

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients: chaque comprimé contient 120,5 mg de lactose.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé de couleur Blanc à blanc cassé et de forme triangulaire avec "BMS" gravé sur une face et "1611" 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) 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. Cette indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB, des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et des patients ayant un VHB résistant à la lamivudine (voir rubriques 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.

Baraclude doit être pris par voie orale, une fois par jour.

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique: la posologie recommandée 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]): la posologie recommandée 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).

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

- Chez les patients AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à 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 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.

Enfants et adolescents: Baraclude ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance.

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), comme suit:

Clairance de la Créatinine (ml/min)	Baraclude dosage*	
	Patients naïfs de nucléosides (0,5 mg 1 fois par jour)	Patients résistants à la lamivudine (1 mg 1 fois par jour)
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour	0,3 mg 1 fois par jour
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour	0,1 mg 1 fois par jour

* pour des doses < 0,5 mg, Baraclude solution buvable est disponible.

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

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

4.3 Contre-indications

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

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).

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 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. 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 cirrhose décompensée: chez les patients avec une cirrhose décompensée, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. Cette observation est basée sur une expérience limitée à 45 patients avec un score de Child-Pugh ≥ 7 au début du traitement par l'entecavir. Ces patients doivent être régulièrement suivis du point de vue des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions hépatique et rénale, de la réponse antivirale pendant le traitement, ainsi que pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après le traitement doivent être surveillés plus fréquemment.

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). La réponse virologique doit en général être étroitement surveillée dans la population résistante à la lamivudine, et un test de résistance approprié doit être effectué. Chez un faible pourcentage de patients préalablement traités par la lamivudine, des mutations de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 et M250 étaient présentes à la baseline, ou sont apparues pendant le traitement par l'entecavir jusqu'à 96 semaines. La signification clinique à long terme de ces variants n'a pas encore été complètement établie (voir rubrique 5.1).

Transplantation hépatique: les données sur l'efficacité et la tolérance de l'entecavir chez les patients ayant eu une transplantation hépatique sont limitées. 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.

Co-infection par le VIH: 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/mm³) (voir rubrique 5.1).

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. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au lactose, un déficit en Lapp-lactase ou un syndrome 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace, les risques potentiels pour le développement du fœtus humain n'étant pas connus.

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.

L'excrétion de l'entecavir dans le lait maternel humain n'est pas connue. Des études chez l'animal ont montré un passage de l'entecavir dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Baraclude.

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. En raison du profil pharmacodynamique, on ne s'attend à aucun effet de l'entecavir sur une telle aptitude. 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

L'évaluation des effets indésirables est basée sur quatre études cliniques au cours desquelles 1 720 patients atteints d'hépatite chronique B ont reçu un traitement en double aveugle par 0,5 mg d'entecavir par jour (n = 679), par 1 mg d'entecavir par jour (n = 183), ou par de la lamivudine (n = 858) pendant 107 semaines. Les profils de tolérance de l'entecavir et de la lamivudine, y compris pour les anomalies biologiques, ont été comparables pendant ces études.

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%).

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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Données chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (AgHBe positifs et AgHBe négatifs):

Le profil de tolérance est basé sur un traitement par l'entecavir 0,5 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 53 semaines.

<i>Affections psychiatriques:</i>	fréquent: insomnie
<i>Affections du système nerveux:</i>	fréquent: céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	fréquent: fatigue

Anomalies biologiques: 2% des patients ont présenté à la fois une élévation des ALAT > 10 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et > 2 fois la baseline, 5% ont présenté une élévation des ALAT > 3 fois la valeur à la baseline, et $< 1\%$ des patients ont présenté une élévation des ALAT > 2 fois la valeur à la baseline avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois la baseline. 1% des patients ont présenté une albuminémie $< 2,5$ g/dl, 2% ont présenté une amylasémie > 3 fois la baseline, 11% une lipasémie > 3 fois la valeur à la baseline et $< 1\%$ des patients ont présenté un taux de plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$.

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.

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

Le profil de tolérance est basé sur un traitement par l'entecavir 1 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 69 semaines.

<i>Affections psychiatriques:</i>	fréquent: insomnie
<i>Affections du système nerveux:</i>	très fréquent: céphalée fréquent: sensation vertigineuse, somnolence
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	fréquent: fatigue

Anomalies biologiques: 2% des patients ont présenté à la fois une élévation des ALAT > 10 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et > 2 fois la valeur à la baseline, 4% des patients ont présenté une élévation des ALAT > 3 fois la valeur à la baseline, et < 1% des patients une élévation des ALAT > 2 fois la valeur à la baseline avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois la valeur à la baseline. 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois la valeur à la baseline, 18% une lipasémie > 3 fois la valeur à la baseline et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³.

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.

Exacerbations pendant le traitement: dans des études chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, une augmentation des ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur à la baseline 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 des ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur initiale 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 des 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 $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$, précédant ou simultanément à l'augmentation des 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 des 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.

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 ($\approx 25\%$ de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ des patients avaient un âge > 65 ans).

Cirrhose décompensée: un nombre élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé chez des patients présentant une cirrhose décompensée en comparaison aux patients présentant une fonction hépatique compensée. Cette observation est basée sur une expérience limitée chez 45 patients avec un score de Child-Pugh ≥ 7 au début du traitement par l'entecavir.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. 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: 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 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

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). A l'inverse, aucune activité cliniquement significative n'a été notée contre le VIH de type I (valeur de la $\text{CE}_{50} > 10 \mu\text{M}$) dans des cultures de cellules en croissance. Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entecavir.

Dans des essais de combinaison *in vitro*, 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 n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH *in vitro* de ces six INTIs à des concentrations > 4 fois la C_{max} d'entecavir.

Résistance *in vitro*: 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 d'acides aminés au niveau des codons T184, S202 et M250 a entraîné une diminution de la sensibilité à l'entecavir de 16 à 741 fois en comparaison au virus de type sauvage. Ces changements supplémentaires n'ont pas été observés en l'absence de mutations de résistance à la lamivudine, et ont seulement eu un effet modéré sur la sensibilité à l'entecavir dans les tests phénotypiques.

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 et avec la mise en évidence d'une réplication virale.

Dans toutes les études, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≥ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à la baseline 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 la baseline (> 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 $\geq 2 \times \text{LSN}$ et un ADN du VHB $\leq 9,0 \log_{10}$ 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'entécavir (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 la baseline (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)

^b critère primaire

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

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 la baseline (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)

^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 48^{ème} semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs.

