

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 0,5 mg

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

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 1 mg

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

Excipient à effet notoire :

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 0,5 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 62,5 mg de lactose monohydraté.

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 1 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 0,5 mg

Comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « EA » sur l'autre face. Diamètre : environ 6,8 mm.

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 1 mg

Comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « EB » sur l'autre face. Diamètre : environ 8,8 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Entécavir Mylan est uniquement disponible sous forme de comprimés pelliculés de 0,5 et 1 mg. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés, ou pour lesquels une réduction posologique est recommandée, d'autres produits contenant de l'entécavir avec des formulations plus adaptées peuvent être disponibles.

Posologie

Maladie hépatique compensée

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique

La posologie recommandée chez l'adulte est de 0,5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.

Patients résistants à la lamivudine (c'est-à-dire avec la mise en évidence d'une virémie pendant leur traitement par la lamivudine, ou de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr]) (voir rubriques 4.4 et 5.1)

La posologie recommandée chez l'adulte est de 1 mg une fois par jour et doit être prise à jeun (plus de 2 heures avant ou plus de 2 heures après un repas) (voir rubrique 5.2). En présence de mutations de résistance à la lamivudine [LVDr], l'association d'entécavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entécavir) doit être préférée à l'administration de l'entécavir en monothérapie (voir rubrique 4.4).

Maladie hépatique décompensée

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

Durée du traitement

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

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

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

Population pédiatrique

Pour l'administration d'une dose appropriée dans la population pédiatrique, Entécavir Mylan 0.5 mg, comprimé pelliculé est disponible et pour des doses inférieures à 0.5 mg, la solution buvable peut être disponible.

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

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

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

Durée du traitement chez les patients pédiatriques

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

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

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

Personnes âgées

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

Sexe et origine ethnique

Aucune adaptation posologique basée sur le sexe ou l'origine ethnique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

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

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de l'entécavir*	
	Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique	Patients résistants à la lamivudine ou ayant une maladie hépatique décompensée
≤ 50	0,5 mg 1 fois par jour	1 mg 1 fois par jour
30 - 49	0,25 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 48 heures	0,5 mg 1 fois par jour
10 - 29	0,15 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 72 heures	0,3 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 48 heures
< 10 Hémodialyse ou DPAC**	0,05 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg tous les 5-7 jours	0,1 mg 1 fois par jour* OU 0,5 mg toutes les 72 heures

* pour des doses < 0,5 mg, la solution buvable d'entécavir est recommandée

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

Mode d'administration

Entécavir Mylan doit être pris par voie orale.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

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

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'entécavir, des exacerbations sous traitement apparaissent en moyenne 4 semaines après le début du traitement. Chez les patients ayant une maladie hépatique compensée, les augmentations des taux sériques d'ALAT ne sont généralement pas accompagnées d'une augmentation de la bilirubinémie ou d'une décompensation hépatique. Les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose peuvent avoir un risque plus élevé de décompensation hépatique après l'exacerbation de l'hépatite. Ils doivent donc être étroitement surveillés pendant le traitement.

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

guérit spontanément. Cependant des cas d'exacerbation sévère, dont certains ont entraîné un décès, ont été rapportés.

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

Patients ayant une maladie hépatique décompensée

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

Acidose lactique et hépatomégalie importante avec stéatose

Des cas d'acidose lactique (en l'absence d'hypoxémie), parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été rapportés en cas de traitement par des analogues nucléosidiques. L'entécavir 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'entécavir (ETVr). Chez un faible pourcentage de patients résistants à la lamivudine, des mutations de résistance à l'entécavir a niveau des codons T184, S202 ou M250 étaient présentes à la l'initiation de l'étude. Les patients ayant un VHB résistant à la lamivudine ont un risque plus élevé de développer ultérieurement une résistance à l'entécavir que les patients non résistants à la lamivudine. La probabilité cumulée d'émergence de résistance génotypique à l'entécavir après 1, 2, 3, 4 et 5 années de traitement dans les études conduites chez les patients résistants à la lamivudine était respectivement de 6%, 15%, 36%, 47% et 51%. La réponse virologique doit être fréquemment surveillée dans la population résistante à la lamivudine et des tests de résistance appropriés doivent être réalisés. Chez les patients ayant une réponse virologique sous-optimale après 24 semaines de traitement par entécavir, un changement de traitement doit être envisagé (voir rubriques 4.5 et 5.1). A l'initiation d'un traitement chez les patients ayant des antécédents documentés de résistance du virus de l'hépatite B à la lamivudine, l'association d'entécavir et d'un deuxième agent antiviral (qui ne partage pas de résistance croisée avec la lamivudine ou l'entécavir) doit être préférée à l'administration de l'entécavir en monothérapie.

