

# MONOGRAPHIE

Pr **BARACLUDE**\*

(entécavir)

Comprimés à 0,5 mg

Antiviral

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal, Canada

Date de préparation :  
16 juin 2006

Date de révision :  
23 septembre 2020

\* MC de Bristol-Myers Squibb Company, utilisée sous licence par  
Bristol-Myers Squibb Canada

**N° de contrôle : 233293**

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE.....	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....	44
DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT.....	44
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	45
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	46
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT .....	46
EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE .....	46
CONSERVATION.....	47
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS.....	48

## PrBARACLUDE\*

(entécavir)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés : 0,5 mg	lactose monohydraté  <i>Pour une liste complète, voir la section Présentation, composition et conditionnement</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BARACLUDE (entécavir) est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte en présence de répllication virale active et de hausses persistantes des aminotransférases sériques (ALAT ou ASAT) ou de maladie évolutive démontrée à l'histologie.

Cette indication est fondée sur les données d'efficacité et d'innocuité chez des sujets adultes n'ayant jamais reçu de nucléosides et chez des patients adultes réfractaires à la lamivudine, positifs ou négatifs pour l'AgHBe et présentant une infection chronique par le VHB et une hépatopathie compensée, ainsi que sur des données plus limitées provenant de patients adultes infectés à la fois par le VIH et le VHB et qui avaient déjà reçu un traitement par la lamivudine.

#### CONTRE-INDICATIONS

BARACLUDE est contre-indiqué chez les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à l'entécavir ou à l'un des composants du produit. (Pour une liste complète, voir la section Présentation, composition et conditionnement.)

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**De graves exacerbations aiguës de l'hépatite B ont été signalées chez des patients qui avaient cessé de suivre un traitement contre l'hépatite B, y compris par l'entécavir. La fonction hépatique doit faire l'objet d'une étroite surveillance par un suivi en clinique et en laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui cessent de suivre un traitement contre l'hépatite B. Au besoin, il peut être justifié de reprendre le traitement contre l'hépatite B (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Exacerbations de l'hépatite**

après l'arrêt du traitement).

**On a signalé une acidose lactique et une hépatomégalie accompagnée de stéatose, dans certains cas menant à une issue fatale, lorsqu'on a administré des analogues nucléosidiques, y compris BARACLUDE, seuls ou en association avec des antirétroviraux. Les patients atteints d'une hépatopathie décompensée pourraient présenter un risque plus élevé d'acidose lactique.**

**L'expérience clinique limitée laisse supposer qu'il y a un risque de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) si BARACLUDE est utilisé dans le traitement d'une infection chronique due au virus de l'hépatite B chez des patients déjà atteints d'une infection due au VIH non traitée. Le traitement par BARACLUDE n'est pas recommandé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas également un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Patients co-infectés par le VIH et le VHB).**

### **Généralités**

Les comprimés BARACLUDE contiennent du lactose et sont déconseillés aux patients présentant les troubles héréditaires rares suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

### **Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité**

On a noté des résultats positifs après des études de deux ans sur le pouvoir cancérogène de l'entécavir chez la souris et le rat. Chez les souris mâles, une hausse de l'incidence de l'adénome pulmonaire a été observée chez des animaux exposés à un taux égal ou trois fois supérieur à celui des humains recevant la dose de 1 mg, et des carcinomes du poumon ont été observés chez les souris des deux sexes après une exposition à un taux environ 40 fois plus élevé que celui des humains recevant la dose de 1 mg. L'apparition des tumeurs était précédée de la prolifération des pneumocytes dans le poumon, ce qui n'a pas été observé chez les rats, les chiens ou les singes ayant reçu de l'entécavir, indiquant qu'il se produit probablement chez la souris un événement essentiel à l'évolution des tumeurs du poumon, qui est propre à cette espèce. On a observé des augmentations de l'incidence d'autres types de tumeurs attribuables au médicament aux plus fortes expositions à l'entécavir (chez la souris, environ 40 fois, et chez le rat, 35 fois [mâles] et 24 fois [femelles]) le taux d'exposition des humains recevant la dose de 1 mg), notamment des hépatocarcinomes chez les souris mâles, des tumeurs vasculaires bénignes chez les souris femelles, des tumeurs cérébrales de la microglie chez les rats des deux sexes et des adénomes ainsi que des carcinomes hépatocellulaires chez les rats femelles. Des fibromes cutanés ont été observés chez des rats femelles recevant une forte dose (0,4 mg/kg/jour; équivalant à 4 fois l'exposition des humains à la dose de 1 mg) ainsi que la dose maximale (2,6 mg/kg/jour; équivalant à 24 fois l'exposition des humains à la dose de 1 mg). (Voir TOXICOLOGIE, Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité, pour obtenir des renseignements plus détaillés.)

On ne sait pas dans quelle mesure les résultats des études du pouvoir cancérogène effectuées chez les rongeurs ont une valeur prédictive pour les humains. (voir **ESSAIS CLINIQUES, Données de l'étude d'observation à long terme**).

L'entécavir exerce des effets clastogènes sur les lymphocytes humains mis en culture et sur des cellules de lymphome de souris in vitro. Il n'a pas d'effet mutagène dans le test de réversion de mutation bactérienne de Ames, dans un essai de mutation génétique de cellules de mammifères et dans un essai de transformation de cellules d'embryon de hamster syrien. L'entécavir a également donné des résultats négatifs au test du micronoyau par voie orale et lors d'une étude sur la réparation de l'ADN par voie orale chez des rats. Dans des études menées pour évaluer les effets toxiques sur la reproduction, dans lesquelles des rats ont reçu jusqu'à 30 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, aucune indication d'une altération de la fertilité n'a été observée chez les mâles ou les femelles après une exposition plus de 90 fois supérieure à celle d'un humain recevant 1 mg. Dans les études de toxicité chez les rongeurs et le chien, une dégénérescence des tubes séminifères a été observée après une exposition supérieure ou égale à 35 fois celle de sujets humains recevant 1 mg. Aucun changement n'a été décelé dans les testicules de singes qui avaient reçu de l'entécavir pendant 1 an et dont le taux d'exposition était 167 fois plus élevé que celui de sujets humains recevant 1 mg.

### **Receveurs d'une greffe hépatique**

L'innocuité et l'efficacité de BARACLUE chez les receveurs d'une greffe hépatique sont inconnues. Le risque d'interaction pharmacocinétique entre l'entécavir et la cyclosporine A ou le tacrolimus, deux immunosuppresseurs, n'a pas fait l'objet d'une évaluation en bonne et due forme. Si l'on établit qu'un traitement par BARACLUE est nécessaire pour un receveur de greffe hépatique qui a pris ou qui prend de la cyclosporine ou du tacrolimus, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite avant et pendant le traitement par BARACLUE (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale**).

### **Insuffisance rénale**

BARACLUE est principalement éliminé par voie rénale. Il est recommandé d'adapter la posologie de BARACLUE chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, y compris les patients sous hémodialyse ou DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale**).

### ***Populations particulières***

#### **Patients co-infectés par le VIH et le VHB**

BARACLUE n'a pas été évalué chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas en même temps un traitement anti-VIH efficace. L'expérience clinique limitée laisse supposer qu'il y a un risque de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse utilisés dans le traitement du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) si BARACLUE est utilisé dans le traitement d'une infection chronique due au virus de

l'hépatite B chez des patients atteints d'une infection due au VIH non traitée. Par conséquent, le traitement par BARACLUDE n'est pas recommandé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas également un traitement antirétroviral hautement actif (HAART). On n'a pas évalué BARACLUDE dans le traitement des infections dues au VIH; il n'est donc pas recommandé pour cet usage. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Patients co-infectés par le VIH et le VHB et ÉTUDES CLINIQUES : Populations particulières, Patients co-infectés par le VIH et le VHB.)

Avant d'amorcer le traitement par BARACLUDE, on devrait demander à tous les patients de se soumettre à un test de détection des anticorps du VIH.

### **Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. BARACLUDE ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels justifient les risques pour le fœtus.

L'entécavir a eu des effets sur le développement embryonnaire chez le rat aux doses qui ont entraîné une toxicité maternelle; à ces doses, l'exposition à l'entécavir était 180 fois plus élevée que celle des sujets humains recevant la dose de 1 mg. Chez le lapin, une toxicité embryonnaire et fœtale a été observée après une exposition à l'entécavir 883 fois plus élevée que celle de sujets humains recevant 1 mg. On n'a observé aucun effet indésirable sur la croissance, le développement et la capacité de reproduction chez la progéniture des rats auxquels on avait administré de l'entécavir à des doses associées à des expositions plus de 94 fois supérieures à celles de sujets humains recevant la dose de 1 mg (voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction pour des renseignements plus détaillés).

### **Registre des grossesses :**

On a créé un registre des grossesses, afin de surveiller l'issue pour la mère et le fœtus de l'exposition des femmes enceintes à BARACLUDE. Avant d'y inscrire les patientes, les médecins doivent obtenir leur consentement. Les médecins peuvent procéder à l'inscription en appelant au 1 800 258-4263.

### **Travail et accouchement**

Aucune étude n'a été réalisée chez des femmes enceintes, et il n'existe aucune donnée sur l'effet de BARACLUDE sur la transmission du VHB de la mère au nouveau-né. Par conséquent, il faut utiliser les mesures qui s'imposent afin de prévenir la contamination néonatale par le VHB.

### **Femmes qui allaitent**

L'entécavir est excrété dans le lait chez le rat. On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait humain. Il faut recommander aux mères de ne pas allaiter si elles prennent BARACLUDE.

### **Enfants (< 16 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de BARACLUE n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 16 ans.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Les études cliniques sur BARACLUE ne comportaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondaient autrement que les sujets jeunes. L'entécavir est en majeure partie éliminé par les reins et le risque de réaction toxique au médicament pourrait être plus élevé chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il est recommandé d'user de prudence dans le choix de la dose, et il pourrait être utile de surveiller chez ces patients la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale).

### **Race et ethnie**

Les études cliniques sur BARACLUE ne comportaient pas suffisamment de sujets de certaines races ou minorités ethniques (Noirs/Afro-américains, Hispaniques) pour établir si ces derniers répondaient différemment au traitement par le médicament. Il n'y a pas de différence significative sur le plan racial dans les paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

L'évaluation des réactions indésirables est fondée sur quatre études clés (AI463014, AI463022, AI463026 et AI463027) dans lesquelles 1 720 patients atteints d'une infection chronique par l'hépatite B ont reçu un traitement à double insu de 0,5 mg/jour de BARACLUE (n = 679), ou de 1 mg/jour de BARACLUE (n = 183) ou la lamivudine (n = 858) pendant une période allant jusqu'à deux ans (études AI463022 et AI463027, chez des patients n'ayant jamais reçu de nucléosides, et études AI463014 et AI463026, chez des patients réfractaires à la lamivudine). Dans ces études, les dossiers d'innocuité chez les patients sous BARACLUE et sous lamivudine étaient comparables.

