à une augmentation de l'ADN du VHB et la majorité de ces exacerbations guérit spontanément. Cependant des cas d'exacerbation sévère, dont certains ont entraîné un décès, ont été rapportés.

Parmi les patients naïfs de nucléosides traités par l'entecavir, les cas d'exacerbation de l'hépatite apparaissent en moyenne 23 - 24 semaines après l'arrêt du traitement, la plupart ayant été rapportés chez des patients AgHBe négatifs (voir rubrique 4.8). Une surveillance hépatique doit être effectuée à intervalles réguliers par un suivi à la fois clinique et biologique pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'hépatite B. Le cas échéant, une reprise du traitement de l'hépatite B pourra être envisagée.

Patients ayant une maladie hépatique décompensée: chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, en particulier ceux ayant un score Child-Pugh-Turcotte (CPT) de classe C, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves (quelque en soit la cause) a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. De plus, les patients ayant une maladie hépatique décompensée peuvent encourir un risque plus élevé d'acidose lactique et d'effets indésirables rénaux tel qu'un syndrome hépato-rénal. Par conséquent, les paramètres cliniques et biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite dans cette population (voir aussi rubriques 4.8 et 5.1).

Acidose lactique et hépatomégalie importante avec stéatose: des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques. L'entecavir étant un analogue nucléosidique, ce risque ne peut être exclu. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être arrêté en cas d'élévation rapide des transaminases, d'hépatomégalie progressive ou d'acidose métabolique/lactique d'étiologie inconnue. Des symptômes digestifs bénins, tels que des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales, sont les signes évocateurs possibles d'une acidose lactique débutante. Des cas sévères, parfois fatals, ont été associés à une pancréatite, une insuffisance hépatique/stéatose hépatique, une insuffisance rénale et une augmentation des taux de lactate sérique. Il conviendra d'être prudent en cas de prescription d'analogues nucléosidiques à des patients (en particulier des femmes obèses) avec une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risques connus de maladie hépatique. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

Pour pouvoir distinguer les élévations des transaminases en rapport avec la réponse au traitement et les élévations potentiellement liées à une acidose lactique, les médecins devront s'assurer que les modifications des taux d'ALAT sériques sont associées à une amélioration d'autres marqueurs biologiques de l'hépatite chronique B.

Résistance et précautions spécifiques chez les patients résistants à la lamivudine: des mutations de la polymérase du VHB, correspondant à des mutations de résistance à la lamivudine, peuvent conduire à l'apparition de substitutions secondaires, associées à la résistance à l'entecavir (ETVr). Chez un faible pourcentage de patients résistants à la lamivudine, des mutations de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 ou M250 étaient présentes à l'initiation de l'étude. Les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine ont un risque plus élevé de développer ultérieurement une résistance à l'entecavir que les patients non résistants à la lamivudine. La probabilité cumulée d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir après 1, 2, 3, 4 et 5 années de traitement dans les études conduites chez les patients résistants à la lamivudine était respectivement de 6%, 15%, 36%, 47% et 51%. La réponse virologique doit être fréquemment surveillée dans la population résistante à la lamivudine et des tests de résistance appropriés doivent être réalisés. Chez les patients ayant une réponse virologique sous-optimale après 24 semaines de traitement par entecavir, un changement de traitement doit être envisagé (voir rubriques 4.5 et 5.1). A l'initiation d'un traitement chez les patients ayant des antécédents documentés de résistance du virus de l'hépatite B à la lamivudine, l'association d'entecavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) doit être préférée à l'administration de l'entecavir en monothérapie.

Un VHB préalablement résistant à la lamivudine est associé à un risque accru d'une résistance ultérieure à l'entecavir, quelque soit le stade de la maladie hépatique; chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée, un rebond virologique peut être associé à des complications cliniques graves de la maladie hépatique sous-jacente. Par conséquent, chez les patients ayant à la fois une maladie hépatique décompensée et une résistance pré-existante du VHB à la lamivudine, l'utilisation d'une association d'entecavir et d'un deuxième antiviral (qui ne présente pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entecavir) est à privilégier plutôt qu'une monothérapie par entecavir.

Population pédiatrique : un plus faible taux de réponse virologique (ADN-VHB < 50 UI/ml) a été observé chez les patients pédiatriques ayant un taux initial d'ADN-VHB ≥ 8.0 $\log_{10}$ UI/ml (voir rubrique 5.1). L'entecavir doit être utilisé chez ces patients seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru pour l'enfant (tel que la résistance). Pour certains patients pédiatriques pouvant nécessiter un suivi de l'hépatite chronique B active sur le long terme ou même sur toute leur durée de vie, l'impact de l'entecavir sur de futures options thérapeutiques devra être pris en compte.

Transplantation hépatique: la fonction rénale doit être évaluée avec soin avant et pendant un traitement par l'entecavir chez les patients qui ont eu une transplantation hépatique et qui sont traités par cyclosporine ou tacrolimus (voir rubrique 5.2).

Co-infection par le virus de l'hépatite C ou D: aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entecavir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral contre le VIH: l'entecavir n'a pas été évalué chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral pour le VIH. Une émergence de résistance au VIH a été observée lorsque l'entecavir a été utilisé pour traiter une hépatite chronique B chez des patients co-infectés par le VIH ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (voir rubrique 5.1). En conséquence, le traitement par l'entecavir ne doit pas être utilisé chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif (HAART). L'entecavir n'a pas été étudié comme traitement du VIH et son utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement antirétroviral: l'entecavir a été étudié chez 68 patients co-infectés VIH/VHB recevant un traitement antirétroviral HAART contenant de la lamivudine (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entecavir chez les patients AgHBe négatifs co-infectés par le VIH. Les données sont limitées chez les patients co-infectés par le VIH ayant un faible taux de CD4 (< 200 cellules/mm^3).

D'une façon générale, les patients doivent être informés que le traitement par l'entecavir ne réduit pas le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes et que les précautions nécessaires devront par conséquent continuer à être prises.

Maltitol: Baraclude solution buvable contient du maltitol. Les patients atteints de maladies héréditaires rares ou d'une intolérance au fructose ne devront pas prendre ce médicament. Baraclude sous forme de comprimés ne contient pas de maltitol et peut-être pris par les patients ayant une intolérance au fructose.

Parahydroxybenzoates: Baraclude solution buvable contient des conservateurs tels que le méthylhydroxybenzoate et le propylhydroxybenzoate, qui peuvent causer des réactions allergiques (qui peuvent être retardées).

Sodium : chaque ml de ce médicament contient 0,015 mmol (ou 0,3 mg) de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'entecavir étant essentiellement éliminé par voie rénale (voir rubrique 5.2), une coadministration avec des médicaments qui altèrent la fonction rénale, ou qui entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active, est susceptible d'augmenter la concentration sérique de chaque médicament. Les effets de la coadministration de l'entecavir avec des médicaments éliminés par voie rénale ou qui altèrent la fonction rénale, en dehors de la lamivudine, l'adéfovir dipivoxil et le fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été évalués. Les patients devront être étroitement surveillés lorsque l'entecavir est administré avec de tels médicaments.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'entecavir et la lamivudine, l'adéfovir ou le ténofovir.