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 ($\approx 25\%$ de femmes dans les études cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ de patients âgés de > 65 ans).

Populations spéciales

Patients co-infectés par le VIH et le VHB: 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. 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/mm³ (seuls 5 patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm³). 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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 ayant une maladie hépatique décompensée: une étude randomisée, en ouvert (étude 048), comparant l'entecavir 1 mg une fois/jour avec l'adéfovir 10 mg une fois/jour chez des patients présentant une décompensation hépatique est en cours.

Résistance clinique: des analyses génotypiques de l'ADN sérique du VHB des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (n = 549), traités jusqu'à 48 semaines, n'ont pas mis en évidence de mutations du gène de l'ADN polymérase du VHB, associés à une résistance phénotypique à l'entecavir. Aucune émergence de résistance n'a été observée à 96 semaines chez les patients traités par l'entecavir n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et non porteurs de mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion.

Des analyses génotypiques et phénotypiques des isolats cliniques des patients résistants à la lamivudine traités pendant 48 semaines ont identifié chez 6% (12/189) des patients l'émergence de mutations de résistance à l'entecavir sur les codons primaires T184, S202 et/ou M250 et sur les codons secondaires I169 lorsque des mutations de résistance à la lamivudine (M204V/I \pm L180M) étaient présentes. Sur les 12 patients présentant une résistance génotypique, 2 ont présenté un rebond

virologique à la semaine 48 (élévation ≥ 1 log du nadir de l'ADN du VHB), et la majorité de ces 12 patients a présenté un rebond virologique au-delà de la semaine 48. La fréquence totale des rebonds virologiques dus aux mutations de résistance à l'entecavir était de 9% (14/154) entre les semaines 48 et 96. Les mutations de résistance à l'entecavir ont été observées à la baseline chez 23/372 (6,2%) des patients résistants à la lamivudine, indiquant qu'un traitement par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fréquence avant le traitement par l'entecavir.

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%.

Métabolisme: 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, glucuroconjugés et sulfoconjugés, 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 (n = 6)	Léger > 50; ≤ 80 (n = 6)	Modéré 30-50 (n = 6)	Sévère 20-< 30 (n = 6)	Sévère Prise en charge par hémodialyse (n = 6)	Sévère Prise en charge par DPAC (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.

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 13^{ème} 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.

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 événement 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

noyau du comprimé:
crospovidone
lactose monohydraté
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline

pelliculage:
dioxyde de titane
hypromellose
macrogol 400
Polysorbate 80 (E433)

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.

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

Pas d'exigences particulières.

Tout produit 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume Uni

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

Blisters: EU/1/00/000/000

Flacons: EU/1/00/000/000

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.eu.int/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients: chaque comprimé contient 241 mg de lactose.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

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) 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. Cette indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB, des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et des patients ayant un VHB résistant à la lamivudine (voir rubriques 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.

Baraclude doit être pris par voie orale, une fois par jour.

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique: la posologie recommandée 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]): la posologie recommandée 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).

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

- Chez les patients AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à 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 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.

Enfants et adolescents: Baraclude ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance.

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), comme suit:

Clairance de la Créatinine (ml/min)	Baraclude dosage*	
	Patients naïfs de nucléosides (0,5 mg 1 fois par jour)	Patients résistants à la lamivudine (1 mg 1 fois par jour)
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour	0,3 mg 1 fois par jour
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour	0,1 mg 1 fois par jour

* pour des doses < 0,5 mg, Baraclude solution buvable est disponible.

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

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

4.3 Contre-indications

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

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).

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 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. 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 cirrhose décompensée: chez les patients avec une cirrhose décompensée, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. Cette observation est basée sur une expérience limitée à 45 patients avec un score de Child-Pugh ≥ 7 au début du traitement par l'entecavir. Ces patients doivent être régulièrement suivis du point de vue des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions hépatique et rénale, de la réponse antivirale pendant le traitement, ainsi que pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après le traitement doivent être surveillés plus fréquemment.

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). La réponse virologique doit en général être étroitement surveillée dans la population résistante à la lamivudine, et un test de résistance approprié doit être effectué. Chez un faible pourcentage de patients préalablement traités par la lamivudine, des mutations de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 et M250 étaient présentes à la baseline, ou sont apparues pendant le traitement par l'entecavir jusqu'à 96 semaines. La signification clinique à long terme de ces variants n'a pas encore été complètement établie (voir rubrique 5.1).

Transplantation hépatique: les données sur l'efficacité et la tolérance de l'entecavir chez les patients ayant eu une transplantation hépatique sont limitées. 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.

Co-infection par le VIH: 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/mm³) (voir rubrique 5.1).

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 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 syndrome 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace, les risques potentiels pour le développement du fœtus humain n'étant pas connus.

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.

L'excrétion de l'entecavir dans le lait maternel humain n'est pas connue. Des études chez l'animal ont montré un passage de l'entecavir dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Baraclude.

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. En raison du profil pharmacodynamique, on ne s'attend à aucun effet de l'entecavir sur une telle aptitude. 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

L'évaluation des effets indésirables est basée sur quatre études cliniques au cours desquelles 1 720 patients atteints d'hépatite chronique B ont reçu un traitement en double aveugle par 0,5 mg d'entecavir par jour (n = 679), par 1 mg d'entecavir par jour (n = 183), ou par de la lamivudine (n = 858) pendant 107 semaines. Les profils de tolérance de l'entecavir et de la lamivudine, y compris pour les anomalies biologiques, ont été comparables pendant ces études.

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%).

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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Données chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (AgHBe positifs et AgHBe négatifs):

Le profil de tolérance est basé sur un traitement par l'entecavir 0,5 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 53 semaines.

<i>Affections psychiatriques:</i>	fréquent: insomnie
<i>Affections du système nerveux:</i>	fréquent: céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	fréquent: fatigue

Anomalies biologiques: 2% des patients ont présenté à la fois une élévation des ALAT > 10 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et > 2 fois la baseline, 5% ont présenté une élévation des ALAT > 3 fois la valeur à la baseline, et $< 1\%$ des patients ont présenté une élévation des ALAT > 2 fois la valeur à la baseline avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois la baseline. 1% des patients ont présenté une albuminémie $< 2,5$ g/dl, 2% ont présenté une amylasémie > 3 fois la baseline, 11% une lipasémie > 3 fois la valeur à la baseline et $< 1\%$ des patients ont présenté un taux de plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$.