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

Population pédiatrique

Un plus faible taux de réponse virologique (ADN-VHB < 50 UI/mL) a été observé chez les patients pédiatriques ayant un taux initial d'ADN-VHB $\leq 8,0 \log_{10}$ UI/mL (voir rubrique 5.1). L'entécavir doit être utilisé chez ces patients seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru pour l'enfant (tel que la résistance). Pour certains patients pédiatriques pouvant nécessiter un suivi de l'hépatite chronique B active sur le long terme ou même sur toute leur durée de vie, l'impact de l'entécavir sur de futures options thérapeutiques devra être pris en compte.

Transplantation hépatique

La fonction rénale doit être évaluée avec soin avant et pendant un traitement par l'entécavir 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'entécavir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C ou D.

Patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement antirétroviral contre le VIH

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

Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement antirétroviral

L'entécavir a été étudié chez 68 patients co-infectés VIH/VHB recevant un traitement antirétroviral HAART contenant de la lamivudine (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de l'entécavir 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).

D'une façon générale

Les patients doivent être informés que le traitement par l'entécavir 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 du lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au lactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

L'entécavir 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'entécavir 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'entécavir est administré avec de tels médicaments.

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

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace dans la mesure où les risques potentiels pour le développement du fœtus ne sont pas connus.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'entécavir 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. Entécavir Mylan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'entécavir sur la transmission mère-enfant du VHB. Il conviendra donc de mettre en œuvre les mesures appropriées afin de prévenir la transmission néonatale du VHB.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau répertoriant les effets indésirables

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

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

<i>Affections du système immunitaire :</i>	rare : réaction anaphylactoïde
<i>Affections psychiatriques :</i>	fréquent : insomnie
<i>Affections du système nerveux :</i>	fréquent : céphalées, sensation vertigineuse, somnolence
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	fréquent : vomissements, diarrhée, nausées, dyspepsie
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	fréquent : augmentation de transaminases
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	peu fréquent : rash, alopecie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	fréquent : fatigue

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

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anomalies biologiques :

Lors d'essais cliniques chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique, 5% des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1% une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le niveau initial. Des taux d'albumine < 2,5 g/dL sont survenus chez < 1 % des patients, 2 % des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois le niveau initial, 11 % une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1 % des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³.

Lors d'essais cliniques menés chez des patients résistants à la lamivudine, 4 % des patients ont présenté une élévation d'ALAT > 3 fois le niveau initial, et < 1 % des patients une élévation d'ALAT > 2 fois le niveau initial avec une bilirubine totale > 2 fois LSN et > 2 fois le niveau initial. 2 % des patients ont présenté une amylasémie > 3 fois le niveau initial, 18 % une lipasémie > 3 fois le niveau initial et < 1 % des patients ont présenté un taux de plaquettes < 50 000/mm³.

Exacerbations pendant le traitement

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

Exacerbations après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez les patients ayant arrêté leur traitement anti-hépatite B, y compris le traitement par l'entécavir (voir rubrique 4.4). Dans des études chez des patients naïfs de nucléosides, 6% des patients traité par l'entécavir et 10% des patients traités par la lamivudine ont présenté une élévation d'ALAT (> 10 fois LSN et > 2 fois la référence [la valeur minimale entre la valeur initiale et la valeur des dernières analyses biologiques]) pendant le suivi après traitement. Parmi les patients naïfs de nucléosides traités par l'entécavir, 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'entécavir 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'entécavir 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.

Population pédiatrique

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

- effets indésirables très fréquents : neutropénie.

Autres populations particulières

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

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

Données chez les patients co-infectés par le VIH

Le profil de tolérance de l'entécavir 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'entécavir selon le sexe (≈25% de femmes dans les essais cliniques) ou l'âge (≈5% des patients avaient un âge > 65 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Code ATC : J05AF10.

Mécanisme d'action

L'entécavir, 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'entécavir 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'entécavir tri-phosphate pour l'ADN polymérase du VHB est de 0,0012 μM . L'entécavir 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'entécavir n'entraînent pas d'effets indésirables 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'entécavir 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'entécavir contre les formes courantes de VHB résistantes à la lamivudine (L180M et M204V) était de 0,026 μM (0,010 - 0,059 μM). Des virus recombinants portant des mutations de résistance N236T et A181V à l'adéfovir ont montré une grande sensibilité à l'entécavir.