Le dossier d'innocuité des patients co-infectés par le VIH et le VHB et recevant 1 mg de BARACLUE (n = 51) dans le cadre de l'étude AI463038 a été semblable à celui noté chez les patients sous placebo (n = 17) pendant les 24 semaines de traitement à l'insu et semblable aussi à celui observé chez les patients qui n'étaient pas infectés par le VIH (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières : Patients co-infectés par le VIH et le VHB).

Chez les patients recevant BARACLUE, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 3\%$ ), sans égard à leur gravité et ayant au moins un lien possible avec le médicament à l'étude, ont été les céphalées, la fatigue, les étourdissements et les nausées. Chez ceux qui recevaient la lamivudine, les effets indésirables les plus fréquents ont été les céphalées, la fatigue et les étourdissements. Dans ces quatre études, 1 % des patients sous BARACLUE ont cessé de recevoir le traitement

en raison d'effets indésirables ou de résultats anormaux aux analyses de laboratoire, comparativement à 4 % des patients recevant la lamivudine.

### **Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais cliniques**

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables observées ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés aux taux signalés dans les essais cliniques menés sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament découlant des essais cliniques sont utiles pour déceler les réactions indésirables attribuables au médicament et pour obtenir une approximation de leur fréquence.

Les réactions indésirables cliniques qui se sont produites chez au moins 3 % des patients sous BARACLUDE pendant quatre études au cours desquelles le médicament a été comparé à la lamivudine, ainsi que certaines des réactions indésirables cliniques qui se sont produites chez moins de 3 % des patients sont présentées au Tableau 1.



**Tableau 1 : Réactions indésirables cliniques signalées à une fréquence  $\geq 3\%$  plus certaines autres réactions indésirables cliniques signalées dans quatre essais cliniques sur BARACLUEa – au cours d’un traitement de deux ans**

Appareil ou système / Effets indésirables	Patients n’ayant jamais reçu de nucléosides		Patients réfractaires à la lamivudine <sup>c</sup>	
	BARACLUE 0,5 mg n = 679 %	Lamivudine 100 mg n = 668 %	BARACLUE 1 mg n = 183 %	Lamivudine 100 mg n = 190 %
<b>Gastro-intestinal</b>				
Nausées	3	2	4	3
Douleurs abdominales hautes	3	2	2	5
Dyspepsie	2	2	3	< 1
Diarrhée	1	< 1	2	1
Vomissements	1	< 1	1	< 1
<b>Effets généraux</b>				
Fatigue	5	5	9	6
<b>Système nerveux</b>				
Céphalées	8	8	10	7
Étourdissements	4	3	5	2
Somnolence	1	1	2	1
<b>Effets psychiatriques</b>				
Insomnie	2	1	1	< 1

a Comprend les manifestations ayant un lien possible, probable, certain ou inconnu avec le traitement.

b Études AI463022 et AI463027. La durée moyenne du traitement a été de 69 semaines chez les patients recevant BARACLUE et de 63 semaines chez ceux sous lamivudine.

c Comprend l’étude AI463026 et les groupes recevant 1 mg de BARACLUE et la lamivudine dans l’étude AI463014, une étude multinationale, à répartition aléatoire de phase II, menée à double insu, comparant trois doses de BARACLUE (0,1, 0,5 et 1 mg) une fois par jour à la poursuite de l’administration de 100 mg de lamivudine une fois par jour pendant une période allant jusqu’à 52 semaines chez des patients ayant manifesté une virémie récurrente sous lamivudine. La durée moyenne du traitement a été de 73 semaines chez les patients recevant BARACLUE et de 51 semaines chez ceux sous lamivudine.

### Exacerbations de l’hépatite après la fin du traitement

Dans le cadre des études de phase III, un sous-groupe de patients a été autorisé à mettre fin au traitement à la 52e semaine ou après si ces sujets obtenaient une réponse au traitement définie dans le protocole. Une exacerbation de l’hépatite, ou une poussée de l’ALAT, a été définie comme un taux d’ALAT supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et supérieur à 2 fois le taux de référence du patient (taux minimum observé au départ ou taux mesuré après la dernière dose). Comme le montre le Tableau 2, une certaine proportion des sujets a subi une poussée de l’ALAT après le traitement. Si l’administration de BARACLUE cessait sans égard à la réponse au traitement, le taux de poussées après le traitement pourrait être plus élevé.

**Tableau 2 : Exacerbations de l'hépatite durant le suivi chez les patients ayant participé aux études AI463022, AI463027 et AI463026, et chez qui on a mis fin au traitement**

	Patients présentant une hausse des taux d'ALAT > 10 fois la LSN et > 2 fois la valeur de référence <sup>a</sup>	
	BARACLUDE	Lamivudine
<b>Nombre total de patients n'ayant jamais reçu de nucléosides avant l'étude</b>	28/476 (6 %)	43/417 (10 %)
Positifs pour l'AgHBe	4/174 (2 %)	13/147 (9 %)
Négatifs pour l'AgHBe	24/302 (8 %)	30/270 (11 %)
<b>Patients réfractaires à la lamivudine</b>	6/52 (12 %)	0/16

<sup>a</sup> Le taux de référence correspond au taux minimum observé au départ ou au taux mesuré après la dernière dose. L'intervalle médian avant l'apparition d'une exacerbation après l'arrêt du traitement a été de 23 semaines chez les patients sous BARACLUDE et de 10 semaines chez ceux sous lamivudine.

### Résultats hématologiques et biologiques anormaux

La fréquence de certaines anomalies apparues dans les constantes biologiques au cours du traitement dans quatre essais cliniques comparant BARACLUDE à la lamivudine est présentée au Tableau 3.

**Tableau 3 : Certaines anomalies des constantes biologiques signalées en cours de traitementa lors de quatre essais cliniques sur BARACLUDE, au cours d'une période de deux ans**

Test	Patients n'ayant jamais reçu de nucléosides <sup>b</sup>		Patients réfractaires à la lamivudine <sup>c</sup>	
	BARACLUDE 0,5 mg (n = 679)	Lamivudine 100 mg (n = 668)	BARACLUDE 1 mg (n = 183)	Lamivudine 100 mg (n = 190)
ALAT > 10 x LSN et > 2 x valeur initiale	2 %	4 %	2 %	11 %
ALAT > 5,0 x LSN	11 %	16 %	12 %	24 %
ASAT > 5,0 x LSN	5 %	8 %	5 %	17 %
Albumine < 2,5 g/dL	< 1 %	< 1 %	0 %	2 %
Bilirubine totale > 2,5 x LSN	2 %	2 %	3 %	2 %
Amylase > 2,1 x LSN	2 %	2 %	3 %	3 %
Lipase > 2,1 x LSN	7 %	6 %	7 %	7 %
Créatinine > 3,0 x LSN	0 %	0 %	0 %	0 %
Hausse confirmée de la créatinine ≥ 44,2 mmol/L	1 %	1 %	2 %	1 %
Hyperglycémie à jeun > 13,8 mmol/L	2 %	1 %	3 %	1 %
Glycosurie <sup>d</sup>	4 %	3 %	4 %	6 %
Hématurie <sup>e</sup>	9 %	10 %	9 %	6 %
Plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> Les valeurs se sont détériorées pendant le traitement, passant de la valeur initiale à un grade 3 ou 4 dans tous les cas sauf pour les paramètres suivants : albumine (toutes les valeurs < 2,5 g/dL pendant le traitement), hausse confirmée de la créatinine ≥ 44,2 mmol/L et ALAT > 10 x LSN et > 2 x la valeur initiale.

- <sup>b</sup> Études AI463022 et AI463027. La durée moyenne du traitement a été de 69 semaines chez les patients recevant BARACLUDE et de 63 semaines chez ceux sous lamivudine.
  - <sup>c</sup> Comprend l'étude AI463026 et les groupes recevant 1 mg de BARACLUDE et la lamivudine dans l'étude AI463014, une étude multinationale, à répartition aléatoire de phase II, menée à double insu, comparant trois doses de BARACLUDE (0,1, 0,5 et 1 mg), une fois par jour, à la poursuite de l'administration de 100 mg de lamivudine, une fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 52 semaines chez des patients ayant manifesté une virémie récurrente sous lamivudine. La durée moyenne du traitement a été de 73 semaines chez les patients recevant BARACLUDE et de 51 semaines chez ceux sous lamivudine.
  - <sup>d</sup> Grade 3 = 3+, importante,  $\geq 500$  mg/dL; grade 4 = 4+, marquée, grave.
  - <sup>e</sup> Grade 3 = 3+, importante; grade 4 = 4+, marquée, grave, nombreuses.
- LSN : limite supérieure de la normale

Chez les patients traités par BARACLUDE dans le cadre de ces études, les hausses de l'ALAT à plus de 10 fois la LSN et à plus de 2 fois la valeur initiale durant le traitement se sont généralement résorbées au cours du traitement. La majorité de ces exacerbations a été associée à une baisse égale ou supérieure à 2 log<sub>10</sub>/mL de la charge virale avant ou en même temps que la hausse de l'ALAT. On recommande de surveiller à intervalles réguliers la fonction hépatique durant le traitement.

### **Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit**

Les effets suivants ont été relevés au cours de l'utilisation de BARACLUDE après l'autorisation de commercialisation. Étant donné que ces effets sont signalés spontanément d'une population de taille inconnue, on ne peut en estimer la fréquence; par ailleurs, l'existence de troubles médicaux sous-jacents peut fausser l'évaluation du lien de causalité.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : leucopénie, neutropénie, baisse de la numération plaquettaire

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, douleurs abdominales hautes

Troubles du métabolisme et de la nutrition : intolérance au lactose. Des cas d'acidose lactique ont été signalés, souvent en présence de décompensation hépatique, d'autres maladies graves ou de prise concomitante d'autres médicaments. Les patients atteints d'une hépatopathie décompensée pourraient présenter un risque plus élevé d'acidose lactique.

Troubles hépatobiliaires : taux accru de transaminases.

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés : alopécie, éruption cutanée

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité et hypersensibilité médicamenteuse, y compris réaction anaphylactoïde

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Étant donné que l'entécavir est principalement éliminé par les reins (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Métabolisme et élimination), l'administration concomitante de BARACLUDE et de médicaments qui abaissent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour une sécrétion tubulaire active pourrait accroître la concentration sérique de l'entécavir ou du médicament administré en concomitance. Au cours des essais cliniques,

l'administration concomitante de BARACLUDGE et de la lamivudine, de l'adéfovir dipivoxil ou du fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas entraîné d'interactions médicamenteuses significatives. Les effets de l'administration concomitante de BARACLUDGE et d'autres médicaments éliminés par les reins ou qui sont réputés pour agir sur la fonction rénale n'ont pas été évalués, et les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin que l'on puisse détecter de possibles réactions indésirables lorsque BARACLUDGE est administré en concomitance avec de tels médicaments.