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.

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

Le profil de tolérance est basé sur un traitement par l'entecavir 1 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 69 semaines.

<i>Affections psychiatriques:</i>	fréquent: insomnie
<i>Affections du système nerveux:</i>	très fréquent: céphalée fréquent: sensation vertigineuse, somnolence
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	fréquent: fatigue

Anomalies biologiques: 2% des patients ont présenté à la fois une élévation des ALAT > 10 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et > 2 fois la valeur à la baseline, 4% des patients ont présenté une élévation des ALAT > 3 fois la valeur à la baseline, et < 1% des patients une élévation des ALAT > 2 fois la valeur à la baseline avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois la valeur à la baseline. 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois la valeur à la baseline, 18% une lipasémie > 3 fois la valeur à la baseline et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³.

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.

Exacerbations pendant le traitement: dans des études chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, une augmentation des ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur à la baseline 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 des ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur initiale 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 des 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 $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$, précédant ou simultanément à l'augmentation des 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 des 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.

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 ($\approx 25\%$ de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ des patients avaient un âge > 65 ans).

Cirrhose décompensée: un nombre élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé chez des patients présentant une cirrhose décompensée en comparaison aux patients présentant une fonction hépatique compensée. Cette observation est basée sur une expérience limitée chez 45 patients avec un score de Child-Pugh ≥ 7 au début du traitement par l'entecavir.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. 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: 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 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

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). A l'inverse, aucune activité cliniquement significative n'a été notée contre le VIH de type I (valeur de la $\text{CE}_{50} > 10 \mu\text{M}$) dans des cultures de cellules en croissance. Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entecavir.

Dans des essais de combinaison *in vitro*, 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 n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH *in vitro* de ces six INTIs à des concentrations > 4 fois la C_{max} d'entecavir.

Résistance *in vitro*: 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 d'acides aminés au niveau des codons T184, S202 et M250 a entraîné une diminution de la sensibilité à l'entecavir de 16 à 741 fois en comparaison au virus de type sauvage. Ces changements supplémentaires n'ont pas été observés en l'absence de mutations de résistance à la lamivudine, et ont seulement eu un effet modéré sur la sensibilité à l'entecavir dans les tests phénotypiques.

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 et avec la mise en évidence d'une répllication virale.

Dans toutes les études, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≥ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à la baseline 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 la baseline (> 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 $\geq 2 \times \text{LSN}$ et un ADN du VHB $\leq 9,0 \log_{10}$ 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'entécavir (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 la baseline (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)

^b critère primaire

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

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 la baseline (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)

^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 48^{ème} semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs.

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 ($\approx 25\%$ de femmes dans les études cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ de patients âgés de > 65 ans).

Populations spéciales

Patients co-infectés par le VIH et le VHB: 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. 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/mm³ (seuls 5 patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm³). 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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 ayant une maladie hépatique décompensée: une étude randomisée, en ouvert (étude 048), comparant l'entecavir 1 mg une fois/jour avec l'adéfovir 10 mg une fois/jour chez des patients présentant une décompensation hépatique est en cours.

Résistance clinique: des analyses génotypiques de l'ADN sérique du VHB des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (n = 549), traités jusqu'à 48 semaines, n'ont pas mis en évidence de mutations du gène de l'ADN polymérase du VHB, associés à une résistance phénotypique à l'entecavir. Aucune émergence de résistance n'a été observée à 96 semaines chez les patients traités par l'entecavir n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et non porteurs de mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion.

Des analyses génotypiques et phénotypiques des isolats cliniques des patients résistants à la lamivudine traités pendant 48 semaines ont identifié chez 6% (12/189) des patients l'émergence de mutations de résistance à l'entecavir sur les codons primaires T184, S202 et/ou M250 et sur les codons secondaires I169 lorsque des mutations de résistance à la lamivudine (M204V/I \pm L180M) étaient présentes. Sur les 12 patients présentant une résistance génotypique, 2 ont présenté un rebond

virologique à la semaine 48 (élévation ≥ 1 log du nadir de l'ADN du VHB), et la majorité de ces 12 patients a présenté un rebond virologique au-delà de la semaine 48. La fréquence totale des rebonds virologiques dûs aux mutations de résistance à l'entecavir était de 9% (14/154) entre les semaines 48 et 96. Les mutations de résistance à l'entecavir ont été observées à la baseline chez 23/372 (6,2%) des patients résistants à la lamivudine, indiquant qu'un traitement par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fréquence avant le traitement par l'entecavir.

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%.

Métabolisme: 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, glucuroconjugés et sulfoconjugés, 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 (n = 6)	Léger > 50; ≤ 80 (n = 6)	Modéré 30-50 (n = 6)	Sévère 20-< 30 (n = 6)	Sévère Prise en charge par hémodialyse (n = 6)	Sévère Prise en charge par DPAC (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.

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 13^{ème} 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.

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 événement 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

noyau du comprimé:
crospovidone
lactose monohydraté
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline

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.

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

Pas d'exigences particulières.

Tout produit 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume Uni

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

Blisters: EU/1/00/000/000

Flacons: EU/1/00/000/000

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.eu.int/>

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: 650 mg maltitol liquide/ml
2 mg méthylhydroxybenzoate/ml
0,28 mg propylhydroxybenzoate/ml

Pour tous les 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) 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. Cette indication est basée sur des données provenant d'études cliniques chez des patients AgHBe positifs et des patients AgHBe négatifs pour l'infection par le VHB, des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et des patients ayant un VHB résistant à la lamivudine (voir rubriques 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.

Baraclude doit être pris par voie orale, une fois par jour. Il est recommandé de rincer la cuillère mesure avec de l'eau après chaque dose journalière.

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique: la posologie recommandée 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]): la posologie recommandée 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).

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

- Chez les patients AgHBe positifs, le traitement doit être administré au moins jusqu'à 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 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.

Enfants et adolescents: Baraclude ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de tolérance.

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), comme suit:

Clairance de la Créatinine (ml/min)	Baraclude dosage	
	Patients naïfs de nucléosides (0,5 mg 1 fois par jour)	Patients résistants à la lamivudine (1 mg 1 fois par jour)
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour	0,3 mg 1 fois par jour
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour	0,1 mg 1 fois par jour

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

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

4.3 Contre-indications

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

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).