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

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

Résistance en culture cellulaire

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

Expérience clinique

La démonstration d'efficacité repose sur les réponses histologiques, virologiques, biochimiques et sérologiques après 48 semaines de traitement dans des essais cliniques contrôlés chez 1 633 adultes atteints d'une hépatite chronique B compensée avec répliquaison virale. La tolérance et l'efficacité

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

Dans les études menées chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, l'amélioration histologique était définie comme une diminution ≤ 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur à l'inclusion sans aggravation du score de fibrose de Knodell. Les patients ayant un score de fibrose de Knodell initial à 4 (cirrhose) ont obtenu des résultats d'efficacité comparables à ceux de l'ensemble des patients (tous les patients ayant une maladie hépatique compensée). Des scores nécro-inflammatoires de Knodell élevés à l'initiation de l'étude (> 10) ont été associés à une amélioration histologique chez les patients n'ayant jamais été traités par un analogue nucléosidique. À l'inclusion, un taux d'ALAT ≤ 2 fois LSN et un ADN du VHB $\geq 9,0 \log_{10}$ 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 l'initiation de l'étude (Score nécro-inflammatoire de Knodell ≤ 2 à l'initiation de l'étude)

^b critère primaire

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

Données chez les patients résistants à la lamivudine et atteints d'une maladie hépatique compensée :

Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients AgHBe positifs résistants à la lamivudine (étude 026), (85% présentaient des mutations de résistance à la lamivudine à l'inclusion), les patients traités par la lamivudine à l'inclusion recevaient dans l'étude soit l'entécavir 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/jour	LVD 100 mg 1 fois/jour
n	124 ^a	116 ^a
Amélioration histologique ^b	55 %*	28 %
Diminution du score de fibrose d'Ishak	34 %*	16 %
Augmentation du score de fibrose d'Ishak	11 %	26 %
n	141	145
Réduction de la charge virale (log ₁₀ copies/mL) ^c	-5,11*	-0,48
ADN du VHB indétectable (< 300 copies/mL en PCR) ^c	19 %*	1 %
Normalisation des ALAT (≥ 1 fois LSN)	61 %*	15 %
Séroconversion HBe	8 %	3 %

* p value *versus* lamivudine < 0,05

^a patients avec une histologie évaluable à l'initiation de l'étude (Score nécro-inflammatoire de Knodell ≤ 2 à l'initiation de l'étude)

^b critère primaire

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

Résultats après 48 semaines de traitement

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

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique

Patients AgHBe positifs (étude 022) : un traitement par l'entécavir 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'entécavir 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'entécavir et chez 68 % des patients traités par la lamivudine.

Patients AgHBe négatifs (étude 027) : un traitement par l'entécavir 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'entécavir 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'entécavir 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'entécavir (83/111) *versus* 73 % des répondeurs à la lamivudine (68/93) dans l'étude 022, et chez 46 % des patients répondeurs à l'entécavir (131/286) *versus* 31 % des répondeurs à la lamivudine (79/253) dans l'étude 027. À la 48^e semaine de suivi après traitement, la réponse n'a pas été maintenue chez un nombre important de patients AgHBe négatifs.

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

Patients résistants à la lamivudine

Patients AgHBe positifs (étude 026) : un traitement par l'entécavir 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'entécavir 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'entécavir corrélée avec le sexe ($\approx 25\%$ de femmes dans les études cliniques) ou l'âge ($\approx 5\%$ de patients âgés de > 65 ans).

Étude de suivi à long terme

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

maligne la plus fréquemment rapportée dans les groupes ETV et non-ETV était le CHC suivi des tumeurs malignes gastro-intestinales.

Populations particulières

Patients ayant une maladie hépatique décompensée

Dans l'étude 048, 191 patients AgHBe positifs ou négatifs présentant une infection chronique par le VHB avec mise en évidence d'une décompensation hépatique, définie par un score de CPT de 7 ou plus, ont reçu de l'entécavir 1 mg une fois par jour ou de l'adéfovir dipivoxil 10 mg une fois par jour. Les patients étaient naïfs de traitement VHB ou pré-traités (à l'exclusion d'un traitement antérieur par l'entécavir, l'adéfovir dipivoxil ou le fumarate de ténofovir disoproxil). A l'initiation de l'étude, les patients avaient un score moyen de CPT de 8,59 et 26% des patients étaient de classe C. Le score moyen de MELD (Model for End Stage Liver Disease) à l'initiation de l'étude était de 16,23. Le taux sérique moyen d'ADN du VHB par PCR était de 7,83 log₁₀ copies/mL et les taux sériques moyens d'ALAT étaient de 100 U/L ; 54 % des patients étaient AgHBe positifs et 35 % des patients présentaient des mutations de résistance à la lamivudine [LVDr] à l'initiation de l'étude. L'entécavir était supérieur à l'adéfovir dipivoxil sur le critère principal d'efficacité : évolution moyenne du taux sérique d'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 par rapport à l'initiation de l'étude. Le tableau ci-dessous présente les résultats de certains critères de jugement de l'étude à la semaine 24 et à la semaine 48.