Le métabolisme de l'entécavir a été étudié in vitro et in vivo. L'entécavir n'est pas un substrat, ni un inhibiteur ou un inducteur du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450). À des concentrations atteignant environ 10 000 fois celles que l'on observe chez l'humain, l'entécavir n'inhibe aucune des principales enzymes du CYP450 chez l'humain, soit 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 et 2E1. À des concentrations atteignant environ 340 fois celles que l'on observe chez l'humain, l'entécavir n'a pas induit les enzymes humaines du CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, et 2B6. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Métabolisme et élimination.) Les paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir sont peu susceptibles d'être affectés par l'administration concomitante d'agents qui sont métabolisés par le système CYP450 ou qui en constituent des inhibiteurs ou des inducteurs. De même, il est peu probable que les paramètres pharmacocinétiques des substrats connus des enzymes du CYP450 soient affectés par l'administration concomitante de BARACLUDGE.

### **Interactions médicamenteuses**

Dans les études cliniques visant à évaluer les interactions médicamenteuses entre l'entécavir et la lamivudine, l'adéfovir dipivoxil et le fumarate de ténofovir disoproxil, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de BARACLUDGE et du médicament administré en concomitance n'ont pas été modifiés.

### **Interactions médicament-aliments**

L'ingestion de 0,5 mg de BARACLUDGE par voie orale avec un repas riche en lipides standard (945 kcal, 54,6 g de lipides) ou avec un repas léger (379 kcal, 8,2 g de lipides) a entraîné un retard minime de l'absorption (1,0-1,5 heure avec repas vs 0,75 heure à jeun), une baisse de la C<sub>max</sub> de 44 %-46 % et une diminution de l'ASC de 18 %-20 %. Par conséquent, BARACLUDGE devrait être pris à jeun (au moins 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant le repas suivant).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

La dose de BARACLUDGE généralement recommandée en cas d'infection chronique par le virus de l'hépatite B chez les adultes et les adolescents de 16 ans ou plus est de 0,5 mg, une fois par jour.

Chez les adultes et les adolescents de 16 ans ou plus ayant des antécédents de virémie du virus de l'hépatite B sous lamivudine ou porteurs de mutations connues pour conférer une résistance à la

lamivudine, la dose recommandée de BARACLUE est de 1 mg (2 comprimés à 0,5 mg), une fois par jour.

BARACLUE devrait être pris à jeun (au moins 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant le repas suivant).

### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance apparente de l'entécavir administré par voie orale diminue avec la baisse de la clairance de la créatinine. Il est recommandé d'adapter la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, y compris les patients sous hémodialyse ou DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire), comme il est indiqué au Tableau 4.

**Tableau 4 : Posologie de BARACLUE recommandée en présence d'insuffisance rénale**

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose habituelle (0,5 mg)	Patients réfractaires à la lamivudine (1 mg)
≥ 50	0,5 mg, une fois par jour	1 mg, une fois par jour
30 à < 50	0,5 mg, toutes les 48 heures	0,5 mg, une fois par jour <sup>a</sup> <b>OU</b> 1 mg, toutes les 48 heures
10 à < 30	0,5 mg, toutes les 72 heures	1 mg, toutes les 72 heures
< 10, hémodialyse <sup>a</sup> ou DPCA	0,5 mg, tous les 7 jours	1 mg, tous les 7 jours

a Administrer après l'hémodialyse.

### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### Durée du traitement

La durée optimale du traitement par BARACLUE chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ainsi que le lien entre le traitement et les issues à long terme, telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, sont inconnus.

### SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande de prendre des mesures générales de soutien. Aucune augmentation dans le nombre ou la fréquence des effets indésirables ni manifestation inattendue de tels effets n'ont été observées chez des sujets en bonne santé auxquels ont été administrées des doses uniques d'entécavir allant jusqu'à 40 mg ou des doses multiples jusqu'à concurrence de 20 mg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 14 jours. En cas de surdosage, on doit surveiller le patient

pour déceler tout signe de toxicité, et administrer un traitement de soutien standard selon les besoins.

Après une dose unique de 1 mg d'entécavir, une séance d'hémodialyse de 4 heures a permis de retirer environ 13 % du médicament.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'entécavir est un nucléoside analogue de la guanosine, efficacement phosphorylé en sa forme triphosphate active, qui présente une activité sélective contre la polymérase du VHB (une transcriptase inverse, ou *rt*, pour reverse transcriptase) en entrant en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, le triphosphate de désoxyguanosine, et en inhibant ses trois activités fonctionnelles : 1) l'amorçage, 2) la transcription inverse du brin négatif à partir de l'ARN messenger pré-génomique et 3) la synthèse du brin positif de l'ADN du VHB. Le triphosphate d'entécavir a une constante d'inhibition ( $K_i$ ) de 0,0012  $\mu\text{M}$  pour l'ADN polymérase du VHB et il est un faible inhibiteur des ADN polymérases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$  cellulaires ainsi que de l'ADN polymérase  $\gamma$  mitochondriale, les valeurs des  $K_i$  pour ces enzymes allant de 18 à  $> 160 \mu\text{M}$ .

### **Activité antivirale**

L'entécavir a inhibé la synthèse de l'ADN du VHB (réduction de 50 %, CE50) à une concentration de 0,004  $\mu\text{M}$  dans les cellules HepG2 humaines transfectées par le VHB de type sauvage. La CE50 médiane de l'entécavir en présence de souches de VHB résistantes à la lamivudine (rtL180M, rtM204V) a été de 0,026  $\mu\text{M}$  (intervalle : 0,010-0,059  $\mu\text{M}$ ).

Une analyse approfondie de l'effet inhibiteur de l'entécavir sur divers isolats de laboratoire et isolats cliniques du VIH-1, portant sur une variété de cellules et menée dans diverses conditions, a donné des valeurs de CE50 allant de 0,26 à plus de 10  $\mu\text{M}$ . Les plus faibles CE50 ont été observées lorsqu'on utilisait de plus faibles taux de virus. Dans les cultures cellulaires, l'entécavir a entraîné une substitution M184I dans la transcriptase inverse du VIH à des concentrations micromolaires, confirmant la présence d'une pression inhibitrice à des concentrations élevées d'entécavir. Les variants du VIH porteurs de la substitution M184I ont montré une perte de sensibilité à l'entécavir.

L'administration concomitante d'inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI) et de BARACLUDE est peu susceptible de réduire l'efficacité antivirale de BARACLUDE contre le VHB ou celle de l'un de ces agents contre le VIH. Dans des essais *in vitro* portant sur des associations et mesurant l'activité contre le VHB, l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine n'ont pas exercé d'effet antagoniste sur l'activité anti-VHB de l'entécavir, et ce à une vaste gamme de concentrations. Dans les essais d'antiviraux contre le VIH, l'entécavir n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité anti-VIH *in vitro* de ces six INTI ou de l'emtricitabine, et ce à des concentrations supérieures à 100 fois la  $C_{\text{max}}$  d'entécavir à une dose de 1 mg.

## Pharmacorésistance

### Études cliniques

Dans le cadre d'études menées chez des patients n'ayant jamais été traités par des nucléosides (AI463022, AI463027, et étude de prolongation AI463901) et d'études menées chez des patients atteints du VHB, réfractaires à la lamivudine (AI463026, AI463014, AI463015, et étude de prolongation AI463901), la résistance a fait l'objet d'une surveillance chez les patients ayant reçu comme traitement initial une dose d'entécavir de 0,5 mg (patients n'ayant jamais pris de nucléosides) ou de 1,0 mg (patients réfractaires à la lamivudine) et chez qui une mesure de l'ADN du VHB déterminée par PCR a été prise en cours de traitement à la 24<sup>e</sup> semaine ou après. On observe des rebonds virologiques associés à une résistance à l'entécavir dans des virus présentant des substitutions conférant la résistance primaire à la lamivudine (M204I/V ± L180M) et des substitutions additionnelles en T184, S202 ou M250 dans la polymérase virale.

Patients n'ayant jamais reçu de nucléosides :

Au cours de la 5<sup>e</sup> année, des évaluations génotypiques ont révélé des substitutions de résistance à l'entécavir en T184, S202 ou M250 a été observée chez 3 patients (< 1 %), dont 2 ont manifesté un rebond virologique (voir le tableau 5). Les résultats sont fondés sur l'utilisation d'une dose de 1 mg d'entécavir chez 147 patients au cours de la 3<sup>e</sup> année et chez tous les patients au cours de la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> année, ainsi que sur le traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'une monothérapie à long terme par l'entécavir) d'une durée médiane de 20 semaines chez 130 patients pendant la 3<sup>e</sup> année et d'une semaine chez un patient pendant la 4<sup>e</sup> année dans le cadre de l'étude de prolongation.

**Tableau 5 : Résistance génotypique à l'entécavir et rebond virologique avec résistance au cours de la 5<sup>e</sup> année dans les études menées chez des patients n'ayant jamais été traités par des nucléosides**

	1 <sup>re</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année <sup>a</sup>	4 <sup>e</sup> année <sup>a</sup>	5 <sup>e</sup> année <sup>a</sup>
Sujets ayant fait l'objet d'un traitement et d'une surveillance portant sur la résistance <sup>b</sup>	663	278	149	121	108
Emergence d'une résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup>	1	1	1	0	0
Résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup> avec rebond virologique <sup>e</sup>	1	0	1	0	0
Probabilité cumulative d'émergence d'une résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup>	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
Probabilité cumulative de résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup> avec rebond virologique <sup>e</sup>	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

<sup>a</sup>Les résultats sont fondés sur l'utilisation d'une dose de 1 mg d'entécavir chez 147 patients au cours de la 3<sup>e</sup> année et chez l'ensemble des patients au cours de la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> année, ainsi que sur le traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'une monothérapie à long terme par l'entécavir) d'une durée médiane de 20 semaines chez 130 patients pendant la 3<sup>e</sup> année et d'une semaine chez un patient pendant la 4<sup>e</sup> année de l'étude de prolongation.

<sup>b</sup> Comprend des sujets chez qui au moins une mesure de l'ADN du VHB a été prise par PCR en cours de traitement entre la 24<sup>e</sup> semaine et la 58<sup>e</sup> semaine (année 1), entre la 58<sup>e</sup> et la 102<sup>e</sup> semaine (année 2), entre la 102<sup>e</sup> et la 156<sup>e</sup> semaine (année 3), entre la 156<sup>e</sup> et la 204<sup>e</sup> semaine (année 4) ou entre la 204<sup>e</sup> et la 252<sup>e</sup> semaine (année 5).

<sup>c</sup> ETVr = substitutions de résistance à l'entécavir en T184, S202 ou M250.

<sup>d</sup> Les sujets présentaient également des substitutions de résistance à la lamivudine (rtM204V et rtL180M).

<sup>e</sup> Augmentation  $\geq 1 \log_{10}$  par rapport au nadir dans l'ADN du VHB évalué par PCR, confirmée par des mesures successives ou à la fin de la période visée.