L'entecavir n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) (voir rubrique 5.2). Aussi, des interactions médicamenteuses liées au cytochrome P450 ne sont pas attendues.

Population pédiatrique
Les études d'interaction ont été seulement réalisées chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants: les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans la mesure où les risques potentiels pour le développement du fœtus ne sont pas connus.

Grossesse: il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'entecavir chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité à fortes doses sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Baraclude ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.
Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'entecavir sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les mesures appropriées afin de prévenir la transmission néonatale du VHB.

Allaitement: le passage éventuel de l'entecavir dans le lait maternel humain n'est pas connu. Des données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré un passage de l'entecavir dans le lait maternel (pour les détails, voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Baraclude.

Fertilité : lors des études toxicologiques chez l'animal ayant reçu de l'entecavir, aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une sensation vertigineuse, une fatigue et une somnolence sont des effets indésirables fréquents qui peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité d'emploi
Lors d'études cliniques chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, les effets indésirables les plus fréquents, quelle que soit leur sévérité, avec au moins une relation causale à l'entecavir, sont les céphalées (9%), la fatigue (6%), les sensations vertigineuses (4%) et les nausées (3%). Des exacerbations d'hépatite pendant et après l'arrêt du traitement par l'entecavir ont également été rapportées (voir rubrique 4.4 et c. *Description d'effets indésirables particuliers).*

b. Tableau récapitulaitf des effets indésirables
L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du médicament et sur quatre essais cliniques lors desquels 1 720 patients atteints d'infection d'hépatite B chronique et de maladie hépatique compensée ont reçu en double aveugle un traitement par entecavir (n= 862) ou lamivudine (n= 858) sur des périodes allant jusqu'à 107 semaines (voir rubrique 5.1). Dans ces études, les profils de tolérance, dont les anomalies biologiques, étaient comparables pour l'entecavir 0,5 mg une fois par jour (679 patients AgHBe positifs ou négatifs, n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, traités sur une durée moyenne de 53 semaines), l'entecavir 1 mg une fois par jour (183 patients résistants à la lamivudine et traités sur une durée moyenne de 69 semaines) et la lamivudine.
Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement par l'entecavir sont énumérés ci-dessous par classe-organes. La fréquence est définie comme: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1,000 à < 1/100); rare (≥ 1/10,000 à < 1/1,000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire:	rare: réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques:	fréquent: insomnie
Affections du système nerveux:	fréquent: céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
Affections gastro-intestinales:	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
Affections hépatobiliaires	fréquent: augmentation de transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	peu fréquent: rash, alopécie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	fréquent: fatigue

Des cas d'acidose lactique on été rapportés, souvent en association avec la décompensation hépatique, d'autres conditions médicales graves ou d'expositions médicamenteuses (voir rubrique 4.4).

Traitement au-delà de 48 semaines: un traitement continu par l'entecavir pendant une durée moyenne de 96 semaines n'a pas mis en évidence de modifications du profil de tolérance de l'entecavir.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Anomalies biologiques: Lors d'essais cliniques chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, 5% des patients ont présenté à la fois une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1% une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2.5 g/dl sont survenus chez < 1% des patients, 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois le niveau initial, 11% une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm^3.

Lors des études cliniques menées chez des patients résistants à la lamivudine, 4% des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1% des patients une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois le niveau initial, 18% une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm^3.

Exacerbations pendant le traitement: dans des études chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, une augmentation d'ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial a été observée chez 2% des patients traités par l'entecavir versus 4% des patients traités par la lamivudine. Dans les études avec des patients résistants à la lamivudine, une élévation d' sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial a été observée chez 2% des patients traités par l'entecavir versus 11% des patients traités par la lamivudine. Parmi les patients traités par l'entecavir, une élévation d'ALAT sous traitement a été observée au bout d'un temps moyen de 4 - 5 semaines et a généralement cédé avec la poursuite du traitement, et dans la majorité des cas, cette élévation a été associée à une réduction de la charge virale ≥ 2 $\log_{10}$/ml, précédant ou simultanément à l'augmentation d'ALAT. Un contrôle périodique de la fonction hépatique est recommandé pendant le traitement.

Exacerbations après l'arrêt du traitement: des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B, y compris le traitement par l'entecavir (voir rubrique 4.4). Dans des études chez des patients naïfs de nucléosides, 6% des patients traités par l'entecavir et 10% des patients traités par la lamivudine ont présenté une élévation d'ALAT (> 10 fois LSN et > 2 fois la référence [la valeur minimale entre la valeur initiale et la valeur des dernières analyses biologiques]) pendant le suivi après traitement. Parmi les patients naïfs de nucléosides traités par l'entecavir, une élévation d'ALAT est apparue en moyenne 23 à 24 semaines après l'arrêt du traitement, et 86% (24/28) de ces élévations d'ALAT sont apparues chez des patients AgHBe négatifs. Dans des études chez des patients résistants à la lamivudine, avec un nombre limité de patients suivis, 11% des patients traités par l'entecavir et aucun des patients traités par la lamivudine n'ont développé une augmentation d'ALAT pendant le suivi après traitement.

Dans les études cliniques, le traitement par l'entecavir a été arrêté chez les patients atteignant une réponse prédéfinie. En cas d'arrêt du traitement pour une raison autre qu'une réponse au traitement, la fréquence des augmentations d'ALAT après traitement pourrait être plus élevée.

d. Population pédiatrique

La sécurité de l'entecavir chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans est basée sur deux études cliniques chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHB : une étude de pharmacocinétique de Phase 2 (étude 028) et une étude de Phase 3 (étude 189). Ces études fournissent les données de 195 sujets Ag-HBe positifs, naïfs de traitement nucléosidique, traités par l'entecavir sur une durée médiane de 99 semaines. Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques qui ont reçu le tr4.aitement par l'entecavir sont cohérents avec ceux observés dans les études cliniques d'entecavir menées chez l'adulte (voir a. Résumé du profil de sécurité d'emploi et rubrique 5.1) avec l'exception suivante chez les patients pédiatriques :▪ effets indésirables très fréquents: neutropénie.

e. Autres populations particulières

Données chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée: Le profil de tolérance chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée a été évalué lors d'une étude comparative, randomisée, en ouvert, menée chez des patients recevant de l'entecavir 1 mg/jour (n = 102) ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg/jour (n = 89) (étude 048). En ce qui concerne les effets indésirables listés en section b. Tableau récapitulatif des effets indésirables, un effet indésirable supplémentaire [diminution des taux de bicarbonates sanguins (2%)] a été observé chez les patients traités par l'entecavir pendant 48 semaines. Le taux de mortalité cumulé au cours de l'étude était de 23% (23/102) et les causes de décès étaient généralement liées à la fonction hépatique, comme attendu dans cette population de patients. Le taux cumulé de carcinome hépatocellulaire (CHC) au cours de l'étude était de 12% (12/102). Les effets indésirables graves étaient généralement liés au foie avec une fréquence cumulée au cours de l'étude de 69%. Les patients présentant un score de CPT élevé à l'initiation de l'étude encouraient un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques: A 48 semaines, parmi les patients traités par l'entecavir et ayant une maladie hépatique décompensée, aucun ne présentait des élévations d'ALAT à la fois > 10 fois LSN et > 2 fois le niveau initial et 1% des patients présentaient des élévations d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2,5 g/dl ont été observés chez 30% des patients, des taux de lipase > 3 fois le niveau initial chez 10% et des plaquettes < 50 000/mm^3 chez 20%.