	Semaine 24		Semaine 48	
	ETV 1 mg 1 fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg 1 fois par jour	ETV 1 mg 1 fois par jour	Adéfovir dipivoxil 10 mg 1 fois par jour
n	100	91	100	91
ADN-VHB^a				
Pourcentage de patients -indélectables (< 300 copies/mL) ^b	49 %*	16 %	57 %*	20 %
Évolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude (log ₁₀ copies/mL) ^c	-4,48*	-3,40	-4,66	-3,90
Score CPT stable ou amélioré ^{b,d}	66 %	71 %	61 %	67 %
Score de MELD Évolution moyenne par rapport à l'initiation de l'étude ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
Perte de l'AgHBs ^b	1 %	0	5 %	0
Normalisation de :^f				
ALAT (≥ 1 X LSN) ^b	46/78 (59 %)*	28/71 (39 %)	49/78 (63 %)*	33/71 (46 %)
Albumine (≤ 1 X LIN) ^b	20/82 (24 %)	14/69 (20 %)	32/82 (39 %)	20/69 (29 %)
Bilirubine (≥ 1 X LSN) ^b	12/75 (16 %)	10/65 (15 %)	15/75 (20 %)	18/65 (28 %)
Temps de prothrombine (≥ 1 X LSN) ^b	9/95 (9 %)	6/82 (7 %)	8/95 (8 %)	7/82 (9 %)

^a Roche COBAS Amplicor PCR assay (LLOQ = 300 copies/mL).

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

^c NC = M (non complété = manquant)

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

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

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

* $p < 0.05$

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

Le temps de survenue de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou de décès était comparable dans les deux groupes de traitement: les taux cumulés de mortalité pendant l'étude étaient respectivement de 23% (23/102) et de 33% (29/89) chez les patients traités par l'entécavir et l'adéfovir dipivoxil, et les taux cumulés de carcinome hépatocellulaire (CHC) étaient respectivement de 12% (12/102) et de 20% (18/89) pour l'entécavir et l'adéfovir dipivoxil.

Chez les patients ayant des mutations de résistance à la lamivudine (LVDr) à l'initiation de l'étude, le pourcentage de patients présentant un taux d'ADN du VHB < 300 copies/mL était de 44% pour l'entécavir et de 20% pour l'adéfovir à la semaine 24 et de 50% pour l'entécavir et de 17% pour l'adéfovir à la semaine 48.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant simultanément un traitement HAART

L'étude 038 a inclus 67 patients AgHBe positifs et 1 patient AgHBe négatif, co-infectés par le VIH. Les patients avaient une infection à VIH stable et contrôlée (ARN du VIH < 400 copies/mL) avec une virémie VHB détectable sous lamivudine contenue dans le traitement antirétroviral HAART. Les traitements HAART ne comportaient pas d'emtricitabine ni de fumarate de ténofovir disoproxil. À l'inclusion, les patients traités par l'entécavir 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'entécavir 1 mg une fois/jour ($n = 51$), soit le placebo ($n = 17$) pendant 24 semaines, puis tous les patients ont reçu de l'entécavir pendant 24 semaines. À 24 semaines, la réduction de la charge virale du VHB a été significativement plus élevée sous entécavir ($-3,65$ versus une augmentation de $0,11 \log_{10}$ copies/mL). Pour les patients recevant un traitement par l'entécavir, la réduction du taux d'ADN du VHB à 48 semaines a été de $-4,20 \log_{10}$ copies/mL, la normalisation des ALAT a été atteinte chez 37 % des patients ayant des ALAT initialement élevées, et aucun n'a présenté de séroconversion HBe.

Patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas simultanément de traitement HAART

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

Transplantation hépatique

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

AgHBs positifs ultérieurement malgré le maintien d'un ADN du VHB indétectable (< 6 UI/mL). La fréquence et la nature des effets indésirables dans cette étude étaient conformes à ceux attendus chez les patients transplantés hépatiques et avec le profil de tolérance connu de l'entécavir.