On a décelé l'émergence de substitutions d'acides aminés en M204I/V ± L180M, L80I, ou V173L, conférant une sensibilité phénotypique réduite à l'entécavir en l'absence de modifications en S202, T184, ou M250, dans le VHB de trois patients (3/663 patients = < 1 %) qui ont manifesté un rebond virologique à la fin de la 5e année.

#### Patients réfractaires à la lamivudine

Au cours de la 5e année, des évaluations génotypiques ont révélé des substitutions de résistance à l'entécavir (ETVr) en T184, S202 ou M250 chez 47 patients, dont 39 ont manifesté un rebond virologique (voir le tableau 6). Les résultats sont fondés sur l'utilisation d'un traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'une monothérapie à long terme par l'entécavir) d'une durée médiane de 13 semaines chez 48 patients pendant la 3e année, d'une durée médiane de 38 semaines chez 10 patients pendant la 4e année et de 16 semaines chez 1 patient pendant la 5e année dans le cadre de l'étude de prolongation.

**Tableau 6 : Résistance génotypique à l'entécavir et rebond virologique avec résistance au cours de la 5e année dans les études menées chez des patients réfractaires à la lamiduvine.**

	1 <sup>re</sup> année	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année <sup>a</sup>	4 <sup>e</sup> année <sup>a</sup>	5 <sup>e</sup> année <sup>a</sup>
Sujets ayant fait l'objet d'un traitement et d'une surveillance portant sur la résistance <sup>b</sup>	187	146	80	52	33
Emergence d'une résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup>	11	12	16	6	2
Résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup> avec rebond virologique <sup>e</sup>	2 <sup>f</sup>	14 <sup>f</sup>	13 <sup>f</sup>	9 <sup>f</sup>	1 <sup>f</sup>
Probabilité cumulative d'émergence d'une résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup>	6%	15%	36%	47%	51%
Probabilité cumulative de résistance génotypique à l'entécavir <sup>c,d</sup> avec rebond virologique <sup>e</sup>	1% <sup>f</sup>	11% <sup>f</sup>	27% <sup>f</sup>	41% <sup>f</sup>	44% <sup>f</sup>

<sup>a</sup>Les résultats sont fondés sur l'utilisation d'un traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'un traitement à long terme par l'entécavir) d'une durée médiane de 13 semaines chez 48 patients pendant la 3<sup>e</sup> année, d'une durée médiane de 38 semaines chez 10 patients pendant la 4<sup>e</sup> année et pour une durée de 16 semaines chez 1 patient pendant la 5<sup>e</sup> année dans le cadre de l'étude de prolongation.

<sup>b</sup>Comprend des sujets chez qui au moins une mesure de l'ADN du VHB a été prise par PCR en cours de traitement entre la 24<sup>e</sup> semaine et la 58<sup>e</sup> semaine (année 1), entre la 58<sup>e</sup> et la 102<sup>e</sup> semaine (année 2), entre la 102<sup>e</sup> et la 156<sup>e</sup> semaine (année 3), entre la 156<sup>e</sup> et la 204<sup>e</sup> semaine (année 4) ou entre la 204<sup>e</sup> et la 252<sup>e</sup> semaine (année 5).

<sup>c</sup>ETVr = substitutions associées à une résistance à l'entécavir en T184, S202 ou M250.

<sup>d</sup>Les sujets présentaient également des substitutions de résistance à la lamivudine (en rtM204V/I ± et en rtL180M).

<sup>e</sup>Augmentation  $\geq 1 \log_{10}$  par rapport au nadir dans l'ADN du VHB évalué par PCR, confirmée par des mesures successives ou à la fin de la période visée.

<sup>f</sup>Apparition de la résistance à l'entécavir au cours de n'importe quelle année, manifestation d'un rebond virologique au cours d'une année précise.

La présence de substitutions de résistance à l'entécavir décelées initialement dans les isolats de 10 des 187 patients réfractaires à la lamivudine (5 %) indique qu'un traitement antérieur par la lamiduvine peut entraîner l'émergence de substitutions de résistance et que celles-ci peuvent exister à un faible taux avant le traitement par l'entécavir. Au cours de la 5e année, un rebond virologique a été observé chez 3 des 10 patients. Les isolats des patients ayant manifesté un rebond virologique avec émergence de substitutions en S202, T184 et/ou M250 (n = 39), présentaient un changement médian de la sensibilité à l'entécavir 285 fois supérieur à celui du



VHB de type sauvage. Un rebond virologique avec émergence en M204I/V ± L180M, L80V ou V173L/M seulement s'est manifesté chez trois autres sujets.

### Analyse intégrée d'études cliniques de phases II et III

Dans le cadre d'une analyse intégrée des données sur la résistance à l'entécavir issues de 17 études cliniques de phases II et III, 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.

### Résistance croisée

Une résistance croisée a été observée entre les analogues nucléosidiques anti-VHB. Dans des essais cellulaires, les souches de VHB contenant les mutations M204V/I ± L180M conférant une résistance à la lamivudine étaient 8 fois moins sensibles à l'entécavir que le virus de type sauvage. Des baisses additionnelles (> 70 fois) du phénotype de sensibilité à l'entécavir exigeaient la présence de substitutions d'acides aminés conférant la résistance primaire à la lamivudine (M204V/I ± L180M) et de substitutions additionnelles en rtT184, rtS202 ou rtM250, ou d'une combinaison de ces substitutions, accompagnée ou non d'une substitution en rtI169 dans la polymérase du VHB.

Des génomes recombinants du VHB encodant les substitutions rtN236T ou rtA181V associées à la résistance à l'adéfovir sont sensibles à l'entécavir. Des isolats de VHB provenant de patients réfractaires à la lamivudine, chez qui le traitement par BARACLUDE avait échoué, ont été sensibles à l'adéfovir in vitro, mais toujours résistants à la lamivudine.

On a observé une sensibilité phénotypique à l'entécavir de 16 à 122 fois moins élevée chez les souches résistantes à la lamivudine porteuses des substitutions rtL180M plus rtM204V en association avec la substitution d'acide aminé rtA181C.

### Pharmacocinétique

On a analysé la pharmacocinétique d'une dose unique ou de doses multiples d'entécavir chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHB (y compris des receveurs d'une greffe hépatique). Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'entécavir sont résumés au Tableau 7.

**Tableau 7 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir chez des sujets en bonne santé**

	C <sub>max</sub> ng/mL	T <sub>1/2</sub> (h)	ASC(TAU) <sup>1</sup> (ng•h/mL)	Clairance (CLT/F) (mL/min)	CLR (mL/min)
Moyenne à l'état d'équilibre (0,5 mg)	4,2	130	14,8	572	360
Moyenne à l'état d'équilibre (1 mg)	8,2	149	26,4	636	471

<sup>1</sup> Moyenne géométrique

## Absorption

Après administration par voie orale à des sujets en bonne santé, l'entécavir est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant atteinte après 0,5 à 1,5 heure. Après l'administration quotidienne de doses multiples allant de 0,1 à 1,0 mg, la C<sub>max</sub> et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) à l'état d'équilibre augmentent proportionnellement à la dose. L'équilibre est atteint après 6 à 10 jours d'administration une fois par jour, accompagné d'une accumulation se traduisant par une concentration environ deux fois plus élevée. À la dose de 0,5 mg par voie orale, la C<sub>max</sub> à l'équilibre était de 4,2 ng/mL et la concentration plasmatique minimale (C<sub>min</sub>), de 0,3 ng/mL. À la dose de 1 mg par voie orale, la C<sub>max</sub> était de 8,2 ng/mL et la C<sub>min</sub>, de 0,5 ng/mL.

Effets des aliments sur l'absorption après administration par voie orale : L'administration de 0,5 mg de BARACLUDGE par voie orale en même temps qu'un repas riche en lipides standard (945 kcal, 54,6 g de lipides) ou qu'un repas léger (379 kcal, 8,2 g de lipides) a entraîné un retard dans l'absorption (1,0-1,5 heure avec repas vs 0,75 heure à jeun), une baisse de la C<sub>max</sub> de 44 %-46 % et une diminution de l'ASC de 18 %-20 %. Par conséquent, BARACLUDGE devrait être pris à jeun (au moins 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant le repas suivant).

## Distribution

À partir des paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir après administration par voie orale, il a été estimé que son volume de distribution apparent était supérieur au volume total d'eau corporelle, ce qui laisse entendre que le médicament est largement distribué dans les tissus. Environ 13 % du médicament se fixe aux protéines sériques humaines in vitro.

## Métabolisme

Le métabolisme de l'entécavir a été étudié in vitro et in vivo. L'entécavir n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du système enzymatique du cytochrome P450 (CYP450). À des concentrations atteignant environ 10 000 fois celles que l'on observe chez l'humain, l'entécavir n'inhibe aucune des principales enzymes du CYP450 chez l'humain, soit 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 et 2E1. À des concentrations atteignant environ 340 fois celles que l'on observe chez l'humain, l'entécavir ne provoque pas l'induction des enzymes du CYP450 humaines 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, et 2B6. Après l'administration de 14C-entécavir chez des sujets humains et des rats, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été détecté. On a décelé par ailleurs des quantités minimales de métabolites de la phase II, glucuronoconjugués et sulfoconjugués.

## Excrétion

Après avoir atteint sa valeur maximale, la concentration plasmatique de l'entécavir décroît de manière bi-exponentielle et la demi-vie d'élimination finale est d'environ 128 à 149 heures.

L'indice d'accumulation du médicament observé est d'environ 2 en cas d'une administration unique quotidienne, ce qui indique que la demi-vie effective d'accumulation est d'environ 24 heures.

L'entécavir est en grande partie éliminé par les reins, la récupération urinaire du médicament sous forme inchangée à l'état d'équilibre allant de 62 % à 73 % de la dose administrée. La clairance rénale est indépendante de la dose et va de 360 à 471 mL/min, ce qui semble indiquer

que l'entécavir est éliminé par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### ***Populations particulières et états pathologiques***

#### **Patients co-infectés par le VIH et le VHB**

L'étude AI463038, un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo comparant BARACLUE à un placebo, a été menée auprès de 68 patients infectés à la fois par le VIH et le VHB et ayant manifesté une récurrence de virémie pendant qu'ils recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) contenant de la lamivudine. Tout en continuant de suivre le traitement HAART contenant de la lamivudine (à 300 mg/jour), les patients ont d'abord reçu soit BARACLUE à raison de 1 mg une fois par jour (51 patients), soit un placebo (17 patients) pendant 24 semaines, après quoi ils ont tous reçu BARACLUE sans insu pendant 24 semaines de plus. Au départ, les patients avaient une concentration d'ADN du VHB sérique déterminée par PCR de 9,13 log<sub>10</sub> copies/mL. Initialement, 99 % des patients étaient positifs pour l'AgHBe, avec une concentration initiale moyenne d'ALAT de 71,5 U/L. La concentration médiane de l'ARN du VIH est demeurée stable à environ 2 log<sub>10</sub> copies/mL pendant les 24 semaines du traitement à double insu. Les valeurs des paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques après 24 semaines sont présentées au Tableau 8. Il n'existe aucune donnée sur les patients infectés à la fois par le VIH et le VHB n'ayant pas reçu de traitement antérieur par la lamivudine. BARACLUE n'a pas été évalué chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas en même temps de traitement contre l'infection par le VIH. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières : Patients co-infectés par le VIH et le VHB.)