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 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. 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 cirrhose décompensée: chez les patients avec une cirrhose décompensée, un nombre plus élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé par rapport aux patients avec une fonction hépatique compensée. Cette observation est basée sur une expérience limitée à 45 patients avec un score de Child-Pugh ≥ 7 au début du traitement par l'entecavir. Ces patients doivent être régulièrement suivis du point de vue des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions hépatique et rénale, de la réponse antivirale pendant le traitement, ainsi que pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après le traitement doivent être surveillés plus fréquemment.

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). La réponse virologique doit en général être étroitement surveillée dans la population résistante à la lamivudine, et un test de résistance approprié doit être effectué. Chez un faible pourcentage de patients préalablement traités par la lamivudine, des mutations de résistance à l'entecavir au niveau des codons T184, S202 et M250 étaient présentes à la baseline, ou sont apparues pendant le traitement par l'entecavir jusqu'à 96 semaines. La signification clinique à long terme de ces variants n'a pas encore été complètement établie (voir rubrique 5.1).

Transplantation hépatique: les données sur l'efficacité et la tolérance de l'entecavir chez les patients ayant eu une transplantation hépatique sont limitées. 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.

Co-infection par le VIH: 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/mm³) (voir rubrique 5.1).

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 (13 g de maltitol liquide par dose de 20 ml). Baraclude peut avoir un effet laxatif modéré. Valeur calorique 2,3 kcal/g de 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).

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.

4.6 Grossesse et allaitement

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.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace, les risques potentiels pour le développement du fœtus humain n'étant pas connus.

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.

L'excrétion de l'entecavir dans le lait maternel humain n'est pas connue. Des études chez l'animal ont montré un passage de l'entecavir dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Baraclude.

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. En raison du profil pharmacodynamique, on ne s'attend à aucun effet de l'entecavir sur une telle aptitude. 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

L'évaluation des effets indésirables est basée sur quatre études cliniques au cours desquelles 1 720 patients atteints d'hépatite chronique B ont reçu un traitement en double aveugle par 0,5 mg d'entecavir par jour (n = 679), par 1 mg d'entecavir par jour (n = 183), ou par de la lamivudine (n = 858) pendant 107 semaines. Les profils de tolérance de l'entecavir et de la lamivudine, y compris pour les anomalies biologiques, ont été comparables pendant ces études.

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%).

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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Données chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (AgHBe positifs et AgHBe négatifs):

Le profil de tolérance est basé sur un traitement par l'entecavir 0,5 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 53 semaines.

<i>Affections psychiatriques:</i>	fréquent: insomnie
<i>Affections du système nerveux:</i>	fréquent: céphalée, sensation vertigineuse, somnolence
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	fréquent: fatigue

Anomalies biologiques: 2% des patients ont présenté à la fois une élévation des ALAT > 10 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et > 2 fois la baseline, 5% ont présenté une élévation des ALAT > 3 fois la valeur à la baseline, et $< 1\%$ des patients ont présenté une élévation des ALAT > 2 fois la valeur à la baseline avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois la baseline. 1% des patients ont présenté une albuminémie $< 2,5$ g/dl, 2% ont présenté une amylasémie > 3 fois la baseline, 11% une lipasémie > 3 fois la valeur à la baseline et $< 1\%$ des patients ont présenté un taux de plaquettes $< 50\ 000/\text{mm}^3$.

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.

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

Le profil de tolérance est basé sur un traitement par l'entecavir 1 mg une fois par jour pendant une durée moyenne de 69 semaines.

<i>Affections psychiatriques:</i>	fréquent: insomnie
<i>Affections du système nerveux:</i>	très fréquent: céphalée fréquent: sensation vertigineuse, somnolence

Affections gastro-intestinales: fréquent: vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: fréquent: fatigue

Anomalies biologiques: 2% des patients ont présenté à la fois une élévation des ALAT > 10 fois la limite supérieure à la normale (LSN) et > 2 fois la valeur à la baseline, 4% des patients ont présenté une élévation des ALAT > 3 fois la valeur à la baseline, et < 1% des patients une élévation des ALAT > 2 fois la valeur à la baseline avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois la valeur à la baseline. 2% des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois la valeur à la baseline, 18% une lipasémie > 3 fois la valeur à la baseline et < 1% des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³.

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.

Exacerbations pendant le traitement: dans des études chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, une augmentation des ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur à la baseline 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 des ALAT sous traitement > 10 fois LSN et > 2 fois la valeur initiale 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 des 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 $\geq 2 \log_{10}/\text{ml}$, précédant ou simultanément à l'augmentation des 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 des 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.

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 ($\approx 25\%$ de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ des patients avaient un âge > 65 ans).

Cirrhose décompensée: un nombre élevé d'événements indésirables hépatiques graves a été observé chez des patients présentant une cirrhose décompensée en comparaison aux patients présentant une fonction hépatique compensée. Cette observation est basée sur une expérience limitée chez 45 patients avec un score de Child-Pugh ≥ 7 au début du traitement par l'entecavir.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. 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: 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 triphosphate, 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 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

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). A l'inverse, aucune activité cliniquement significative n'a été notée contre le VIH de type I (valeur de la $CE_{50} > 10 \mu\text{M}$) dans des cultures de cellules en croissance. Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entecavir.

Dans des essais de combinaison *in vitro*, 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 n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH *in vitro* de ces six INTIs à des concentrations > 4 fois la C_{max} d'entecavir.

Résistance *in vitro*: 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 d'acides aminés au niveau des codons T184, S202 et M250 a entraîné une diminution de la sensibilité à l'entecavir de 16 à 741 fois en comparaison au virus de type sauvage. Ces changements supplémentaires n'ont pas été observés en l'absence de mutations de résistance à la lamivudine, et ont seulement eu un effet modéré sur la sensibilité à l'entecavir dans les tests phénotypiques.

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 et avec la mise en évidence d'une répllication virale.

Dans toutes les études, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≥ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à la baseline 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 la baseline (> 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 $\geq 2 \times$ LSN et un ADN du VHB $\leq 9,0 \log_{10}$ 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 la baseline (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)

^b critère primaire

^c Roche Cobas Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/ml)

Données chez les patients résistants à la lamivudine:

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 la baseline (Score Necroinflammatoire de Knodell ≥ 2 à la baseline)

^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 48^{ème} semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs.

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 ($\approx 25\%$ de femmes dans les études cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ de patients âgés de > 65 ans).