Données chez les patients co-infectés par le VIH: le profil de tolérance de l'entecavir chez un nombre limité de patients co-infectés par le VIH et le VHB sous traitement HAART (Traitement Antirétroviral Hautement Actif) contenant de la lamivudine était identique au profil de tolérance des patients mono-infectés par le VHB (voir rubrique 4.4).

Age/sexe: il n'est pas apparu de différence du profil de tolérance de l'entecavir selon le sexe (≈ 25% de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge (≈ 5% des patients avaient un âge > 65 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les données sur le surdosage de l'entecavir chez les patients sont limitées. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé chez des sujets sains ayant reçu jusqu'à 20 mg/jour d'entecavir pendant une durée allant jusqu'à 14 jours, ou des doses uniques allant jusqu'à 40 mg. En cas de surdosage, il faudra surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient et un traitement symptomatique devra être mis en œuvre, si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviraux pour usage systémique, analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
Code ATC: J05AF10

Mécanisme d'action: l'entecavir, analogue nucléosidique de la guanosine ayant une activité sur la polymérase du VHB, et phosphorylé en forme triphosphate active, possède une demie-vie intracellulaire de 15 heures. Par compétition avec le substrat naturel, la désoxyguanosine tri-phosphate, l'entecavir tri-phosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase virale: (1) amorce des polymérases du VHB, (2) transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager pré-génomique, et (3) synthèse du brin positif d'ADN du VHB. Le K_i de l'entecavir tri-phosphate pour l'ADN polymérase du VHB est de 0,0012 µM. L'entecavir tri-phosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases cellulaires α, β et δ avec des valeurs de K_i de 18 à 40 µM. De plus, des expositions élevées à l'entecavir n'entraînent pas d'effets secondaires notables sur la synthèse de la polymérase γ ou de l'ADN mitochondrial par les cellules hépatiques G2 (K_i > 160 µM).

Activité antivirale: l'entecavir inhibe la synthèse de l'ADN du VHB à une concentration CE_{50} (Concentration Efficace 50) de 0,004 µM dans les cellules hépatiques humaines HepG2 infectées par le VHB de type sauvage. La valeur moyenne de la CE_{50} de l'entecavir contre les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine (L180M et M204V) était de 0,026 µM (0,010 - 0,059 µM). Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entecavir.

Une analyse de l'activité inhibitrice de l'entecavir sur un panel de souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH utilisant une variété de cellules et certaines conditions de cultures a montré une CE_{50} comprise entre 0,026 et > 10 µM; les plus faibles valeurs de CE_{50} ont été observées lorsque des quantités réduites de virus étaient utilisées dans l'essai. En culture cellulaire, l'entecavir a sélectionné la mutation M184I à des concentrations micromolaires, confirmant l'activité inhibitrice à de forte concentration d'entecavir. Les mutants VIH contenant la mutation M184V ont montré une baisse de la sensibilité à l'entecavir (voir rubrique 4.4).

Dans des essais de combinaison en culture cellulaire, l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine, le ténofovir ou la zidovudine n'ont pas montré d'effet antagoniste sur l'activité anti-VHB de l'entecavir sur une large gamme de concentrations. Dans les essais avec des antiviraux utilisés dans le traitement du VIH, l'entecavir à des concentrations micromolaires n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH en culture cellulaire de ces six INTIs ou de l'emtricitabine.

Résistance en culture cellulaire: par rapport au VHB de type sauvage, les virus résistants à la lamivudine possédant les mutations M204V et L180M, ont montré une diminution de 8 fois de la sensibilité à l'entecavir. L'insertion additionnelle d'acides aminés au niveau des codons T184, S202 ou M250 a entraîné une diminution de la sensibilité à l'entecavir en culture cellulaire. Les substitutions observées sur les isolats cliniques (T184A, C, F, G, I, L, M ou S; S202C, G ou I; et/ou M250I, L ou V) a entrainé également une diminution de la sensibilité à l'entecavir de 16 à 741 fois en comparaison au virus de type sauvage. Les souches résistantes à la lamivudine porteuses des substitutions rtL180M plus rtM204V en association avec la substitution d'acide aminé rtA181C conférent une diminution de 16 à 122 fois de la sensibilité phénotypique à l'entécavir. Les mutations de résistance isolées à l'entecavir au niveau des codons T184, S202, et M250 ont eu un effet modéré sur la sensibilité à l'entecavir, et n'ont pas été observées en l'absence de mutation de résistance à la lamivudine sur plus de 1000 échantillons séquencés. La résistance est due à une diminution de la liaison à la transcriptase inverse du VHB modifiée, et le VHB résistant montre une diminution de la capacité réplicative en culture cellulaire.

Expérience clinique: la démonstration d'efficacité repose sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques après 48 semaines de traitement dans des essais cliniques contrôlés chez 1 633 adultes atteints d'une hépatite chronique B compensée avec réplication

virale.
La tolérance et l'efficacité d'entecavir ont également été évaluées lors d'un essai clinique mené chez 191 patients infectés par le VHB atteints d'une maladie hépatique décompensée et lors d'un essai clinique mené chez 68 patients co-infectés par le VHB et le VIH.

Dans les études menées chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≥ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à l'inclusion sans aggravation du score de fibrose de Knodell. Les patients avec un score de fibrose de Knodell initial à 4 (cirrhose) ont obtenu des résultats d'efficacité comparables à ceux de l'ensemble des patients (tous les patients ayant une maladie hépatique compensée). Des scores nécro-inflammatoires de Knodell élevés à l'initiation de l'étude (> 10) ont été associés à une amélioration histologique chez les patients n'ayant jamais été traités par un analogue nucléosidique. A l'inclusion, un taux d'ALAT ≥ 2 fois LSN et un ADN du VHB ≤ 9,0 $\log_{10}$ copies/ml ont été associés à une meilleure réponse virologique (à la semaine 48, taux d'ADN du VHB < 400 copies/ml), chez les patients AgHBe positifs n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique. Quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion, la majorité des patients a présenté des réponses histologiques et virologiques au traitement.