**Tableau 8 : Valeurs des paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques après 24 semaines dans l'étude AI463038**

	<b>BARACLUE 1 mg<sup>a</sup> n = 51</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n = 17</b>
ADN du VHB <sup>b</sup>		
Proportion avec un taux d'ADN indétectable (< 300 copies/mL)	6 %	0 %
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (log <sub>10</sub> copies/mL)	(-3,65*)	(+0,11)
Normalisation de l'ALAT (≤ 1 x LSN)	(34 % <sup>c</sup> )	(8 % <sup>c</sup> )

<sup>a</sup> Tous les patients ont également reçu un traitement HAART contenant de la lamivudine

<sup>b</sup> PCR sur automate Cobas Amplicor de Roche (seuil inférieur de quantification = 300 copies/mL)

<sup>c</sup> Pourcentage de patients présentant initialement des taux anormaux d'ALAT (> 1 x LSN) dont les taux ont été normalisés (n = 35 pour ceux sous BARACLUE et n = 12 pour ceux sous placebo).

\* p < 0,0001

À la fin de la phase ouverte de l'étude (48e semaine), 8 % des patients qui avaient été assignés initialement au traitement par BARACLUE présentaient un ADN du VHB < 300 copies/mL, déterminé par PCR, le changement moyen de l'ADN du VHB initial évalué par PCR étant de -4,20 log<sub>10</sub> copies/mL. De plus, chez 37 % des patients qui présentaient au départ des taux anormaux d'ALAT, ces taux ont été normalisés (≤ 1 x LSN).

## **Enfants**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les enfants.

## **Personnes âgées**

L'effet de l'âge sur les paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir a été évalué après l'administration d'une dose unique de 1 mg par voie orale chez des volontaires en bonne santé jeunes (20 – 40 ans) et âgés (65 – 83 ans). L'ASC de l'entécavir a été de 29,3 % plus élevée chez les sujets âgés. La différence entre les sujets jeunes et les sujets âgés sur le plan de l'exposition est fort probablement attribuable à des différences dans la fonction rénale. L'adaptation posologique de BARACLUE doit se fonder sur la fonction rénale du patient, plutôt que sur son âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale).

## **Sexe / race**

Il n'y a pas de différence significative liée au sexe ou à la race dans les paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir.

## **Insuffisance hépatique**

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'entécavir après une seule dose de 1 mg a été étudiée chez des patients (qui n'avaient pas d'infection chronique par le VHB) présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. Les paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir ont été semblables chez les patients présentant une insuffisance hépatique et chez les sujets témoins en bonne santé.

## **Receveurs d'une greffe hépatique**

L'innocuité et l'efficacité de BARACLUE chez les receveurs d'une greffe hépatique ne sont pas connues. Toutefois, dans un projet pilote de faible envergure sur l'utilisation de l'entécavir chez des receveurs d'une greffe hépatique infectés par le VHB et traités par une dose stable de cyclosporine A (n = 5) ou de tacrolimus (n = 4), l'exposition à l'entécavir s'est révélée environ deux fois plus importante que celle de sujets en bonne santé ayant une fonction rénale normale. L'atteinte de la fonction rénale a contribué à l'augmentation de l'exposition à l'entécavir chez ces patients. Le risque d'interaction pharmacocinétique entre l'entécavir et la cyclosporine A ou le tacrolimus n'a pas été méthodiquement évalué. La fonction rénale doit faire l'objet d'une étroite surveillance avant et pendant le traitement par BARACLUE chez les receveurs d'une greffe hépatique qui ont pris ou qui prennent un immunosuppresseur pouvant affecter la fonction rénale, tel que la cyclosporine ou le tacrolimus (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale).

## **Insuffisance rénale**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'entécavir après l'administration d'une dose unique de 1 mg ont été étudiés chez des patients (qui n'avaient pas d'infection chronique par le VHB) présentant des degrés divers d'insuffisance rénale, dont des insuffisants rénaux traités par

hémodialyse ou par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Les résultats sont présentés au Tableau 9.

**Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques observés chez des sujets présentant divers degrés de fonctionnement rénal**

	Clairance de la créatinine au départ (mL/min.)				Insuffisance grave traitée par hémodialyse <sup>a</sup> (n = 6)	Insuffisance grave traitée par DPCA (n = 4)
	Normale > 80 (n = 6)	Insuffisance légère > 50 et ≤ 80 (n = 6)	Insuffisance modérée 30-50 (n = 6)	Insuffisance grave < 30 (n = 6)		
C <sub>max</sub> (ng/mL) (CV en %)	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 <sub>(0-T)</sub> (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) (É-T)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	ND	ND
CLT/F (mL/min) (É-T)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

<sup>a</sup> Administré immédiatement après la dialyse  
CLR = clairance rénale; CLT/F = clairance orale apparente; É-T = écart-type

On recommande d'adapter la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, y compris pour les patients sous hémodialyse ou DPCA. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale.)

Après une dose unique de 1 mg de BARACLUE, on a pu retirer par hémodialyse environ 13 % de la dose du médicament en 4 heures et par DPCA, environ 0,3 % en 7 jours. BARACLUE devrait être administré après l'hémodialyse.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés BARACLUE doivent être conservés dans un contenant hermétiquement fermé, à une température de 25 °C; des fluctuations entre 15 et 30 °C sont acceptables. Garder le flacon dans son emballage de carton, à l'abri de la lumière.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés BARACLUE (entécavir) contiennent de l'entécavir comme principe actif.

Les comprimés pelliculés BARACLUE contiennent les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé contient du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol 400 et du polysorbate 80.

Les comprimés BARACLUE sont commercialisés dans la teneur et la forme posologique suivante et sont présentés dans des flacons de plastique munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants :

<b>Concentration et forme pharmaceutique</b>	<b>Description</b>	<b>Quantité</b>
Comprimé pelliculé de 0,5 mg	Comprimé triangulaire, blanc à blanc cassé, portant la mention « BMS » gravée sur un côté et « 1611 » sur l'autre côté.	30 comprimés

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

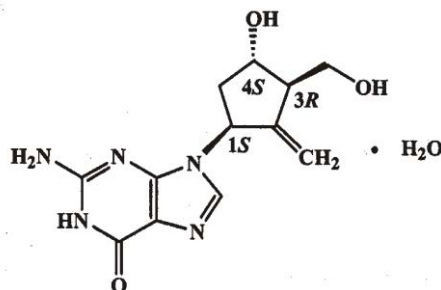
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance active

Nom propre : entécavir  
Nom chimique : 2-amino-1,9-dihydro-9-[(1*S*,3*R*,4*S*)-4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)-2-méthylènegcyclopentyl]-6*H*-purin-6-one, monohydraté

Formule moléculaire et poids moléculaire :  $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$  295,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc cassé. Le produit est légèrement soluble dans l'eau (2,4 mg/mL); le pH de la solution saturée d'eau est de 7,9 à  $25^\circ \pm 0,5$  °C.

### ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de BARACLUDE ont été évaluées dans trois essais clés, contrôlés par des traitements actifs, menés sur cinq continents. Ces études comportaient 1633 patients de 16 ans ou plus, atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (séropositifs pour le AgHBs depuis au moins 6 mois) et présentant des signes de réplication virale (ADN du VHB détectable dans le sérum par hybridation avec de l'ADN ramifié [branched DNA hybridization] ou par PCR). Les sujets présentaient des taux d'ALAT élevés persistants, égaux ou supérieurs à 1,3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et une inflammation chronique dépistée par biopsie du foie, compatible avec un diagnostic d'hépatite virale chronique. L'innocuité et l'efficacité de BARACLUDE ont également été évaluées dans une étude auprès de 68 patients infectés à la fois par le VHB et le VIH.

Patients n'ayant jamais été traités par des analogues nucléosidiques et présentant une hépatopathie compensée, résultats après 48 semaines

### Positifs pour l'AgHBe

**L'étude AI463022** est un essai multinational, à répartition aléatoire et à double insu, comparant BARACLUE administré à raison de 0,5 mg, une fois par jour, à la lamivudine à 100 mg, une fois par jour, pendant au moins 52 semaines, à 709 patients (sur 715 patients randomisés) n'ayant jamais pris d'analogues nucléosidiques, atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B et présentant un taux détectable d'AgHBe. L'âge moyen des patients était de 35 ans, 75 % d'entre eux étaient des hommes, 57 % étaient des Asiatiques, 40 % étaient de race blanche et, enfin, 13 % avaient reçu de l'interféron- $\alpha$  antérieurement. Au départ, les patients avaient un score nécro-inflammatoire de Knodell moyen de 7,8, une concentration sérique moyenne d'ADN du VHB de 9,66 log<sub>10</sub> copies/mL selon le dosage par PCR sur automate COBAS Amplicor® de Roche et un taux d'ALAT sérique moyen de 143 U/L. Des biopsies du foie appariées adéquates ont été obtenues chez 89 % des patients.

### Négatifs pour l'AgHBe (positifs pour les anti-HBe/positifs pour l'ADN du VHB)

**L'étude AI463027** est un essai multinational, à répartition aléatoire et à double insu, comparant BARACLUE administré à raison de 0,5 mg, une fois par jour, à 100 mg de lamivudine, administrée une fois par jour, pendant au moins 52 semaines, à 638 patients (sur 648 patients randomisés) n'ayant jamais pris d'analogues nucléosidiques, atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B et négatifs pour l'AgHBe (positifs pour les anticorps anti-HBe). L'âge moyen des patients était de 44 ans, 76 % d'entre eux étaient des hommes, 39 % étaient des Asiatiques, 58 % étaient de race blanche et, enfin, 13 % avaient reçu de l'interféron- $\alpha$  antérieurement. Au départ, les patients avaient un score nécro-inflammatoire de Knodell moyen de 7,8, une concentration sérique moyenne d'ADN du VHB de 7,58 log<sub>10</sub> copies/mL selon le dosage par PCR sur automate COBAS Amplicor® de Roche et un taux d'ALAT sérique moyen de 142 U/L. Des biopsies du foie appariées adéquates ont été obtenues chez 88 % des patients.

Dans les études AI463022 et AI463027, BARACLUE s'est révélé supérieur à la lamivudine pour le paramètre d'efficacité principal, soit une amélioration sur le plan histologique, définie par une réduction d'au moins 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell après 48 semaines, et pour les paramètres d'efficacité secondaires, soit la baisse de la charge virale et la normalisation du taux d'ALAT. Les scores d'amélioration sur le plan histologique et la modification du score de fibrose d'Ishak sont présentés au Tableau 10. Les valeurs des paramètres biochimiques, virologiques et sérologiques sont présentées au Tableau 11.