Populations spéciales:

Patients co-infectés par le VIH et le VHB: 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. 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/mm³ (seuls 5 patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm³). 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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 ayant une maladie hépatique décompensée: une étude randomisée, en ouvert (étude 048), comparant l'entecavir 1 mg une fois/jour avec l'adéfovir 10 mg une fois/jour chez des patients présentant une décompensation hépatique est en cours.

Résistance clinique: des analyses génotypiques de l'ADN sérique du VHB des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (n = 549), traités jusqu'à 48 semaines, n'ont pas mis en évidence de mutations du gène de l'ADN polymérase du VHB, associés à une résistance phénotypique à l'entecavir. Aucune émergence de résistance n'a été observée à 96 semaines chez les patients traités par l'entecavir n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique et non porteurs de mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion.

Des analyses génotypiques et phénotypiques des isolats cliniques des patients résistants à la lamivudine traités pendant 48 semaines ont identifié chez 6% (12/189) des patients l'émergence de mutations de résistance à l'entecavir sur les codons primaires T184, S202 et/ou M250 et sur les codons secondaires I169 lorsque des mutations de résistance à la lamivudine (M204V/I \pm L180M) étaient présentes. Sur les 12 patients présentant une résistance génotypique, 2 ont présenté un rebond

virologique à la semaine 48 (élévation ≥ 1 log du nadir de l'ADN du VHB), et la majorité de ces 12 patients a présenté un rebond virologique au-delà de la semaine 48. La fréquence totale des rebonds virologiques dus aux mutations de résistance à l'entecavir était de 9% (14/154) entre les semaines 48 et 96. Les mutations de résistance à l'entecavir ont été observées à la baseline chez 23/372 (6,2%) des patients résistants à la lamivudine, indiquant qu'un traitement par la lamivudine peut sélectionner ces mutations de résistance et qu'elles peuvent exister à une faible fréquence avant le traitement par l'entecavir.

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%.

Métabolisme: 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, glucuroconjugés et sulfoconjugés, 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 (n = 6)	Léger > 50; ≤ 80 (n = 6)	Modéré 30-50 (n = 6)	Sévère 20-< 30 (n = 6)	Sévère Prise en charge par hémodialyse (n = 6)	Sévère Prise en charge par DPAC (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.

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 13^{ème} 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.

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 événement 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Maltitol liquide (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 en millilitres de 1 à 10 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout produit 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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume Uni

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

EU/1/00/000/000

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.eu.int/>

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHE**

A TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Bristol-Myers Squibb, Rue du Docteur André Gilles, Epernon F-28230, France

Bristol-Myers Squibb, La Goualle B.P.6, 19250 Meymac, France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

▪ CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

▪ CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

▪ AUTRES CONDITIONS

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché assure que le système de pharmacovigilance est mise place et en état de fonctionnement avant la mise sur le marché du produit.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mettre en oeuvre les études et les activités supplémentaires de pharmacovigilance dont les détails se trouvent dans le Plan de Pharmacovigilance.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR DES FLACONS ET DES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés
entecavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg d'entecavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autre composant: lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement plaquette thermoformée: 30 x 1 comprimés pelliculés
Conditionnement flacon: 30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conditionnement plaquette thermoformée:
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la boîte d'origine.

Conditionnement flacon:

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Royaume Uni

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

Conditionnement plaquette thermoformée: EU/1/00/000/000

Conditionnement flacon:: EU/1/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

L'emballage extérieur: Baraclude 0,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 0,5 mg comprimés
entecavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR DES FLACONS ET DES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés
entecavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'entecavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autre composant: lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement plaquette thermoformée: 30 x 1 comprimés pelliculés

Conditionnement flacon: 30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conditionnement plaquette thermoformée:

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans la boîte d'origine.

Conditionnement flacon:

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Royaume Uni

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

Conditionnement plaquette thermoformée: EU/1/00/000/000

Conditionnement flacon:: EU/1/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

L'emballage extérieur: Baraclude 1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 1 mg comprimés
entecavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Baraclude 0,05 mg/ml solution buvable
entecavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 0,05 mg entecavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants: maltitol, conservateurs E216, E218.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

210 ml solution buvable avec une cuillère-mesure.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES 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.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume Uni

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

EU/1/00/000/000

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Emballage extérieur: Baraclude 0,05 mg/ml

B. NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Baraclude 0,5 mg comprimés pelliculés Entecavir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Baraclude et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Baraclude
3. Comment prendre Baraclude
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Baraclude
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE BARACLUDGE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Baraclude en comprimés est un médicament antiviral pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte.

L'infection par le virus de l'hépatite B peut aboutir à une altération du foie. Baraclude diminue la quantité de virus dans votre corps, et améliore l'état du foie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE BARACLUDGE

Ne prenez jamais Baraclude

- **si vous êtes allergique (hypersensible)** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans Baraclude.

Faites attention avec Baraclude

- **si vous avez déjà eu une maladie du rein**, prévenez votre médecin. Ceci est important car Baraclude est éliminé de l'organisme par voie rénale et vous pouvez être amené à recevoir une dose réduite.
- **n'arrêtez pas la prise de Baraclude sans l'avis de votre médecin**, car il existe un risque d'aggravation de votre hépatite à l'arrêt du traitement. Votre médecin continuera à vous surveiller et vous prescrira des analyses de sang pendant plusieurs mois en cas d'arrêt du traitement par Baraclude.
- **si vous avez une cirrhose du foie, parlez-en à votre médecin** pour envisager les effets possibles sur votre traitement par Baraclude.
- **la prise de Baraclude ne vous empêche pas de transmettre le virus de l'hépatite B (VHB) à d'autres personnes** par voie sexuelle ou par des liquides biologiques (comme le sang). Il est donc important de prendre des précautions appropriées pour ne pas contaminer d'autres

personnes par le VHB. Un vaccin est disponible pour protéger les personnes à risque d'une infection par le VHB.

- **Baraclude appartient à une classe de médicaments qui peut causer une acidose lactique** (excès d'acide lactique dans votre sang) et une augmentation de la taille du foie. Des symptômes tels que nausée, vomissement, douleur du ventre peuvent indiquer le développement d'une acidose lactique. Cet effet indésirable, rare mais sérieux, peut occasionnellement être fatal. L'acidose lactique apparaît plus souvent chez la femme, en particulier lorsqu'elle est en surpoids. Votre médecin doit vous suivre régulièrement lorsque vous prenez Baraclude.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous désirez le devenir, vous devez en informer votre médecin. La sécurité d'emploi de Baraclude au cours de la grossesse n'a pas été démontrée. Baraclude ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'instructions spécifiques de votre médecin. Les femmes en âge de procréer recevant un traitement par Baraclude doivent utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter toute grossesse.