Données chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique avec une maladie hépatique compensée:
Les résultats à 48 semaines des études randomisées, en double aveugle, comparant l'entecavir (ETV) à la lamivudine (LVD) chez des patients AgHBe positifs (étude 022) et AgHBe négatifs (étude 027) sont présentés dans le tableau suivant:

	Patients naïfs de nucléosides			
	AgHBe Positifs (étude 022)		AgHBe Négatifs (étude 027)	
	ETV 0,5 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour	ETV 0,5 mg 1 fois/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour
n	314[a]	314[a]	296[a]	287[a]
Amélioration histologique[b]	72%*	62%	70%*	61%
Diminution du score de fibrose d'Ishak	39%	35%	36%	38%
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	8%	10%	12%	15%
n	354	355	325	313
Réduction de la charge virale ($\log_{10}$ copies/ml)[c]	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/ml en PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN)	68%*	60%	78%*	71%
Séroconversion HBe	21%	18%		

*p value versus lamivudine < 0,05
[a] patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à l'initiation de l'étude)
[b] critère primaire
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Données chez les patients résistants à la lamivudine et atteints d'une maladie hépatique compensée:
Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients AgHBe positifs résistants à la lamivudine (étude 026), (85% présentaient des mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion), les patients traités par la lamivudine à l'inclusion recevaient dans l'étude soit l'entecavir 1 mg une fois par jour, sans période de washout ni période d'association des traitements (n = 141), soit ils poursuivaient le traitement par la lamivudine 100 mg une fois par jour (n = 145). Les résultats à 48 semaines sont présentés dans le tableau suivant:

	Patients résistants à la lamivudine	
	AgHBe positifs (étude 026)	
	ETV 1,0 mg 1 fois/j	LVD 100 mg 1 fois/j
N	124[a]	116[a]
Amélioration histologique[b]	55%*	28%
Diminution du score de fibrose d'Ishak	34%*	16%
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	11%	26%
N	141	145
Réduction de la charge virale (log_{10} copies/ml)[c]	-5,11*	-0,48
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/ml en PCR)[c]	19%*	1%
Normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN)	61%*	15%
Séroconversion HBe	8%	3%

*p value versus lamivudine < 0,05
[a] patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à l'initiation de l'étude)
[b] critère primaire.
[c] Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Résultats après 48 semaines de traitement:
Le traitement a été arrêté lorsque les critères de réponse prédéfinis étaient atteints soit à 48 semaines soit pendant la seconde année de traitement. Les critères de réponse étaient la suppression virologique du VHB (ADN du VHB < 0,7 MEq/ml par la technique de bDNA) et la perte de l'AgHBe (chez les patients AgHBe positifs) ou des ALAT < 1,25 fois LSN (chez les patients AgHBe négatifs). Les patients répondeurs ont été suivis pendant une période supplémentaire de 24 semaines. Les patients présentant des critères de réponse virologique sans critères de réponse sérologiques ou biochimiques ont continué le traitement en aveugle. Les patients n'ayant pas de réponse virologique ont reçu un traitement alternatif.

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique:
Patients AgHBe positifs (étude 022): un traitement par l'entecavir pendant 96 semaines (n = 354) a entraîné des taux de réponse cumulée de 80% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, de 87% pour la normalisation des ALAT, de 31% pour la séroconversion HBe et de 2% pour la séroconversion HBs (5% pour la perte de l'AgHBs). Pour la lamivudine (n = 355), les taux de réponse cumulée étaient de 39% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, 79% pour la normalisation des ALAT, 26% pour la séroconversion HBe et 2% pour la séroconversion HBs (3% pour la perte de l'AgHBs). Lors des dernières analyses biologiques, parmi les patients ayant continué leur traitement au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), 81% des 243 patients traités par l'entecavir et 39% des 164 patients traités par la lamivudine avaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, tandis qu'une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) était mise en évidence chez 79% des patients traités par l'entecavir et chez 68% des patients traités par la lamivudine.

Patients AgHBe négatifs (étude 027): un traitement par l'entecavir pendant 96 semaines (n = 325) a entraîné des taux de réponse cumulée de 94% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml et 89% pour la normalisation des ALAT, versus 77% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR et 84% pour la normalisation des ALAT chez les patients traités par la lamivudine (n = 313). Parmi les patients ayant continué leur traitement au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), les dernières analyses biologiques ont montré que 96% des 26 patients traités par l'entecavir et 64% des 28 patients traités par la lamivudine présentaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR. Lors des dernières analyses biologiques, une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) a été mise en évidence chez 27% des patients traités par l'entecavir et chez 21% des patients traités par la lamivudine.

Pour les patients qui ont présenté les critères de réponse définis par le protocole, la réponse a été maintenue pendant les 24 semaines de suivi chez 75% des patients répondeurs à l'entecavir (83/111) versus 73% des répondeurs à la lamivudine (68/93) dans l'étude 022, et chez 46% des patients répondeurs à l'entecavir (131/286) versus 31% des répondeurs à la lamivudine (79/253) dans l'étude 027. A la 48ème semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs.

Résultats de biopsie hépatique: 57 patients naïfs de nucléosides issus des études pivot 022 (AgHBe positifs) et 027 (AgHBe négatifs) inclus dans une étude de suivi à long-terme ont été évalués sur les marqueurs histologiques hépatiques à long-terme. La posologie de l'entecavir était de 0,5 mg par jour dans les études pivots (exposition moyenne de 85 semaines) et de 1 mg par jour dans l'étude de suivi à long-terme (exposition moyenne de 177 semaines), et 51 patients dans l'étude de suivi à long terme avaient aussi initialement reçu de la lamivudine (durée médiane de 29 semaines). Parmi ces patients, 55/57 (96%) ont présenté une amélioration histologique telle que préalablement définie (voir ci-dessus), et 50/57 (88%) ont présenté une diminution ≥ 1-point du score de fibrose d'Ishak. Chez les patients qui avaient un score de fibrose d'Ishak ≥ 2 à l'inclusion dans les études pivots, 25/43 (58%) avaient une diminution du score ≥ 2 points. Tous les patients (10/10) ayant une fibrose ou une cirrhose à un stade avancé à l'inclusion (Score de fibrose d'Ishak de 4, 5 ou de 6) avaient une diminution de ≥ 1 point (la diminution médiane à partir de l'inclusion était de 1,5 points). Au moment de la biopsie à long-terme, tous les patients avaient un taux d'ADN-VHB < 300 copies/ml et 49/57 (86%) avaient un taux d'ALAT ≤ 1 fois LSN. Tous les 57 patients demeuraient positifs pour l'AgHBs.