Population pédiatrique

L'étude 189 est une étude sur l'efficacité et la sécurité de l'entécavir chez 180 enfants et adolescents naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'hépatite chronique B, AgHBe positifs, avec une maladie hépatique compensée et des ALAT élevées. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir en aveugle un traitement par l'entécavir de 0,015 mg/kg jusqu'à 0,5 mg/jour (N = 120) ou un placebo (N = 60). La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (de 2 à 6 ans ; > 6 à 12 ans ; et > 12 à < 18 ans). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie VHB initiales étaient comparables entre les 2 bras de traitement et au sein des cohortes selon l'âge. À l'entrée dans l'étude, le taux moyen d'ADN-VHB était de 8,1 log₁₀ UI/mL et la moyenne des ALAT était de 103 U/L pour l'ensemble de la population de l'étude. Les résultats pour les principaux critères d'efficacité à la Semaine 48 et à la Semaine 96 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Entécavir		Placebo*
	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 48
n	120	120	60
ADN-VHB < 50 UI/mL et séroconversion ^a AgHBe	24,2 %	35,8 %	3,3 %
ADN-VHB < 50 UI/mL ^a	49,2 %	64,2 %	3,3 %
Séroconversion ^a AgHBe	24,2 %	36,7 %	10,0 %
Normalisation ^a des ALAT	67,5 %	81,7 %	23,3 %
ADN-VHB < 50 UI/mL ^a			
ADN-VHB à l'inclusion < 8 log ₁₀ UI/mL	82,6 % (38/46)	82,6 % (38/46)	6,5 % (2/31)
ADN-VHB à l'inclusion ≤ 8 log ₁₀ UI/mL	28,4 % (21/74)	52,7 % (39/74)	0 % (0/29)

^a NC=E (non complet = échec)

* Les patients randomisés dans le bras placebo qui n'avaient pas eu de séroconversion HBe à la semaine 48 pouvaient recevoir l'entécavir en ouvert pour la deuxième année de l'étude ; par conséquent, les données comparées des groupes randomisés ne sont disponibles que jusqu'à la semaine 48.

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

Résistance clinique chez l'adulte

Les patients des études cliniques initialement traités par l'entécavir 0,5 mg (naïfs de nucléoside) ou 1,0 mg (résistants à la lamivudine) avec dosage de l'ADN du VHB par PCR à ou après la semaine 24 de traitement ont bénéficié d'une analyse virale de résistance.

Lors de l'analyse jusqu'à 240 semaines dans les études conduites chez les patients naïfs de nucléosides, la présence de substitutions génotypiques de résistance à l'entécavir au niveau des codons T184, S202 ou M250 a été observée chez 3 patients traités par l'entécavir, 2 d'entre eux ayant présenté un rebond virologique (voir tableau). Ces mutations ont été observées uniquement en présence de mutations de résistance à la lamivudine (M204V et L180M).

Émergence de résistance génotypique à l'entécavir jusqu'à 5 ans chez les patients naïfs de nucléosides					
	Année 1	Année 2	Année 3 ^a	Année 4 ^a	Année 5 ^a
Patients traités et suivis pour la résistance ^b	663	278	149	121	108
Patients présentant dans l'année désignée :					
- Une émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	1	1	1	0	0
- Une résistance génotypique à l'entécavir ^c avec rebond virologique ^d	1	0	1	0	0
Probabilité cumulée :					
- D'émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	0,2 %	0,5 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
- De résistance génotypique à l'entécavir ^c avec rebond virologique ^d	0,2 %	0,2 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %

^a Les résultats reflètent l'utilisation de l'entécavir à la posologie de 1 mg chez 147 des 149 patients à 3 ans et de tous les patients à 4 et 5 ans, ainsi que la combinaison thérapeutique entécavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entécavir au long cours) sur une période médiane de 20 semaines chez 130 des 149 patients à 3 ans et sur une semaine chez 1 des 121 patients à 4 ans dans une étude de rollover.

^b Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).

^c Patients également porteurs de mutations à la lamivudine.

^d Augmentation $\leq 1 \log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.

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

Émergence de résistance génotypique à l'entécavir jusqu'à 5 ans chez les patients résistants à la lamivudine					
	Année 1	Année 2	Année 3 ^a	Année 4 ^a	Année 5 ^a
Patients traités et suivis pour la résistance ^b	187	146	80	52	33
Patients présentant dans l'année désignée :					
- Une émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	11	12	16	6	2
- Une résistance génotypique à l'entécavir avec rebond virologique ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e

Émergence de résistance génotypique à l'entécavir jusqu'à 5 ans chez les patients résistants à la lamivudine					
	Année 1	Année 2	Année 3 ^a	Année 4 ^a	Année 5 ^a
Probabilité cumulée :					
- D'émergence de résistance génotypique à l'entécavir ^c	6,2 %	15 %	36,3 %	46,6 %	51,45 %
- De résistance génotypique à l'entécavir ^c avec rebond virologique ^d	1,1 % ^e	10,7 % ^e	27 % ^e	41,3 % ^e	43,6 % ^e

^a Les résultats reflètent l'utilisation de la combinaison thérapeutique entécavir-lamivudine (suivi par un traitement par l'entécavir au long cours) sur une période médiane de 13 semaines chez 48 des 80 patients à 3 ans, une médiane de 38 semaines chez 10 des 52 patients à 4 ans, et sur 16 semaines chez 1 des 33 patients à 5 ans dans une étude de rollover.