**Tableau 10 : Amélioration histologique et modification du score de fibrose d'Ishak après 48 semaines chez des patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques (études AI463022 et AI463027)**

	Étude AI463022 (positifs pour l'AgHBe)			Étude AI463027 (négatifs pour l'AgHBe)		
	BARACLUDGE 0,5 mg n = 314 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 314 <sup>a</sup>	Différence entre BARACLUDGE et lamivudine (IC à 95 %) <sup>b</sup>	BARACLUDGE 0,5 mg n = 296 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 287 <sup>a</sup>	Différence entre BARACLUDGE et lamivudine (IC à 95 %) <sup>b</sup>
<b>Amélioration histologique (scores de Knodell)</b>						
Amélioration <sup>c</sup>	72 %	62 %	9,9 % (2,6 %, 17,2 %) <i>P &lt; 0,01</i>	70 %	61 %	9,6 % (2,0 %, 17,3 %) <i>p &lt; 0,05</i>
Pas d'amélioration	21 %	24 %		19 %	26 %	
<b>Score de fibrose d'Ishak<sup>d</sup></b>						
Amélioration <sup>d</sup>	39 %	35 %	3,2 % (-4,4 %, 10,7 %) <i>p = NS<sup>e</sup></i>	36 %	38 %	-1,8 % (-9,7 %, 6,0 %) <i>p = NS<sup>e</sup></i>
Aucun changement	46 %	40 %		41 %	34 %	
Aggravation <sup>d</sup>	8 %	10 %		12 %	15 %	
Biopsie manquante à la 48 <sup>e</sup> semaine	7 %	14 %		10 %	13 %	

<sup>a</sup> Patients dont les caractéristiques histologiques étaient évaluables au départ (score nécro-inflammatoire de Knodell  $\geq 2$  au départ).

<sup>b</sup> Dans ces analyses, les biopsies manquantes ou inadéquates à la 48<sup>e</sup> semaine ont été classées dans la catégorie « Pas d'amélioration ».

<sup>c</sup> Baisse  $\geq 2$  points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur initiale, sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

<sup>d</sup> Pour le score de fibrose d'Ishak, une amélioration est une baisse  $\geq 1$  point par rapport au score initial et une aggravation est une hausse  $\geq 1$  point par rapport au score initial.

<sup>e</sup> NS = non significatif.

**Tableau 11 : Paramètres virologiques, biochimiques et sérologiques à la 48e semaine chez des patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques (études AI463022 et AI463027)**

	Étude AI463022 (positifs pour l'AgHBe)			Étude AI463027 (négatifs pour l'AgHBe)		
	BARACLUDGE 0,5 mg N = 354	Lamivudine 100 mg n = 355	Différence entre BARACLUDGE et lamivudine (IC à 95 %)	BARACLUDGE 0,5 mg n = 325	Lamivudine 100 mg n = 313	Différence entre BARACLUDGE et lamivudine (IC à 95 %)
Normalisation de l'ALAT ( $\leq 1 \times$ LSN)	68 %	60 %	8,4 % 1,3 %, 15,4 % $p = 0,0202$	78 %	71 %	6,9 % <sup>a</sup> 0,2, 13,7 $p = 0,0451$
ADN du VHB Changement moyen par rapport à la valeur initiale, évalué par PCR <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)	-6,86	-5,39	-1,5 (-1,8 -1,3) $p < 0,0001$	-5,04	-4,53	-0,4 (-0,6 -0,3) $p < 0,0001$
Proportion de patients avec ADN indélectable ( $< 300$ copies/mL), évaluée par PCR <sup>a, b</sup>	67 %	36 %	30,3 % (23,3 %-37,3 %) $p < 0,0001$	90 %	72 %	18,3 % (12,3 %, 24,2 %) $p < 0,0001$
$< 0,7$ MEq/mL par le test <i>bDNA</i> <sup>c</sup>	91 %	65 %	25,6 % (19,8 %, 31,4 %) $p < 0,0001$	95 %	89 %	5,9 % (1,8 %, 10,1 %) $p < 0,01$
Perte de l'AgHBe	22 %	20 %		ND	ND	
Séroconversion de l'AgHBe	21 %	18 %		ND	ND	

<sup>a</sup> PCR sur automate Cobas AmpliCor de Roche.

<sup>b</sup> Après 24 semaines, le pourcentage de patients ayant  $< 300$  copies/mL d'ADN du VHB selon le dosage par PCR était de 42 % pour les patients sous BARACLUDGE et de 25 % pour ceux sous lamivudine ( $p < 0,0001$ ) dans l'étude AI463022 et de 74 % pour les patients sous BARACLUDGE et de 62 % pour les patients sous lamivudine ( $p = 0,0013$ ) dans l'étude AI463027.

<sup>c</sup> Test Quantiplex d'hybridation de l'ADN ramifié.

L'amélioration histologique a été indépendante des taux initiaux d'ADN du VHB ou d'ALAT.

### Patients réfractaires à la lamivudine, résultats après 48 semaines

L'étude AI463026 est un essai multinational, à répartition aléatoire et à double insu sur BARACLUDGE, effectué auprès de 286 patients (sur 293 patients randomisés) positifs pour l'AgHBe et atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B réfractaire à la lamivudine. Les patients recevant de la lamivudine à l'admission sont passés à 1 mg de BARACLUDGE, une fois par jour (sans période de sevrage ni chevauchement), ou ont continué de prendre de la lamivudine à 100 mg pendant au moins 52 semaines. L'âge moyen des patients était de 39 ans, 76 % d'entre eux étaient des hommes, 37 % étaient des Asiatiques, 62 % étaient de race blanche et, enfin, 52 % avaient reçu de l'interféron- $\alpha$  antérieurement. La durée moyenne du traitement antérieur par la lamivudine était de 2,7 ans et 85 % des patients étaient porteurs de mutations conférant la résistance à la lamivudine au départ selon un test LiPA (line probe assay) expérimental. Au départ, les patients avaient un score nécro-inflammatoire de Knodell moyen de 6,5, une concentration sérique moyenne d'ADN du VHB de 9,36 log<sub>10</sub> copies/mL selon le

dosage par PCR sur automate COBAS Amplicor® de Roche et un taux d'ALAT sérique moyen de 128 U/L. Des biopsies du foie appariées adéquates ont été obtenues chez 87 % des patients.

BARACLUE s'est révélé supérieur à la lamivudine pour l'un des principaux paramètres d'efficacité, l'amélioration sur le plan histologique (selon le score de Knodell après 48 semaines). Ces résultats et la modification du score de fibrose d'Ishak sont présentés au Tableau 12. Les valeurs de certains paramètres biochimiques, virologiques et sérologiques sont présentées au Tableau 13.

**Tableau 12 : Amélioration histologique, modification du score de fibrose d'Ishak et paramètre d'évaluation composé après 48 semaines, chez des patients réfractaires à la lamivudine (étude AI463026)**

	Étude AI463026 (négatifs pour l'AgHBe)		
	BARACLUE 1 mg n = 124 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 116 <sup>a</sup>	Différence entre BARACLUE et lamivudine (IC à 97,5 %)
<b>Amélioration histologique (scores de Knodell)</b>			
Amélioration <sup>b</sup>	55 %	28 %	27,3 % <sup>c</sup> (13,6 %, 40,9 %) <i>p</i> < 0,0001
Pas d'amélioration	34 %	57 %	
<b>Score de fibrose d'Ishak</b>			
Amélioration <sup>d</sup>	34 %	16 %	17,5 % <sup>c</sup> (6,8 %, 28,2 %) <sup>c</sup> <i>p</i> < 0,01
Aucun changement	44 %	42 %	
Aggravation <sup>d</sup>	11 %	26 %	
Biopsie inadéquate à la 48 <sup>e</sup> semaine	2 %	1 %	
Biopsie manquante à la 48 <sup>e</sup> semaine	10 %	15 %	

<sup>a</sup> Patients dont les caractéristiques histologiques étaient évaluables au départ (score nécro-inflammatoire de Knodell  $\geq 2$  au départ)

<sup>b</sup> Baisse  $\geq 2$  points du score nécro-inflammatoire de Knodell par rapport à la valeur initiale, sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

<sup>c</sup> Dans ces analyses, les biopsies manquantes ou inadéquates à la 48<sup>e</sup> semaine ont été classées dans la catégorie « Pas d'amélioration ».

<sup>d</sup> Pour le score de fibrose d'Ishak, une amélioration est une baisse  $\geq 1$  point par rapport au score initial et une aggravation est une hausse  $\geq 1$  point par rapport au score initial.

<sup>e</sup> Intervalle de confiance à 95 %.

**Tableau 13 : Paramètres virologiques, biochimiques et sérologiques à la 48e semaine chez des patients réfractaires à la lamivudine (étude AI463026)**

	Étude AI463026		
	BARACLUDGE 1 mg n = 141	Lamivudine 100 mg n = 145	Différence entre BARACLUDGE et lamivudine (IC à 95 %)
Normalisation de l'ALAT ( $\leq 1 \times$ LSN)	61 %	15 %	45,8 % (35,9 %, 55,8 %) $p < 0,0001$
ADN du VHB Changement moyen par rapport à la valeur initiale, évalué par PCR <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)	-5,1	-0,48	-4,4 <sup>a</sup> (-4,8, -4,0)
Proportion de patients avec ADN indétectable ( $< 300$ copies/mL), mesurée par PCR <sup>a, b</sup>	19 %	1 %	17,8 % (11,0, 24,5) $p < 0,0001$
$< 0,7$ MEq/mL par le test <i>bdNA</i> <sup>c</sup>	66 %	6 %	60,4 % <sup>a</sup> (51,8 %, 69,1 %) $p < 0,0001$
Perte de l'AgHBe	10 %	3 %	
Séroconversion de l'AgHBe	8 %	3 %	

<sup>a</sup> PCR sur automate Cobas Amplicor de Roche.

<sup>b</sup> Après 24 semaines, 7% des patients sous BARACLUDGE avaient  $< 300$  copies/mL d'ADN du VHB selon le dosage par PCR vs aucun des patient sous lamivudine ( $p = 0,0011$ ) dans l'étude AI463026.

<sup>c</sup> Test Quantiplex d'hybridation de l'ADN ramifié.

L'amélioration histologique était indépendante des taux initiaux d'ADN du VHB ou d'ALAT.