Patients résistants à la lamivudine:
Patients AgHBe positifs (étude 026): un traitement par l'entecavir pendant 96 semaines (n = 141) a montré des taux de réponse cumulée de 30% pour l'ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR, 85% pour la normalisation des ALAT et 17% pour la séroconversion HBe.
Pour les 77 patients qui ont poursuivi le traitement par l'entecavir au-delà de 52 semaines (médiane de 96 semaines), 40% présentaient un ADN du VHB < 300 copies/ml par PCR et 81% présentaient une normalisation des ALAT (≤ 1 fois LSN) à la fin du traitement.

Âge/sexe:
Il n'est pas apparu de différence de l'efficacité de l'entecavir corrélée avec le sexe (≈ 25% de femmes dans les études cliniques) ou l'âge (≈ 5% de patients âgés de > 65 ans).

Étude de suivi à long terme
L'étude 080 était une étude observationnelle, ouverte, de phase 4, randomisée, visant à évaluer les risques à long terme d'un traitement par l'entécavir (ETV, n = 6216) ou par un autre analogue nucléos(t)idique standard du VHB (non-ETV) (n = 6162) jusqu'à 10 ans chez les sujets atteints d'une infection chronique par le VHB. Les principaux événements cliniques évalués dans l'étude étaient les néoplasmes malins globaux (événement composite de CHC et néoplasmes malins non CHC), la progression de la maladie hépatique liée au VHB, les néoplasmes malins non CHC, le CHC et les décès, y compris les décès liés à la maladie hépatique. Dans cette étude, l'ETV n'était pas associé à un risque accru de néoplasmes malins par rapport aux autres traitements non-ETV, que ce soit selon le critère d'évaluation composite des néoplasmes malins globaux (ETV n = 331, non-ETV n = 337; HR = 0,93 [0,8-1,1]), ou le critère d'évaluation individuel du néoplasme malin non HCC (ETV n = 95, non-ETV n = 81; HR = 1,1 [0,82-1,5]). Les événements rapportés pour progression de la maladie hépatique liée au VHB et CHC étaient comparables dans les groupes ETV et non-ETV. La tumeur maligne la plus fréquemment rapportée dans les groupes ETV et non-ETV était le CHC suivi des tumeurs malignes gastro-intestinales.

Populations particulières:

Patients atteints d'une maladie hépatique décompensée: Dans l'étude 048, 191 patients AgHBe positifs ou négatifs présentant une infection chronique par le VHB avec mise en évidence d'une décompensation hépatique, (définie par un score de CPT de 7 ou plus) ont reçu de l'entecavir 1 mg une fois par jour ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour. Les patients étaient naïfs de traitement VHB ou pré-traités (à l'exclusion d'un traitement antérieur par l'entecavir, l'adéfovir dipivoxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil). A l'initiation de l'étude, les patients avaient un score moyen de CPT de 8,59 et 26% des patients étaient de classe C. Le score moyen de MELD (Model for End Stage Liver Disease) à l'initiation de l'étude était de 16,23. Le taux sérique moyen d'ADN du VHB par PCR était de 7.83 $\log_{10}$ copies et les taux sériques moyens d'ALAT étaient de 100 U/l; 54% des patients étaient AgHBe positifs et 35% des patients présentaient des mutations de résistance à la lamivudine [LVDr] à l'initiation de l'étude. L'entecavir était supérieur à l'adéfovir dipivoxil sur le critère principal d'efficacité: évolution moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 par rapport à l'initiation de l'étude. Le tableau ci-dessous présente les résultats de certains critères de jugement de l'étude à la semaine 24 et à la semaine 48.

	Semaine 24		Semaine 48	
	ETV 1 mg une fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour	ETV 1 mg une fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour
n	100	91	100	91
ADN-VHB[a]				
Pourcentage de patients indétectables (< 300 copies/ml)[b]	49%*	16%	57%*	20%
Evolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude (log_{10} copies/ml)[c]	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
Score CPT stable ou amélioré [b,d]	66%	71%	61%	67%
Score MELD Evolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude[c,e]	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
Perte de l'AgHBs [b]	1%	0	5%	0
Normalisation de: [f]				
ALAT (≤ 1 X LSN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumine (≥ 1 X LIN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubine (≤ 1 X LSN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Temps de prothrombine (≤ 1 X LSN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml).

[b] NC= F (non complété= échec), correspondant aux arrêts de traitement avant la semaine d'analyse, incluant des raisons telles que: décès, manque d'efficacité, effet indésirable, non-compliance/perdu de vue qui sont comptabilisés en tant qu'échecs (par exemple, ADN du VHB ≥ 300 copies/ml)

[c] NC= M (non complété = manquant)

[d]Défini comme étant une diminution ou une stabilisation du score CPT par rapport à l'initiation de l'étude.

[e] Le taux moyen MELD à l'initiation de l'étude était de 17,1 pour ETV et de 15,3 pour adéfovir dipivoxil.

[f] Dénominateur: patients présentant des taux anormaux à l'initiation de l'étude.

* p< 0.05

LSN= limite supérieure de la normale, LIN= limite inférieure de la normale.

Le temps de survenue de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou de décès était comparable dans les deux groupes de traitement: les taux cumulés de mortalité pendant l'étude étaient respectivement de 23% (23/102) et de 33% (29/89) chez les patients traités par l'entecavir et l'adéfovir dipivoxil, et les taux cumulés de carcinome hépatocellulaire (CHC) étaient respectivement de 12% (12/102) et de 20% (18/89) pour l'entecavir et l'adéfovir dipivoxil.
Chez les patients ayant des mutations de résistance à la lamivudine (LVDr) à l'initiation de l'étude, le pourcentage de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 300 copies/ml était de 44% pour l'entecavir et de 20% pour l'adéfovir à la semaine 24 et de 50% pour l'entecavir et de 17% pour l'adéfovir à la semaine 48.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement HAART: l'étude 038 a inclus 67 patients AgHBe positifs et 1 patient AgHBe négatif, co-infectés par le VIH. Les patients avaient une infection à VIH stable et contrôlée (ARN du VIH < 400 copies/ml) avec une virémie VHB détectable sous lamivudine contenue dans le traitement antirétroviral HAART. Les traitements HAART ne comportaient pas d'emtricitabine ni de fumarate de ténofovir disoproxil. A l'inclusion, les patients traités par l'entecavir avaient préalablement reçu un traitement par la lamivudine pendant une durée médiane de 4,8 ans et présentaient un nombre moyen de CD4 de 494 cellules/mm^3 (seuls 5 patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm^3). Les patients ont continué leur traitement par la lamivudine auquel a été ajouté soit l'entecavir 1 mg une fois/jour (n = 51) soit le placebo (n = 17) pendant 24 semaines, puis tous les patients ont reçu de l'entecavir pendant 24 semaines. A 24 semaines, la réduction de la charge virale du VHB a été significativement plus élevée sous entecavir (-3,65 versus une augmentation de 0,11 log_{10} copies/ml,). Pour les patients recevant un traitement par l'entecavir, la réduction du taux d'ADN du VHB à 48 semaines a été de -4,20 log_{10} copies/ml, la normalisation des ALAT a été

atteinte chez 37% des patients ayant des ALAT initialement élevées, et aucun n'a présenté de séroconversion HBe.

*Patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement HAART: l'*entecavir n'a pas été étudié chez les patients co-infectés VIH/VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral pour le VIH. Des diminutions du taux d'ARN du VIH ont été rapportées chez les patients co-infectés VIH/VHB recevant de l'entecavir en monothérapie sans HAART. Dans certains cas, la sélection de la mutation du VIH M184V a été observée, ce qui a des conséquences sur la sélection des traitements HAART que le patient pourrait prendre dans le futur.
Aussi, l'entecavir ne doit pas être utilisé dans ce contexte du fait du risque de développement d'une résistance du VIH (voir rubrique 4.4).

Transplantation hépatique : la tolérance et l'efficacité d'entecavir 1 mg une fois par jour ont été évaluées au cours d'une étude en un seul bras menée chez 65 patients ayant eu une transplantation hépatique suite à des complications de l'infection chronique par le VHB et présentant un ADN du VHB < 172 UI/ml (approximativement 1000 copies/ml) au moment de la greffe hépatique. La population de l'étude était composée de 82% de sujets de sexe masculin, de 39% de sujets caucasiens et de 37% de sujets asiatiques, avec un âge moyen de 49 ans; 89% des patients présentaient un AgHBe négatif au moment de la greffe hépatique. Parmi les 61 patients évaluables pour l'efficacité (patients ayant reçu l'entecavir pendant au moins 1 mois), 60 patients ont également reçu une immunoglobuline anti-hépatite B (IgHB) dans le cadre du schéma thérapeutique prophylactique post-transplantation. De ces 60 patients, 49 patients ont reçu l'IgHB pendant plus de 6 mois. A la semaine 72 suivant la transplantation, aucun des 55 patients observés ne présentait de récurrence virologique de l'infection par le VHB [définie par un ADN du VHB ≥ 50 UI/ml (approximativement 300 copies/ml)], et au moment de la censure des données, aucune récurrence virologique n'avait été observée chez les 6 patients restants. L'ensemble des 61 patients présentaient une perte de l'AgHBs après la transplantation, et 2 de ces patients sont devenus AgHBs positifs ultérieurement malgré le maintien d'un ADN du VHB indétectable (< 6 UI/ml). La fréquence et la nature des effets indésirables dans cette étude étaient conformes à ceux attendus chez les patients transplantés hépatiques et avec le profil de tolérance connu de l'entecavir.

Population pédiatrique: l'étude 189 est une étude sur l'efficacité et la sécurité de l'entecavir chez 180 enfants et adolescents naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positifs, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir en aveugle un traitement par l'entecavir de 0,015 mg/kg jusqu'à 0,5 mg/jour (N = 120) ou un placebo (N = 60). La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (de 2 à 6 ans ; > 6 à 12 ans ; et > 12 à < 18 ans). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB initiales étaient comparables entre les 2 bras de traitement et au sein des cohortes selon l'âge. A l'entrée dans l'étude, le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,1 $\log_{10}$ UI/ml et la moyenne des ALAT était de 103 U/l pour l'ensemble de la population de l'étude. Les résultats pour les principaux critères d'efficacité à la Semaine 48 et à la Semaine 96 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Entecavir		**Placebo***
	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 48
n	120	120	60
ADN-VHB < 50 UI/mL et séroconversion[a] Ag HBe	24,2%	35,8%	3,3%
ADN-VHB < 50 UI/mL[a]	49,2%	64,2%	3,3%
Séroconversion[a] Ag HBe	24,2%	36,7%	10,0%
Normalisation[a] des ALAT	67,5%	81,7%	23,3%
ADN-VHB < 50 UI/mL[a]			
ADN-VHB à l'inclusion < 8 $\log_{10}$ UI/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
ADN-VHB à l'inclusion ≥ 8 $\log_{10}$ UI/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a]NC=E (non complet = échec)
* Les patients randomisés dans le bras placebo qui n'avaient pas eu de séroconversion HBe à la Semaine 48 pouvaient recevoirentecavir en ouvert pour la deuxième année de l'étude ; par conséquent les données comparatives des groupes randomisés ne sont disponibles que jusqu'à la Semaine 48.

L'évaluation de la résistance en pédiatrie est basée sur les données de deux études cliniques (028 et 189) chez des patients pédiatriques avec une infection chronique par le VHB, naïfs de traitement nucléosidique et Ag HBe positifs. Ces deux études fournissent des données de résistance chez 183 patients traités et suivis sur l'Année 1 et 180 patients traités et suivis sur l'Année 2. Des évaluations génotypiques ont été réalisées chez tous les patients avec des prélèvements disponibles qui ont présenté un rebond virologique à la Semaine 96 ou un taux d'ADN-VHB > 50 UI/mL à la Semaine 48 ou 96. Pendant l'Année 2, une résistance génotypique à l'ETV a été détectée chez 2 patients (1,1% de probabilité cumulée de résistance à 2 ans).

Résistance clinique chez l'Adulte: les patients des études cliniques initialement traités par l'entecavir 0,5 mg (naïfs de nucléoside) ou 1,0 mg (résistants à la lamivudine) avec dosage de l'ADN du VHB par PCR à ou après la semaine 24 de traitement ont bénéficié d'une analyse virale de résistance.
Lors de l'analyse jusqu'à 240 semaines dans les études conduites chez les patients naïfs de nucléosides, la présence de substitutions génotypiques de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 ou M250 a été observée chez 3 patients traités par l'entecavir, 2 d'entre eux ayant présenté un rebond virologique (voir tableau). Ces mutations ont été observées uniquement en présence de mutations de résistance à la lamivudine (M204V et L180M).

Emergence de résistance génotypique à l'entecavir jusqu'à 5 ans chez les patients naïfs de nucléosides					
	Année 1	Année 2	Année 3[a]	Année 4[a]	Année 5[a]
Patients traités et suivis pour la résistance[b]	663	278	149	121	108
Patients présentant dans l'année désignée:					
- Emergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	1	1	1	0	0
- Résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologiqued	1	0	1	0	0
Probabilité cumulée:					
- d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
- de résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique[d]	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

[a] Les résultats reflètent l'utilisation de l'entecavir à la posologie de 1 mg chez 147 des 149 patients à 3 ans et de tous les patients à 4 et 5 ans, ainsi que la combinaison thérapeutique entecavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entecavir au long cours) sur une période médiane de 20 semaines chez 130 des 149 patients à 3 ans et sur une semaine chez 1 des 121 patients à 4 ans dans une étude de rollover.
[b] Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).
[c] Patients porteurs également de mutations à la lamivudine.
[d] Augmentation ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.