^b Inclut des patients avec au moins une mesure de l'ADN du VHB par PCR à la semaine 24 ou après jusqu'à la semaine 58 (année 1), après la semaine 58 jusqu'à la semaine 102 (année 2), après la semaine 102 jusqu'à la semaine 156 (année 3), après la semaine 156 jusqu'à la semaine 204 (année 4), ou après la semaine 204 jusqu'à la semaine 252 (année 5).

^c Patients également porteurs de mutations à la lamivudine.

^d Augmentation $\leq 1 \log_{10}$ par rapport au nadir de l'ADN du VHB par PCR, confirmé sur des mesures successives ou à la fin de la fenêtre thérapeutique.

^e Résistance à l'entécavir quelle que soit l'année d'apparition ; rebond virologique dans l'année désignée.

Parmi les patients résistants à la lamivudine ayant un taux d'ADN-VHB $< 10^7 \log_{10}$ copies/mL à l'inclusion, 64 % (9/14) ont atteint un taux d'ADN-VHB < 300 copies/mL à la semaine 48. Ces 14 patients avaient un plus faible taux de résistance génotypique à l'entécavir (probabilité cumulée de 18,8 % jusqu'à 5 ans de suivi) que la totalité de la population étudiée (voir tableau). De plus, les patients résistants à la lamivudine qui ont atteint un taux d'ADN-VHB $< 10^4 \log_{10}$ copies/mL par PCR à la semaine 24 ont eu un plus faible taux de résistance que ceux n'ayant pas atteint ce taux (probabilité cumulée à 5 ans respectivement de 17,6 % [n = 50] *versus* 60,5 % [n = 135]).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'entécavir est rapidement absorbé et les pics plasmatiques sont atteints entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. Sur la base de l'excrétion urinaire du médicament 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. À 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'entécavir avec un repas riche en graisses (945 kcal, 54,6 g de graisse) ou un repas léger (379 kcal, 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'entécavir 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'entécavir dépasse la quantité totale d'eau de l'organisme. La liaison de l'entécavir aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 13 %.

Biotransformation

L'entécavir n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur du système enzymatique CYP450. Après administration de C¹⁴-entécavir, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été observé, et des quantités mineures de métabolites de la phase II, glucuroconjugués et sulfoconjugués, ont été observés.

Élimination

L'entécavir est principalement éliminé par le rein et on retrouve la substance active 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'entécavir est éliminé par un mécanisme associant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire franche. Après avoir atteint un pic plasmatique, les concentrations d'entécavir 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 de la substance active 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'entécavir 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'entécavir 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) (ET)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (mL/min) (ET)	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'entécavir 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'entécavir 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.

Sujets âgés

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'entécavir 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'entécavir.

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'entécavir. Cependant, ces conclusions ne concernent que les groupes caucasiens et asiatiques, les autres catégories ayant été trop peu représentées.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 (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'entécavir ≤ 100 fois celles administrées chez l'homme.

Dans des études de toxicité de la reproduction dans lesquelles les animaux ont reçu de l'entécavir 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'entécavir, aucune embryotoxicité et toxicité maternelle n'a été observée à des expositions 21 fois supérieures ou égales à celles administrée chez l'homme. Une toxicité chez la femelle, une toxicité fœto-embryonnaire (avortements spontanés), une diminution du poids des fœtus, 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 fœto-embryonnaire (avortements spontanés), une ossification réduite (os hyoïde) et une incidence accrue d'une 13^e côte ont été observées à des expositions élevées. Dans une étude péri- et post-natale chez la rate, aucun effet néfaste sur la descendance n'a été observé. Dans une étude séparée où l'entécavir a été administré aux rates gravides ou allaitantes à 10 mg/kg, l'exposition fœtale à l'entécavir et le passage de l'entécavir dans le lait ont tous les deux été démontrés. Chez les rats juvéniles recevant de l'entécavir du 4^{ème} au 80^{ème} jour après la naissance, une réduction modérée de la réponse acoustique a été notée durant la période de récupération (du jour 110 à 114 après la naissance), mais pas durant la période de traitement pour des valeurs d'ASC \leq 92 fois celles observées chez l'homme à la dose de 0,5 mg ou à la dose pédiatrique équivalente. Au regard des données d'exposition, ces résultats n'ont pas de pertinence clinique.

Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans le test d'Ames, dans le test de mutation génique sur des cellules de mammifère et dans le test de transformation avec des cellules embryonnaires de hamster syrien. Une étude de micronucleus et une étude de réparation d'ADN chez le rat étaient négatives également. L'entécavir 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. Pour les données cliniques, voir rubrique 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 30 comprimés pelliculés sous plaquettes en OPA/Aluminium/PVC-Feuille d'aluminium.

Boîte contenant 30 x1 comprimé pelliculé ou 90 x1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées pour délivrance à l'unité en OPA/Aluminium/PVC-Feuille d'aluminium.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon sécurité enfant en polypropylène contenant 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/004
EU/1/17/1227/005
EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/009
EU/1/17/1227/010

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

Date de première autorisation : 18 septembre 2017

Date du dernier renouvellement : 21 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irlande

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Hongrie

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission d'un PSUR et d'un PGR actualisé coïncident, ils peuvent être transmis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE DES PLAQUETTES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
30 × 1 comprimé pelliculé
90 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/002
EU/1/17/1227/003
EU/1/17/1227/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés

17. IDENTIFIANT UNIQUE –CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSUDÉS**

PLAQUETTE EN CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés

17. IDENTIFIANT UNIQUE –CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/001
EU/1/17/1227/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
30 × 1 comprimé pelliculé
90 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/007
EU/1/17/1227/008
EU/1/17/1227/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés

17. IDENTIFIANT UNIQUE –CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSUDÉS**

PLAQUETTE EN CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés

17. IDENTIFIANT UNIQUE –CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés
entécavir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour d'autres informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1227/006
EU/1/17/1227/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés Entécavir Mylan 1 mg, comprimés pelliculés entécavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Entécavir Mylan et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Entécavir Mylan ?
3. Comment prendre Entécavir Mylan ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Entécavir Mylan ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Entécavir Mylan et dans quels cas est-il utilisé ?

Entécavir Mylan en comprimé est un médicament antiviral pour traiter l'infection chronique (au long cours) par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte. Entécavir Mylan peut être utilisé chez les personnes dont le foie est altéré mais encore fonctionnel (maladie du foie compensée) et chez les personnes dont le foie est altéré et non complètement fonctionnel (maladie décompensée du foie).

Entécavir Mylan en comprimé est aussi utilisé pour traiter l'infection chronique (au long cours) par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 ans à moins de 18 ans. Entécavir Mylan peut être utilisé chez les enfants dont le foie est altéré mais encore fonctionnel (maladie du foie compensée).

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Entécavir Mylan ?

Ne prenez jamais Entécavir Mylan :

- **si vous êtes allergique (hypersensible) à l'entécavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Entécavir Mylan

- **si vous avez déjà eu une maladie du rein**, prévenez votre médecin. Ceci est important car Entécavir Mylan est éliminé de l'organisme par voie rénale et un ajustement de la posologie ou de l'intervalle entre les prises pourrait s'avérer nécessaire.
- **n'arrêtez pas la prise d'Entécavir Mylan 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 Entécavir Mylan.

- **que votre foie fonctionne complètement ou non, parlez-en à votre médecin** pour envisager les effets possibles sur votre traitement par Entécavir Mylan.
- **si vous êtes aussi infecté(e) par le VIH** (virus de l'immunodéficience humaine), assurez-vous d'en parler à votre médecin. Vous ne devez pas prendre Entécavir Mylan pour traiter votre hépatite B à moins que vous ne preniez en même temps des médicaments pour le VIH car dans le cas contraire, l'efficacité d'un futur traitement anti-VIH pourrait être réduite. Entécavir Mylan ne va pas contrôler votre infection par le VIH.
- **la prise d'Entécavir Mylan 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.
- **Entécavir Mylan 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 Entécavir Mylan.
- **Si vous avez par le passé, déjà reçu un traitement pour l'hépatite B chronique**, veuillez en informer votre médecin.

Enfants et adolescents

Entécavir Mylan ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg.

Autres médicaments et Entécavir Mylan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Entécavir Mylan avec des aliments et boissons

Dans la plupart des cas, vous pouvez prendre Entécavir Mylan 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 Entécavir Mylan parce que le traitement par la lamivudine n'a pas été efficace, vous devez prendre Entécavir Mylan à jeun une fois par jour. Si votre maladie du foie est très sévère, votre médecin vous recommandera également de prendre Entécavir Mylan à jeun. A jeun signifie au moins 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant votre prochain repas.