Ne pas allaiter durant le traitement par Baraclude. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Le passage de l'entecavir, la substance active contenue dans Baraclude, dans le lait maternel n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Baraclude ne semble pas affecter la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, de la fatigue et une somnolence sont des effets indésirables fréquents et peuvent altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de doute, consultez votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Baraclude comprimés pelliculés

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE BARACLUDGE

Tous les patients n'ont pas besoin de prendre la même dose de Baraclude.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 0,5 mg ou 1 mg une fois par jour par voie orale.

Votre dose peut varier:

- si vous avez déjà été traité pour une infection par le VHB, et selon le médicament que vous avez reçu.
- si vous avez des problèmes rénaux. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible. Votre médecin vous indiquera la dose appropriée. Prenez toujours la dose recommandée par votre médecin afin d'assurer l'efficacité complète du médicament et de réduire le développement d'une résistance au traitement. Prenez Baraclude aussi longtemps que votre médecin vous l'a demandé. Votre médecin vous indiquera si vous devez et quand vous devez arrêter votre traitement.

Aliments et boissons

Dans la plupart des cas, vous pouvez prendre Baraclude avec ou sans aliments. Toutefois, si vous avez reçu un traitement préalable par un médicament contenant de la lamivudine comme principe actif, vous devrez prendre ce qui suit en considération. Si vous recevez Baraclude parce que le traitement

par la lamivudine n'a pas été efficace, vous devez prendre Baraclude à jeun une fois par jour. A jeun signifie au moins 2 heures après un repas ou au moins 2 heures avant votre prochain repas.

Si vous avez pris plus de Baraclude que vous n'auriez dû

Consulter immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Baraclude

Il est important que vous n'oubliez aucune prise. Si vous oubliez une dose de Baraclude, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante au moment prévu initialement. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante au moment prévu initialement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Ne pas arrêter le traitement par Baraclude sans l'avis de votre médecin

Certaines personnes ont des symptômes hépatiques graves lorsqu'elles arrêtent de prendre Baraclude. Si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels après l'arrêt du traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Baraclude est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les patients traités par Baraclude ont présenté les effets indésirables suivants:

très fréquent (au moins 1 patient sur 10): maux de tête

fréquents (au moins 1 patient sur 100): insomnie (impossibilité de dormir), fatigue (lassitude extrême), sensation vertigineuse, somnolence (tendance à s'endormir), vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie (problèmes de digestion se traduisant par une gêne gastrointestinale après les repas).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER BARACLUDGE

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser Baraclude après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette, la boîte ou le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Baraclude

- La substance active est l'entecavir. Chaque comprimé contient 0,5 mg d'entecavir.
- Les autres composants sont:

Comprimé: crosopvidone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

Pelliculage: hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) et polysorbate 80 (E433).

A quoi ressemble Baraclude et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) sont de couleur blanc à blanc cassé et de forme triangulaire. Ils sont gravés "BMS" sur une face et "1611" sur l'autre face. Baraclude 0,5 mg, comprimé pelliculé, est présenté sous forme de boîtes de 30 comprimés pelliculés en blisters unidoses, et de flacons de 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Royaume Uni

Fabricant:

Bristol-Myers Squibb

Rue du Docteur André Gilles

Epernon F-28230

France

Bristol-Myers Squibb

La Goualle B.P.6

19250 Meymac

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SPRL/BVBA

Tél/Tel: +32 2 352 74 60

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: +45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB EESTI AS

Tel: +372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB E.I.I.E.

Τηλ: +30 2 10 62 49 300

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SPRL/BVBA

Tél/Tel: +32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT

Tel.: +36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: +39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: +31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: +47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: +43 1 60 14 30

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

VISTOR HF
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: +357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.Z.O.O.
PĀRSTĀVNIECĪBA LR
Tel: +371 7103131

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.Z.O.O.
ATSTOVYBĒ
Tel. +370 5 2790 762

Polska

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, LDA
Tel: +351 21 440 70 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Baraclude 1 mg comprimés pelliculés Entecavir

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Baraclude et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Baraclude
3. Comment prendre Baraclude
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Baraclude
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE BARACLUDGE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Baraclude en comprimés est un médicament antiviral pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte.

L'infection par le virus de l'hépatite B peut aboutir à une altération du foie. Baraclude diminue la quantité de virus dans votre corps, et améliore l'état du foie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE BARACLUDGE

Ne prenez jamais Baraclude

- **si vous êtes allergique (hypersensible)** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans Baraclude.

Faites attention avec Baraclude

- **si vous avez déjà eu une maladie du rein**, prévenez votre médecin. Ceci est important car Baraclude est éliminé de l'organisme par voie rénale et vous pouvez être amené à recevoir une dose réduite.
- **n'arrêtez pas la prise de Baraclude sans l'avis de votre médecin**, car il existe un risque d'aggravation de votre hépatite à l'arrêt du traitement. Votre médecin continuera à vous surveiller et vous prescrira des analyses de sang pendant plusieurs mois en cas d'arrêt du traitement par Baraclude.
- **si vous avez une cirrhose du foie, parlez-en à votre médecin** pour envisager les effets possibles sur votre traitement par Baraclude.
- **la prise de Baraclude ne vous empêche pas de transmettre le virus de l'hépatite B (VHB) à d'autres personnes** par voie sexuelle ou par des liquides biologiques (comme le sang). Il est donc important de prendre des précautions appropriées pour ne pas contaminer d'autres

personnes par le VHB. Un vaccin est disponible pour protéger les personnes à risque d'une infection par le VHB.

- **Baraclude appartient à une classe de médicaments qui peut causer une acidose lactique** (excès d'acide lactique dans votre sang) et une augmentation de la taille du foie. Des symptômes tels que nausée, vomissement, douleur du ventre peuvent indiquer le développement d'une acidose lactique. Cet effet indésirable, rare mais sérieux, peut occasionnellement être fatal. L'acidose lactique apparaît plus souvent chez la femme, en particulier lorsqu'elle est en surpoids. Votre médecin doit vous suivre régulièrement lorsque vous prenez Baraclude.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous désirez le devenir, vous devez en informer votre médecin. La sécurité d'emploi de Baraclude au cours de la grossesse n'a pas été démontrée. Baraclude ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'instructions spécifiques de votre médecin. Les femmes en âge de procréer recevant un traitement par Baraclude doivent utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter toute grossesse.