Les mutations de résistance à l'entecavir (en plus des mutations de résistance à la lamivudine M204V/I +/- L180M) ont été observées à l'inclusion sur 10 des 187 (5%) isolats des patients résistants à la lamivudine traités par l'entecavir et ayant eu une analyse de résistance, indiquant qu'un traitement préalable par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fréquence avant le traitement par l'entecavir. Jusqu'à 240 semaines, 3 des 10 patients ont présenté un rebond virologique (augmentation ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport au nadir). Les données de résistance à l'entecavir dans les études cliniques conduites chez les patients résistants à la lamivudine jusqu'à 240 semaines sont résumées dans le tableau ci-dessous:

Emergence de résistance génotypique à l'entecavir jusqu'à 5 ans chez les patients résistants à la lamivudine					
	Année 1	Année 2	Année 3[a]	Année 4[a]	Année 5[a]
Patients traités et suivis pour la résistance[b]	187	146	80	52	33
Patients présentant dans l'année désignée:					
- Emergence de résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique	11	12	16	6	2
- Résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Probabilité cumulée :					
- d'émergence de résistance génotypique à l'entecavir[c]	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
- de résistance génotypique à l'entecavir[c] avec rebond virologique[d]	1.1%[e]	10.7% [e]	27% [e]	41.3% [e]	43.6% [e]

[a] Les résultats reflètent l'utilisation de la combinaison thérapeutique entecavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entecavir au long cours) sur une période médiane de13 semaines chez 48 des 80 patients à 3 ans, une médiane de 38 semaines chez 10 des 52 patients à 4 ans, et sur 16 semaines chez 1 des 33 patients à 5 ans dans une étude de rollover.
[b] Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).
[c] Patients porteurs également de mutations à la lamivudine.
[d] Augmentation ≥ 1 $\log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.
[e] Résistance à l'entecavir quelle que soit l'année d'apparition; rebond virologique dans l'année désignée

Parmi les patients résistants à la lamivudine ayant un taux d'ADN-VHB < 10^7 $\log_{10}$ copies/ml à baseline, 64% (9/14) ont atteint un taux d'ADN-VHB < 300 copies/ml à la semaine 48. Ces 14 patients avaient un plus faible taux de résistance génotypique à l'entecavir (probabilité cumulée 18,8% jusqu'à 5 ans de suivi) que la totalité de la population étudiée (voir tableau). De plus, les patients résistants à la lamivudine qui ont atteint un taux d'ADN-VHB < 10^4 $\log_{10}$ copies/ml par PCR à la semaine 24 ont eu un plus faible taux de résistance que ceux n'ayant pas atteint ce taux (probabilité cumulée à 5 ans respectivement de 17,6% [n= 50] versus 60.5% [n= 135]).

Analyse intégrée d'études cliniques de phases 2 et 3 : Dans le cadre d'une analyse intégrée des données sur la résistance à l'entécavir issues de 17 études cliniques de phases 2 et 3, réalisée après la commercialisation, une substitution émergente liée à la résistance à l'entécavir, soit rtA181C, a été décelée chez 5 sujets sur 1 461 durant le traitement par l'entécavir. Cette substitution n'a été détectée qu'en présence des substitutions rtL180M plus rtM204V liées à la résistance à la lamivudine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: l'entecavir est rapidement absorbé et les pics plasmatiques sont atteints entre 0,5 et 1,5 heures. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. Sur la base de l'excrétion urinaire du produit sous forme inchangée, la biodisponibilité a été estimée à au moins 70%. Il existe une augmentation dose-dépendante des valeurs de la C_{max} et de l'ASC suite à des doses multiples comprises entre 0,1 et 1 mg. L'état d'équilibre est atteint entre 6 et 10 jours après une administration journalière avec double accumulation. A l'état d'équilibre, la C_{max} et la C_{min} sont respectivement de 4,2 et 0,3 ng/ml pour une dose de 0,5 mg, et respectivement de 8,2 et 0,5 ng/ml pour une dose de 1 mg. Le comprimé et la solution buvable sont bioéquivalents chez les sujets sains; c'est pourquoi les deux formes peuvent être utilisées indifféremment.

L'administration de 0,5 mg d'entecavir avec un repas riche en graisses (945 Kcals, 54,6 g de graisse) ou un repas léger (379 Kcals, 8,2 g de graisse) a entraîné un léger retard de l'absorption (entre 1 et 1,5 heure avec un repas contre 0,75 heure à jeun), une diminution de la C_{max} de 44 - 46% et une diminution de l'ASC de 18 - 20%. Chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, la diminution des valeurs de la C_{max} et de l'ASC lorsque l'entecavir est pris avec un repas n'est pas considérée comme étant cliniquement significative, mais elle pourrait altérer l'efficacité chez des patients résistants à la lamivudine (voir rubrique 4.2).

Distribution: le volume de distribution évalué pour l'entecavir dépasse la quantité totale d'eau de l'organisme. La liaison de l'entecavir aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 13%.

Biotransformation: l'entecavir n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur du système enzymatique CYP450. Après administration de C^{14}-entecavir, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été observé, et des quantités mineures de métabolites de la phase II, glucuroconjugués et sulfoconjugués, ont été observés.

Élimination: l'entecavir est principalement éliminé par le rein et est retrouvé sous forme inchangée dans les urines à l'état d'équilibre à environ 75% de la dose. La clairance rénale n'est pas dose-dépendante et varie entre 360 et 471 ml/min, ce qui suggère que l'entecavir est éliminé par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire franche. Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations d'entecavir ont diminué de façon bi-exponentielle avec une demi-vie d'élimination comprise entre 128 et 149 heures. Avec une administration journalière, l'indice d'accumulation du produit est doublé, ce qui suggère une demi-vie d'accumulation effective d'environ 24 heures.

Insuffisance hépatique: les paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère étaient semblables à ceux des patients ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale: la clairance de l'entecavir diminue avec la diminution de la clairance de la créatinine. Une hémodialyse d'une durée de 4 heures a éliminé 13% de la dose et 0,3% a été éliminé par dialyse péritonéale ambulatoire continue. La pharmacocinétique de l'entecavir après administration d'une dose unique de 1 mg chez des patients (sans hépatite chronique B) est présentée dans le tableau ci-après:

	Clairance de la Créatinine à J0 (ml/min)					
	Sans atteinte > 80	**Léger** > 50; ≤ 80	**Modéré** 30-50	**Sévère** 20-< 30	**Sévère Prise en charge par hémodialyse**	**Sévère Prise en charge par DPAC**
	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	(n = 4)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
$ASC_{(0-T)}$ (ng·h /ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

*Greffe de foie: l'*exposition à l'entecavir chez des greffés du foie, infectés par le VHB et recevant une dose stable de cyclosporine A ou de tacrolimus (n = 9), était deux fois supérieure à l'exposition chez des sujets sains à fonction rénale normale. L'insuffisance rénale a contribué à l'augmentation de la sensibilité à l'entecavir chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Sexe: l'ASC était plus élevée de 14% chez les sujets de sexe féminin par rapport aux sujets de sexe masculin, en raison des différences de fonction rénale et de poids corporel. Après ajustement des différences de clairance de la créatinine et de poids corporel, il n'y avait aucune différence d'exposition entre les sujets masculins et féminins.