Les enfants et les adolescents (âgés de 2 ans à moins de 18 ans) peuvent prendre Entécavir Mylan avec ou sans nourriture.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou si vous désirez le devenir, vous devez en informer votre médecin. La sécurité d'emploi de l'entécavir au cours de la grossesse n'a pas été démontrée. Entécavir Mylan 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 Entécavir Mylan doivent utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter toute grossesse.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses, de la fatigue et une envie de dormir (sommolence) 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.

Entécavir Mylan contient du lactose

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 Entécavir Mylan ?

Tous les patients n'ont pas besoin de prendre la même dose d'Entécavir Mylan.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 0,5 mg ou 1 mg une fois par jour par voie orale (par la bouche).

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 ou vous demander de le prendre moins souvent, moins d'une fois par jour.
- en fonction de l'état de votre foie.

Chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 2 ans à moins de 18 ans), le médecin de votre enfant décidera de la posologie appropriée en fonction du poids corporel de votre enfant. Les enfants pesant au moins 32,6 kg peuvent prendre le comprimé à 0,5 mg ou une solution buvable d'entécavir peut être disponible. Pour les patients pesant entre 10 kg et 32,5 kg, une solution buvable d'entécavir est recommandée. Toute prise se fera une fois par jour par voie orale (par la bouche). Il n'y a pas de recommandation pour l'entécavir chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg.

Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 2 ans à moins de 18 ans), Entécavir Mylan 0,5 mg, comprimés pelliculés sont disponibles ou la solution buvable peut être disponible. Votre médecin décidera de la posologie appropriée en fonction du poids corporel de votre enfant.

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 Entécavir Mylan aussi longtemps que votre médecin vous l'a demandé. Votre médecin vous indiquera si vous devez et quand vous devez arrêter votre traitement.

Certains patients doivent prendre Entécavir Mylan à jeun (voir **Entécavir Mylan avec des aliments et boissons à la rubrique 2**). Si votre médecin vous demande de prendre Entécavir Mylan à jeun, cela signifie au moins 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant votre prochain repas.

Si vous avez pris plus d'Entécavir Mylan que vous n'auriez dû

Consulter immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Entécavir Mylan

Il est important que vous n'oubliez aucune prise. Si vous oubliez une dose d'Entécavir Mylan, 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 Entécavir Mylan sans l'avis de votre médecin

Certaines personnes ont des symptômes hépatiques graves lorsqu'elles arrêtent de prendre de l'entécavir. 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 à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

Adultes

- Fréquent (au moins 1 patient sur 100) : maux de tête, insomnie (impossibilité de dormir), fatigue (lassitude extrême), sensation vertigineuse, somnolence (tendance à s'endormir), vomissements, diarrhée, nausées, dyspepsie (problèmes de digestion se traduisant par une gêne gastro-intestinale après les repas) et augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang.
- Peu fréquent (au moins 1 patient sur 1 000) : éruption cutanée, chute des cheveux.
- Rare (au moins 1 patient sur 10 000) : réaction allergique sévère.

Enfants et adolescents

Les effets secondaires présentés par les enfants et les adolescents sont similaires à ceux présentés par les adultes comme décrit ci-dessus avec la différence suivante :

Très fréquent (au moins 1 patient sur 10) : taux bas de neutrophiles (un type de globules blancs, qui sont importants pour lutter contre l'infection).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Entécavir Mylan ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette, la boîte ou le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Entécavir Mylan

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 0,5 mg

La substance active est l'entécavir. Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate).

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 1 mg

La substance active est l'entécavir. Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'entécavir (sous forme de monohydrate).

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, (voir rubrique 2, « Entécavir Mylan contient du lactose »), stéarate de magnésium

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

Comment se présente Entécavir Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 0,5 mg

Les comprimés pelliculés (comprimés) se présentent sous forme de comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « EA » sur l'autre face.

Entécavir Mylan comprimés pelliculés de 1 mg

Les comprimés pelliculés (comprimés) se présentent sous forme de comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « EB » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Entécavir Mylan sont disponibles en boîtes contenant 30 comprimés sous plaquettes, en boîtes contenant 30 x1 ou 90 x1 comprimé sous plaquettes prédécoupées pour délivrance à l'unité et en flacons contenant 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricant

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
Irlande

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1,
Komárom - 2900
Hongrie

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ .s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214127 200

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenija

Viartis d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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