### Résultats au-delà de 48 semaines

La durée optimale du traitement par BARACLUDGE est inconnue. Selon les critères spécifiés par le protocole des essais cliniques de phase 3, les patients cessaient de suivre le traitement par BARACLUDGE ou la lamivudine après 52 semaines selon une définition de la réponse fondée sur la suppression virologique du VHB ( $< 0,7$  MEq/mL par le test Quantiplex d'hybridation de l'ADN ramifié) et la perte de l'AgHBe (chez les patients positifs pour l'AgHBe) ou la baisse du taux d'ALAT ( $< 1,25$  fois la LSN chez les patients négatifs pour l'AgHBe) après 48 semaines. Les patients qui ont présenté une suppression virologique, mais qui n'ont pas obtenu une réponse sérologique (patients positifs pour l'AgHBe) ou atteint un taux d'ALAT  $< 1,25$  fois la LSN (patients négatifs pour l'AgHBe) ont poursuivi le traitement à l'insu pendant 96 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une réponse. Ces lignes directrices de prise en charge des patients propres au protocole ne sont pas des directives à mettre en application en pratique clinique.

*Patients n'ayant jamais reçu de nucléosides, résultats au-delà de 48 semaines* : Les résultats cumulatifs confirmés, obtenus jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine, pour tous les patients traités lors d'études portant sur des patients n'ayant jamais reçu de nucléosides sont présentés au Tableau 14.

**Tableau 14 : Résultats obtenus jusqu'à la 96e semaine, chez les patients n'ayant jamais reçu de nucléosides (études AI463022 et AI463027) (tous les patients traités)**

	Étude AI463022 (positifs pour l'AgHBe)		Étude AI463027 (négatifs pour l'AgHBe)	
	BARACLUDGE 0,5 mg  n = 354	Lamivudine 100 mg  n = 355	BARACLUDGE 0,5 mg  n = 325	Lamivudine 100 mg  n = 313
<b>ADN du VHB<sup>a</sup></b> Proportion de patients avec ADN indétectable (< 300 copies/mL)	80 %*	39 %	94 %*	77 %
<b>Normalisation de l'ALAT (<math>\leq 1 \times</math> LSN)</b>	87 %*	79 %	89 %	84 %
<b>Séroconversion de l'AgHBe<sup>b</sup></b>	31 %	26 %	ND	ND
<b>Perte de l'AgHBe<sup>b</sup></b>	5 %	3 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> PCR sur automate Cobas Amplicor de Roche (seuil inférieur de quantification = 300 copies/mL).

<sup>b</sup> Jusqu'à la dernière observation, en présence ou non de traitement.

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ .

Parmi les patients n'ayant jamais reçu de nucléosides, 243 patients traités par BARACLUDGE et 164 sous lamivudine ont continué le traitement à l'insu au cours de la 2<sup>e</sup> année (la durée médiane du traitement a été de 96 semaines). La proportion de patients dont l'ADN du VHB était < 300 copies/mL, déterminé par PCR, est passée de 64 % à la 48<sup>e</sup> semaine à 81 % à la 96<sup>e</sup> semaine [fin du traitement (report en aval de la dernière observation) chez les patients qui ont abandonné le traitement entre la 48<sup>e</sup> et la 96<sup>e</sup> semaine] dans le cas des patients sous BARACLUDGE et la proportion est restée stable chez les patients traités par la lamivudine (40 % à la 48<sup>e</sup> semaine et 39 % à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement). Chez les patients traités par BARACLUDGE, la normalisation du taux d'ALAT ( $\leq 1 \times$  LSN) a été observée chez 66 % des patients à la 48<sup>e</sup> semaine et 79 % à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement. Le pourcentage de patients traités par la lamivudine dont les taux d'ALAT ont été normalisés a été de 71 % à la 48<sup>e</sup> semaine et de 68 % à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement.

Parmi les patients négatifs pour l'AgHBe n'ayant jamais reçu de nucléosides, 26 ont poursuivi le traitement par BARACLUDGE et 28, celui par la lamivudine, au cours de la 2<sup>e</sup> année (la durée médiane du traitement a été de 96 semaines). La proportion de patients dont l'ADN du VHB était < 300 copies/mL est restée stable dans les deux groupes de traitement (BARACLUDGE : 100 % à la 48<sup>e</sup> semaine et 96 % à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement; lamivudine : 64 % à la 48<sup>e</sup> semaine et à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement). Aucun patient de l'un ou l'autre groupe ne présentait un taux d'ALAT normalisé à la 48<sup>e</sup> semaine, tandis que 27 % des patients sous BARACLUDGE et 21 % de ceux sous lamivudine présentaient un taux d'ALAT normalisé à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement.

*Résultats de la biopsie du foie :* Parmi les 679 patients traités par BARACLUDGE dans les deux études menées auprès de patients n'ayant jamais été traités par des nucléosides, 293 patients admissibles (43 %) se sont inscrits dans une étude de prolongation et ont poursuivi leur

traitement par BARACLUDE. Les patients participant à l'étude de prolongation recevaient BARACLUDE à raison de 1 mg une fois par jour. Soixante-neuf des 293 patients ont choisi de se soumettre à une nouvelle biopsie du foie après un traitement d'une durée totale de plus de 144 semaines (3 ans). Cinquante-sept patients ont subi une biopsie d'évaluation initiale et après un traitement de longue durée, pour une durée médiane de traitement de 280 semaines (environ 6 ans) par BARACLUDE. Quatre-vingt-seize pour cent de ces patients présentaient une amélioration sur le plan histologique telle que définie préalablement (voir Tableau 10, remarque c) et 88 % présentaient une baisse de  $\geq 1$  point du score de fibrose d'Ishak. Parmi les 43 patients dont le score de fibrose d'Ishak initial était de  $\geq 2$ , 58 % ont obtenu une baisse de  $\geq 2$  points. Au moment de la biopsie réalisée après un traitement de longue durée, l'ADN du VHB était  $< 300$  copies/mL chez 57 patients (100 %) et 49 patients (86 %) présentaient un taux sérique d'ALAT  $\leq 1 \times$  LSN.

*Patients réfractaires à la lamivudine – résultats au-delà de 48 semaines :* Les résultats cumulatifs confirmés, obtenus jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine, pour tous les patients traités réfractaires à la lamivudine sont présentés au Tableau 15.

**Tableau 15 : Résultats obtenus jusqu'à la 96e semaine, chez les patients réfractaires à la lamivudine (étude AI463026) (tous les patients traités)**

	<b>BARACLUDE 1 mg  n = 141</b>	<b>LAMIVUDINE 100 mg  n = 145</b>
<b>ADN du VHB<sup>a</sup></b> Proportion de patients avec ADN indétectable (< 300 copies/mL)	30 %*	< 1 %
<b>Normalisation du taux d'ALAT (<math>\leq 1 \times</math> LSN)</b>	85 %*	29 %
<b>Séroconversion de l'AgHBe<sup>b</sup></b>	17 %*	6 %

<sup>a</sup> PCR sur automate Cobas Amplicor de Roche (seuil inférieur de quantification = 300 copies/mL).

<sup>b</sup> Jusqu'à la dernière observation, en présence ou non de traitement.

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ .

Lors de l'étude AI463026, parmi les patients réfractaires à la lamivudine, 77 sous BARACLUDE ont poursuivi le traitement au cours de la 2<sup>e</sup> année (la durée médiane du traitement a été de 96 semaines). La proportion de patients dont l'ADN du VHB était  $< 300$  copies/mL est passée de 21 %, à la 48<sup>e</sup> semaine, à 40 % à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALAT est passée de 65 % à la 48<sup>e</sup> semaine à 81 % à la 96<sup>e</sup> semaine – fin du traitement.

### Suivi après le traitement

Chez 31 % des patients n'ayant jamais reçu de nucléosides, positifs pour l'AgHBe et traités par BARACLUDE, qui ont satisfait aux critères de réponse (suppression virologique selon le test de l'ADN-r et perte de l'AgHBe) et qui ont abandonné le traitement, la réponse s'est maintenue pendant les 24 semaines de suivi après le traitement chez 75 % d'entre eux. Chez 88 % des patients n'ayant jamais reçu de nucléosides, négatifs pour l'AgHBe et traités par BARACLUDE, qui ont satisfait aux critères de réponse (suppression virologique selon le test de l'ADN-r et taux d'ALAT  $< 1,25 \times$  LSN), la réponse s'est maintenue pendant les 24 semaines de suivi après le

traitement chez 46 % d'entre eux. Des 22 patients (16 %) réfractaires à la lamivudine qui ont satisfait aux critères de réponse (suppression virologique selon le test de l'ADN-r et perte de l'AgHBe) alors qu'ils prenaient BARACLUDGE, la réponse s'est maintenue pendant les 24 semaines de suivi après le traitement chez 11 d'entre eux (soit 50 % des patients).

### Données de l'étude d'observation à long terme

L'étude AI463080 était une étude observationnelle de phase IV, internationale, ouverte et à répartition aléatoire visant à évaluer les risques et les bienfaits à long terme de BARACLUDGE (0,5 mg/jour ou 1 mg/jour) chez des sujets atteints d'une infection chronique par le VHB, comparativement à d'autres analogues nucléosidiques/nucléotidiques du virus de l'hépatite B considérés comme des traitements de référence.

Au total, 12 378 patients ont été traités avec Baraclude (n = 6 216) ou d'autres analogues nucléosidiques/nucléotidiques du VHB (autres que l'entécavir [non-ETV]) (n = 6 162). Les patients ont été évalués au départ, puis tous les six mois pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 ans. Les principaux paramètres d'évaluation cliniques au cours de l'étude étaient les tumeurs malignes de tout type, la progression de la maladie attribuable au VHB et liée au foie, les tumeurs malignes autres que le carcinome hépatocellulaire (CHC), le CHC et les décès. Les données de l'étude ont montré que Baraclude n'était pas significativement associé à une augmentation du risque de tumeur maligne, comparativement à d'autres analogues nucléosidiques/nucléotidiques du VHB considérés comme des traitements de référence, d'après le paramètre d'évaluation composé « tumeurs malignes de tout type » ou le paramètre individuel « tumeur maligne autre que CHC ». Dans les groupes Baraclude et non-ETV, la tumeur maligne le plus fréquemment signalée était le CHC, suivi des tumeurs gastro-intestinales. Dans l'ensemble, les données montrent aussi que l'utilisation prolongée de Baraclude n'est pas associée à une fréquence moindre de progression de la maladie attribuable au VHB ou à une réduction du taux de décès, comparativement à d'autres analogues nucléosidiques/nucléotidiques du VHB. Les principaux paramètres d'évaluation cliniques sont présentés au tableau 16 :

**Tableau 16 : Analyses principales du délai de survenue des événements validés – Sujets répartis au hasard et traités**

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Nombre de sujets ayant présenté un événement		Rapport des risques instantanés [ETV:non-ETV] (IC) <sup>b</sup>	Valeur de p <sup>c</sup>
	ETV N = 6 216	Non-ETV N = 6 162		
<b>Principaux paramètres d'évaluation</b>				
Tumeurs malignes de tout type	331	337	0,93 (0,800-1,084)	0,3553
Progression de la maladie attribuable au VHB et liée au foie	350	375	0,89 (0,769-1,030)	0,1182
Décès	238	264	0,85 (0,713; 1,012)	0,0676
<b>Paramètres d'évaluation secondaires</b>				
Tumeur maligne autre que CHC	95	81	1,10 (0,817-1,478)	

**Tableau 16 : Analyses principales du délai de survenue des événements validés – Sujets répartis au hasard et traités**

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Nombre de sujets ayant présenté un événement		Rapport des risques instantanés [ETV:non-ETV] (IC) <sup>b</sup>	Valeur de <i>p</i> <sup>c</sup>
	ETV N = 6 216	Non-ETV N = 6 162		
CHC	240 <sup>d</sup>	263	0,87 (0,727-1,032)	

<sup>a</sup> Le paramètre « tumeurs malignes de tout type » regroupe le CHC et les tumeurs malignes autres que le CHC. Le paramètre « progression de la maladie attribuable au VHB et liée au foie » regroupe le décès d'origine hépatique, le CHC et la progression de la maladie attribuable au VHB autre que le CHC.