*Sujet Âgé: l'*effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'entecavir a été évalué en comparant des sujets âgés de 65 à 83 ans (moyenne d'âge des sujets de sexe féminin: 69 ans, moyenne d'âge des sujets de sexe masculin: 74 ans) avec des sujets jeunes de 20 à 40 ans (moyenne d'âge des sujets de sexe féminin: 29 ans, moyenne d'âge des sujets de sexe masculin: 25 ans). L'ASC était plus élevée de 29% chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, principalement en raison des différences de fonction rénale et de poids corporel. Après ajustement des différences de clairance de la créatinine et de poids corporel, l'ASC était plus élevée de 12,5% chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Une étude pharmacocinétique de population sur des patients de 16 à 75 ans n'a pas identifié l'âge comme un facteur ayant une influence significative sur la pharmacocinétique de l'entecavir.

Origine ethnique: une étude pharmacocinétique de population n'a pas identifié l'origine ethnique comme un facteur ayant une influence significative sur la pharmacocinétique de l'entecavir. Cependant, ces conclusions ne concernent que les groupes caucasiens et asiatiques, les autres catégories ayant été trop peu représentées.

Population pédiatrique : les données pharmacocinétiques de l'entecavir à l'état d'équilibre ont été évaluées (étude 028) chez 24 sujets pédiatriques naïfs de traitement nucléosidique, AgHBe positifs, âgés de 2 ans à moins de 18 ans et avec une maladie hépatique compensée. L'exposition à l'entecavir chez les patients naïfs de traitement nucléosidique recevant une fois par jour une dose d'entecavir de 0,015 mg/kg jusqu'à un maximum de 0,5 mg a été comparable à l'exposition obtenue chez l'adulte recevant une fois par jour une dose de 0,5 mg. La Cmax, l'ASC(0-24), et la Cmin pour ces sujets étaient respectivement de 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml, et 0,28 ng/ml.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études de toxicité à dose répétée chez le chien pour lesquelles les doses sans effet correspondaient à des expositions 19 et 10 fois supérieures à celles administrées chez l'homme (à 0,5 et 1 mg respectivement), une inflammation périvasculaire réversible a été observée dans le système nerveux central. Cet effet n'a pas été observé dans des études à doses répétées sur d'autres espèces, dont les singes, qui ont été exposés pendant 1 an à des administrations quotidiennes d'entecavir ≥ 100 fois celles administrées chez l'homme.

Dans des études de toxicité de la reproduction dans lesquelles les animaux ont reçu de l'entecavir jusqu'à 4 semaines, aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence chez des rats mâles et femelles à des expositions élevées. Des modifications testiculaires (dégénérescence des tubes séminifères) ont été mises en évidence dans des études de toxicité à dose répétée chez les rongeurs et les chiens à des expositions supérieures ou égales à 26 fois celles administrées chez l'homme. Aucune modification testiculaire n'a été mise en évidence dans une étude d'1 an chez des singes.

Chez les rates et les lapines gravides ayant reçu de l'entecavir, aucune embryotoxicité et toxicité maternelle n'a été observée à des expositions 21 fois supérieures ou égales à celles administrées chez l'homme. Une toxicité chez la femelle, une toxicité foeto-embryonnaire (avortements spontanés), une diminution du poids des foetus, des malformations de la queue et des vertèbres, une ossification réduite (des vertèbres, des sternèbres et des phalanges) des vertèbres lombaires et côtes supplémentaires ont été observées chez la rate, à des expositions élevées. Chez la lapine, une toxicité foeto-embryonnaire (avortements spontanés), une ossification réduite (os hyoïde) et une incidence accrue d'une 13ème côte ont été observées à des expositions élevées. Dans une étude péri et postnatale chez la rate, aucun effet néfaste sur la descendance n'a été observé. Dans une étude séparée où l'entecavir a été administré aux rates gravides ou allaitantes à 10 mg/kg, l'exposition foetale à l'entecavir et le passage de l'entecavir dans le lait ont tous les deux été démontrés. Chez les rats juvéniles recevant de l'entecavir du 4ème au 80ème jour après la naissance, une réduction modérée de la réponse acoustique a été notée durant la période de récupération (du jour 110 à 114 après la naissance), mais pas durant la période de traitement pour des valeurs d'ASC ≥ 92 fois celles observées chez l'homme à la dose de 0,5 mg ou à la dose pédiatrique équivalente. Au regard des données d'exposition, ces résultats n'ont pas de pertinence clinique.

Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans le test d'Ames, dans le test de mutation génique sur des cellules de mammifère et dans le test de transformation avec des cellules embryonnaires de hamster syrien. Une étude de micronucleus et une étude de réparation d'ADN chez le rat étaient négatives également. L'entecavir est clastogène sur des cultures de lymphocytes humains à des concentrations considérablement plus élevées que celles atteintes en clinique.

Études de carcinogénèse à deux ans: chez la souris mâle, des augmentations de la fréquence des tumeurs du poumon ont été observées à des expositions supérieures ou égales à 4 et 2 fois celles de 0,5 mg et 1 mg chez l'homme respectivement. Le développement des tumeurs a été précédé d'une prolifération de pneumocytes au niveau du poumon qui n'a été observée ni chez le rat, ni chez le chien ou le singe, indiquant que cet évènement clé dans le développement de tumeurs pulmonaires observé chez la souris est probablement spécifique à l'espèce. Une fréquence plus élevée d'autres tumeurs, dont des gliomes cérébraux chez le rat et la rate, des carcinomes hépatiques chez la souris mâle, des tumeurs vasculaires bénignes chez la souris femelle et des adénomes et carcinomes hépatiques chez la rate, a été observée seulement au cours d'une longue exposition. Cependant, les doses sans effet n'ont pu être précisément établies. L'extrapolation des résultats à l'homme n'est pas connue. Pour les données cliniques, voir rubrique 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Maltitol (E965)
Citrate de sodium
Acide citrique anhydre
Méthylhydroxybenzoate (E218)
Propylhydroxybenzoate (E216)
Arôme d'orange (acacia et arômes naturels)
Hydroxyde de sodium pour ajuster le pH approximativement à 6
Acide chlorhydrique pour ajuster le pH approximativement à 6
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec de l'eau, d'autres solvants ou d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans
Après ouverture, la solution peut être utilisée jusqu'à la date d'expiration inscrite sur le flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant 210 ml de solution buvable. Chaque boîte contient une cuillère mesure en polypropylène avec des graduations de 0,5 ml à 10 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/343/005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 26 Juin 2006
Date du dernier renouvellement: 26 Juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/12/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: https://www.ema.europa.eu/.