Ne pas allaiter durant le traitement par Baraclude. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Le passage de l'entecavir, la substance active contenue dans Baraclude, dans le lait maternel n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Baraclude ne semble pas affecter la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, de la fatigue et une somnolence sont des effets indésirables fréquents et peuvent altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de doute, consultez votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Baraclude comprimés pelliculés

Ce médicament contient du lactose. Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE BARACLUDGE

Tous les patients n'ont pas besoin de prendre la même dose de Baraclude.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 0,5 mg ou 1 mg une fois par jour par voie orale.

Votre dose peut varier:

- si vous avez déjà été traité pour une infection par le VHB, et selon le médicament que vous avez reçu.
- si vous avez des problèmes rénaux. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible. Votre médecin vous indiquera la dose appropriée. Prenez toujours la dose recommandée par votre médecin afin d'assurer l'efficacité complète du médicament et de réduire le développement d'une résistance au traitement. Prenez Baraclude aussi longtemps que votre médecin vous l'a demandé. Votre médecin vous indiquera si vous devez et quand vous devez arrêter votre traitement.

Aliments et boissons

Dans la plupart des cas, vous pouvez prendre Baraclude avec ou sans aliments. Toutefois, si vous avez reçu un traitement préalable par un médicament contenant de la lamivudine comme principe actif, vous devrez prendre ce qui suit en considération. Si vous recevez Baraclude parce que le traitement

par la lamivudine n'a pas été efficace, vous devez prendre Baraclude à jeun une fois par jour. A jeun signifie au moins 2 heures après un repas ou au moins 2 heures avant votre prochain repas.

Si vous avez pris plus de Baraclude que vous n'auriez dû

Consulter immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Baraclude

Il est important que vous n'oubliez aucune prise. Si vous oubliez une dose de Baraclude, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante au moment prévu initialement. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante au moment prévu initialement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Ne pas arrêter le traitement par Baraclude sans l'avis de votre médecin

Certaines personnes ont des symptômes hépatiques graves lorsqu'elles arrêtent de prendre Baraclude. Si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels après l'arrêt du traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Baraclude est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les patients traités par Baraclude ont présenté les effets indésirables suivants:

très fréquent (au moins 1 patient sur 10): maux de tête

fréquents (au moins 1 patient sur 100): insomnie (impossibilité de dormir), fatigue (lassitude extrême), sensation vertigineuse, somnolence (tendance à s'endormir), vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie (problèmes de digestion se traduisant par une gêne gastrointestinale après les repas).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER BARACLUDGE

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser Baraclude après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette, la boîte ou le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Baraclude

- La substance active est l'entecavir. Chaque comprimé contient 1 mg d'entecavir.
- Les autres composants sont:

Comprimé: cros повідone, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

Pelliculage: hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171) et oxyde ferrique rouge.

A quoi ressemble Baraclude et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) sont de couleur rose et de forme triangulaire. Ils sont gravés "BMS" sur une face et "1612" sur l'autre face. Baraclude 1 mg, comprimé pelliculé, est présenté sous forme de boîtes de 30 comprimés pelliculés en blisters unidoses, et de flacons de 30 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

Royaume Uni

Fabricant:

Bristol-Myers Squibb

Rue du Docteur André Gilles

Epernon F-28230

France

Bristol-Myers Squibb

La Goualle B.P.6

19250 Meymac

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SPRL/BVBA

Tél/Tel: +32 2 352 74 60

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: +420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: +45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: +49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB EESTI AS

Tel: +372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB E.I.E.

Τηλ: +30 2 10 62 49 300

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SPRL/BVBA

Tél/Tel: +32 2 352 74 60

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT

Tel.: +36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: +39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: +31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: +47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: +43 1 60 14 30

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

VISTOR HF
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: +357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.Z.O.O.
PĀRSTĀVNICĪBA LR
Tel: +371 7103131

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.Z.O.O.
ATSTOVYBĒ
Tel. +370 5 2790 762

Polska

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, LDA
Tel: +351 21 440 70 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Baraclude 0,05 mg/ml solution buvable Entecavir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Baraclude et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Baraclude
3. Comment prendre Baraclude
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Baraclude
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE BARACLUDGE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Baraclude solution buvable est un médicament antiviral pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte.

L'infection par le virus de l'hépatite B peut aboutir à une altération du foie. Baraclude diminue la quantité de virus dans votre corps, et améliore l'état du foie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE BARACLUDGE

Ne prenez jamais Baraclude

- **si vous êtes allergique (hypersensible)** à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans Baraclude

Faites attention avec Baraclude

- **si vous avez déjà eu une maladie du rein**, prévenez votre médecin. Ceci est important car Baraclude est éliminé de l'organisme par voie rénale et vous pouvez être amené à recevoir une dose réduite.
- **n'arrêtez pas la prise de Baraclude sans l'avis de votre médecin**, car il existe un risque d'aggravation de votre hépatite après l'arrêt du traitement. Votre médecin continuera à vous surveiller et vous prescrira des analyses de sang pendant plusieurs mois en cas d'arrêt du traitement par Baraclude.
- **si vous avez une cirrhose du foie, parlez-en à votre médecin** pour envisager les effets possibles sur votre traitement par Baraclude.
- **la prise de Baraclude ne vous empêche pas de transmettre le virus de l'hépatite B (VHB) à d'autres personnes** par voie sexuelle ou par des liquides biologiques (comme le sang). Il est donc important de prendre des précautions appropriées pour ne pas contaminer d'autres

personnes par le VHB. Un vaccin est disponible pour protéger les personnes à risque d'une infection par le VHB.

- **Baraclude appartient à une classe de médicaments qui peut causer une acidose lactique** (excès d'acide lactique dans votre sang) et une augmentation de la taille du foie. Des symptômes tels que nausée, vomissement, douleur du ventre peuvent indiquer le développement d'une acidose lactique. Cet effet indésirable, rare mais sérieux, peut occasionnellement être fatal. L'acidose lactique apparaît plus souvent chez la femme, en particulier lorsqu'elle est en surpoids. Votre médecin doit vous suivre régulièrement lorsque vous prenez Baraclude.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous désirez le devenir, vous devez en informer votre médecin. La sécurité d'emploi de Baraclude au cours de la grossesse n'a pas été démontrée. Baraclude ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'instructions spécifiques de votre médecin. Les femmes en âge de procréer recevant un traitement par Baraclude doivent utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter toute grossesse.

Ne pas allaiter durant le traitement par Baraclude. Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Le passage de l'entecavir, la substance active contenue dans Baraclude, dans le lait maternel n'est pas connu.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents ne doivent pas prendre Baraclude.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Baraclude ne semble pas affecter la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, de la fatigue et une somnolence sont des effets indésirables fréquents et peuvent altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En cas de doute, consultez votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Baraclude solution buvable

Ce médicament contient du maltitol, qui peut avoir un effet laxatif modéré (13 g de maltitol liquide par dose de 20 ml). Valeur calorique 2,3 kcal/g de maltitol. Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le consulter avant de prendre ce médicament.

Ce produit contient du méthylhydroxybenzoate (E218) et du propylhydroxybenzoate (E216) qui peuvent causer des réactions allergiques (parfois retardées).

3. COMMENT PRENDRE BARACLUDGE

Tous les patients n'ont pas besoin de prendre la même dose de Baraclude.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 0,5 mg (10 ml) ou 1 mg (20 ml) une fois par jour par voie orale.

Votre dose peut varier:

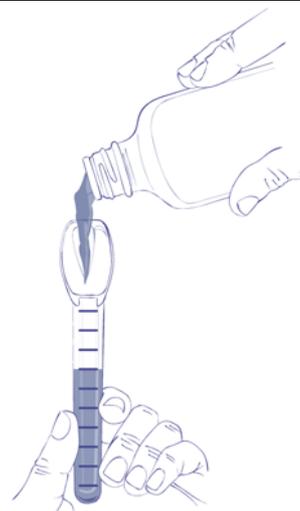
- si vous avez déjà été traité pour une infection par le VHB, et selon le médicament que vous avez reçu.
- si vous avez des problèmes rénaux. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible. Votre médecin vous indiquera la dose appropriée. Prenez toujours la dose recommandée par votre médecin afin d'assurer l'efficacité complète du médicament et de réduire le développement d'une

résistance au traitement. Prenez Baraclude aussi longtemps que votre médecin vous l'a demandé. Votre médecin vous indiquera si vous devez et quand vous devez arrêter votre traitement.

La solution buvable d'entecavir est un produit prêt à l'emploi. Ne diluez pas ou ne mélangez pas cette solution avec de l'eau ou toute autre chose.

Baraclude, solution buvable est fourni avec une cuillère mesure graduée de 1 à 10 ml. Utiliser la cuillère comme suit:

1. Tenir la cuillère en position verticale (droite) et la remplir graduellement jusqu'à la marque correspondant à la dose prescrite. Tenez la cuillère avec les graduations face à vous et vérifiez qu'elle a été remplie jusqu'à la marque appropriée.
2. Versez directement le contenu de la cuillère dans votre bouche.
3. Après chaque utilisation, laver la cuillère avec de l'eau puis la laisser sécher à l'air libre.



Aliments et boissons

Dans la plupart des cas, vous pouvez prendre Baraclude avec ou sans aliments. Toutefois, si vous avez reçu un traitement préalable par un médicament contenant de la lamivudine comme principe actif, vous devrez prendre ce qui suit en considération. Si vous recevez Baraclude parce que le traitement par la lamivudine n'a pas été efficace, vous devez prendre Baraclude à jeun une fois par jour. A jeun signifie au moins 2 heures après un repas ou au moins 2 heures avant votre prochain repas.

Si vous avez pris plus de Baraclude que vous n'auriez dû

Consulter immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Baraclude

Il est important que vous n'oubliez aucune prise. Si vous oubliez une dose de Baraclude, prenez-la dès que possible, puis prenez la dose suivante au moment prévu initialement. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante au moment prévu initialement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Ne pas arrêter le traitement par Baraclude sans l'avis de votre médecin

Certaines personnes ont des symptômes hépatiques graves lorsqu'elles arrêtent de prendre Baraclude. Si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels après l'arrêt du traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Baraclude est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les patients traités par Baraclude ont présenté les effets indésirables suivants:

Très fréquent (au moins 1 patient sur 10): maux de tête
fréquents (au moins 1 patient sur 100): insomnie (impossibilité de dormir), fatigue (lassitude extrême), sensation vertigineuse, somnolence (tendance à s'endormir), vomissement, diarrhée, nausée, dyspepsie (problèmes de digestion se traduisant par une gêne gastrointestinale après les repas).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER BARACLUDE

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ne pas utiliser Baraclude après la date de péremption mentionnée sur le flacon ou la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Baraclude

- La substance active est l'entecavir. Chaque ml de solution buvable contient 0,05 mg d'entecavir.
- Les autres composants sont: acide citrique anhydre, maltitol liquide (E695), méthylhydroxybenzoate (E218), propylhydroxybenzoate (E216), arôme orange (acacia et arômes naturels), citrate de sodium, hydroxyde de sodium, acide hydrochlorique, eau purifiée.

A quoi ressemble Baraclude et contenu de l'emballage extérieur

La solution buvable est transparente à jaune pâle. Baraclude 0,05 mg/ml solution buvable est présenté sous forme de flacon de 210 ml de solution.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Royaume Uni

Fabricant
Bristol-Myers Squibb
Rue du Docteur André Gilles
Epernon F-28230
France

Bristol-Myers Squibb
La Goualle B.P.6
19250 Meymac
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 2 352 74 60

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB EESTI AS
Tel: +372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB E.Π.E.
Τηλ: +30 2 10 62 49 300

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

VISTOR HF
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: +357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.Z.O.O.
PĀRSTĀVNIĒCĪBA LR
Tel: +371 7103131

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP.Z.O.O.
ATSTOVYBĒ
Tel. +370 5 2790 762

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM SPRL/BVBA
Tél/Tel: +32 2 352 74 60

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, LDA
Tel: +351 21 440 70 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La cuillère mesure est fabriquée par: Comar Plastics Division, One Comar Place, Buena, NJ 08310, USA.

Représentant autorisé dans l'EEA pour Comar Plastics: MDSS, Burckhardstrasse 1, 30163 Hannover, Germany

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est