<sup>b</sup> IC à 95,03 % pour les tumeurs malignes de tout type, le décès et la progression de la maladie attribuable au VHB et liée au foie; IC à 95 % pour les tumeurs malignes autres que le CHC, le CHC, le décès d'origine hépatique et la progression de la maladie attribuable au VHB autre que le CHC.

<sup>c</sup> Les valeurs de *p* sont fournies pour les événements cliniques qui sont désignés comme des paramètres d'évaluation principaux selon le protocole.

<sup>d</sup> Un sujet présentait un CHC avant le traitement et a été exclu de l'analyse.

IC = intervalle de confiance; N = nombre total de sujets.

Les limites de l'étude comprenaient les changements de population au cours de la période de suivi à long terme et les changements de traitement plus fréquents après la répartition aléatoire dans le groupe non-ETV. En outre, l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour démontrer une différence dans le taux de tumeurs malignes autres que le CHC en raison du taux de base plus faible que prévu.

### ***Populations particulières***

#### **Patients co-infectés par le VIH et le VHB**

L'étude AI463038, un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, comparant BARACLUDE à un placebo, a été menée auprès de 68 patients infectés à la fois par le VIH et le VHB, ayant manifesté une récurrence de virémie pendant qu'ils recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) contenant de la lamivudine. Tout en continuant de suivre le traitement HAART contenant de la lamivudine (à 300 mg/jour), les patients ont d'abord reçu soit BARACLUDE à raison de 1 mg, une fois par jour (51 patients), soit un placebo (17 patients) pendant 24 semaines, après quoi ils ont tous reçu BARACLUDE sans insu pendant 24 semaines additionnelles. Au départ, les patients avaient une concentration d'ADN du VHB sérique déterminée par PCR de 9,13 log<sub>10</sub> copies/mL. Initialement, 99 % des patients étaient positifs pour l'AgHBe et présentaient une concentration initiale moyenne d'ALAT de 71,5 U/L. La concentration médiane de l'ARN du VIH est demeurée stable à environ 2 log<sub>10</sub> copies/mL pendant les 24 semaines du traitement à double insu. Les valeurs des paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques après 24 semaines sont présentées au Tableau 16. Il n'existe aucune donnée sur les patients infectés à la fois par le VIH et le VHB n'ayant pas reçu de traitement



antérieur par la lamivudine. BARACLUE n'a pas été évalué chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas en même temps de traitement contre l'infection par le VIH. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières : Patients co-infectés par le VIH et le VHB.)

**Tableau 17 : Valeurs des paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques après 24 semaines (étude AI463038)**

	<b>BARACLUE 1 mg<sup>a</sup></b> <b>n = 51</b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b> <b>n = 17</b>
ADN du VHB <sup>b</sup>		
Proportion avec un taux d'ADN indétectable (< 300 copies/mL)	6 %	0
Changement moyen par rapport aux valeurs initiales (log <sub>10</sub> copies/mL)	(-3,65*)	(+0,11)
Normalisation de l'ALAT (≤ 1 x LSN)	(34 %) <sup>c</sup>	(8 %) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tous les patients ont également suivi un traitement HAART contenant de la lamivudine

<sup>b</sup> PCR sur automate Cobas Amplicor de Roche (seuil inférieur de quantification = 300 copies/mL)

<sup>c</sup> Pourcentage de patients ayant présenté initialement des taux anormaux d'ALAT (> 1 x LSN) dont les taux ont été normalisés (n = 35 pour ceux sous BARACLUE et n = 12 pour ceux sous placebo).

\*  $p < 0,0001$

À la fin de la phase ouverte de l'étude (48e semaine), 8 % des patients qui avaient été assignés initialement au traitement par BARACLUE présentaient un ADN du VHB < 300 copies/mL, déterminé par PCR, le changement moyen de l'ADN du VHB initial évalué par PCR étant de -4,20 log<sub>10</sub> copies/mL. De plus, chez 37 % des patients qui présentaient au départ des taux anormaux d'ALAT, ces taux ont été normalisés (≤ 1 % LSN).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

L'entécavir est un nucléoside analogue de la guanosine, efficacement phosphorylé en sa forme triphosphate active, qui présente une activité sélective contre la polymérase du VHB. Le triphosphate d'entécavir inhibe la polymérase (une transcriptase inverse, ou rt, pour reverse transcriptase), en entrant en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, le triphosphate de désoxyguanosine, et en inhibant ses trois activités fonctionnelles : 1) l'amorçage, 2) la transcription inverse du brin négatif à partir de l'ARN messager pré-génomique et 3) la synthèse du brin positif de l'ADN du VHB. Le triphosphate d'entécavir a une constante d'inhibition (K<sub>i</sub>) de 0,0012 µM pour l'ADN polymérase du VHB et il est un faible inhibiteur des ADN polymérases α, β et δ cellulaires ainsi que de l'ADN polymérase γ mitochondriale, les valeurs des K<sub>i</sub> pour ces enzymes allant de 18 à > 160 µM.

### Activité antivirale

L'entécavir inhibe la synthèse de l'ADN du VHB (réduction de 50 %, CE<sub>50</sub>) à une concentration de 0,004 µM dans les cellules HepG2 humaines transfectées par le VHB de type sauvage. La CE<sub>50</sub> médiane de l'entécavir contre des souches de VHB résistantes à la lamivudine (rtL180M, rtM204V) est de 0,026 µM (intervalle : 0,010-0,059 µM).

Une analyse approfondie de l'effet inhibiteur de l'entécavir sur divers isolats de laboratoire et isolats cliniques du VIH-1, portant sur une variété de cellules et menée dans diverses conditions, a donné des valeurs de CE<sub>50</sub> allant de 0,26 à plus de 10 µM. Les plus faibles CE<sub>50</sub> ont été

observés lorsqu'on utilisait de plus faibles taux de virus. Dans les cultures cellulaires, l'entécavir a entraîné une substitution M184I dans la transcriptase inverse du VIH à des concentrations micromolaires, confirmant la présence d'une pression inhibitrice à des concentrations élevées d'entécavir. Les variants du VIH porteurs de la substitution M184I ont montré une perte de sensibilité à l'entécavir.

Le traitement quotidien ou hebdomadaire par l'entécavir a significativement réduit les taux d'ADN viral (4 à 8 log<sub>10</sub>) dans deux modèles animaux appropriés, des marmottes ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite de la marmotte (WHV) et des canards infectés par le VHB du canard. Des études de longue durée chez la marmotte ont montré que l'administration hebdomadaire de doses orales de 0,5 mg/kg d'entécavir (exposition semblable à celle résultant de l'administration d'une dose de 1 mg chez l'humain) avait permis de maintenir l'ADN viral à des taux indétectables (< 200 copies/mL, selon le dosage par PCR) pendant une période allant jusqu'à 3 ans chez 3 marmottes sur 5. Aucun changement de la polymérase du VHB associé à une résistance à l'entécavir n'a été décelé chez les animaux traités pendant une période de traitement allant jusqu'à 3 ans.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë (Tableau 1)**

Des études sur la toxicité de doses orales uniques d'entécavir allant de 40 à 5000 mg/kg ont été réalisées chez la souris et le rat. Chez la souris, aucun changement lié au médicament n'a été observé à une dose de 40 mg/kg. Des pertes de poids corporel ont été notées aux doses de 200 mg/kg ou plus. À compter de 1000 mg/kg, des signes de toxicité évidents ont été observés et certains animaux sont morts. Chez le rat, aucun changement lié au médicament n'a été observé à 40 et à 200 mg/kg. Aux doses de 1000 mg/kg ou plus, certains animaux sont morts.

### **Toxicité de doses répétées (Tableau 2)**

Des études sur la toxicité de doses répétées du médicament, administrées par voie orale à raison d'une fois par jour, ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les études clés comprennent deux études de six mois sur le traitement par voie orale chez la souris et deux études chez le rat pour évaluer la toxicité chronique et pour orienter le choix des doses en vue des études de cancérogénicité par voie orale, deux études de trois mois chez le chien pour évaluer la toxicité et la réversibilité des changements liés au médicament et, enfin, une étude de un an chez le singe, qui comportait une évaluation provisoire à trois mois.

Chez le chien, une inflammation du SNC réversible, spécifique de l'espèce, a été observée à des doses permettant d'obtenir au moins 51 fois l'exposition produite par 1 mg d'entécavir chez l'humain. La spécificité d'espèce, la réversibilité et la forte exposition à laquelle l'inflammation du SNC a été constatée portent à croire que cette observation n'est pas pertinente sur le plan de l'innocuité chez l'humain. Les autres organes cibles évalués lors des études sur la toxicité des doses répétées chez les animaux ont été les reins, le foie, les poumons, les muscles squelettiques et les testicules. On a considéré que les changements dans ces organes étaient peu susceptibles d'être pertinents sur le plan de l'innocuité chez l'humain parce qu'ils étaient soit spécifiques de l'espèce soit associés à une forte exposition relative comparativement aux sujets humains et/ou

parce qu'ils touchaient des organes qui n'étaient pas des tissus cibles dans les essais cliniques sur l'entécavir. En ce qui a trait à la toxicité pour les organes cibles en général, les résultats d'une étude de un an chez le singe sont les plus convaincants parce qu'aucune toxicité sur les organes cibles n'était évidente à une exposition au moins 136 fois supérieure à celle produite par 1 mg d'entécavir chez l'humain.

### **Toxicité pour la reproduction (Tableau 3)**

On a réalisé des études de toxicité relatives à la reproduction pour évaluer les effets possibles de l'entécavir sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin, et les effets sur la croissance, le développement et la capacité de reproduction de la progéniture chez le rat.

Chez le rat et le lapin, aucune toxicité embryonnaire ou maternelle n'a été observée à une exposition 28 fois et 212 fois supérieure, respectivement, à celle produite chez des sujets humains par 1 mg d'entécavir. On a noté chez le rat une toxicité maternelle, une toxicité embryonnaire et fœtale (résorptions) ainsi qu'une baisse du nombre de petits vivants par portée à une exposition 180 fois plus élevée que celle produite par une dose de 1 mg chez l'humain. Les autres anomalies observées chez les fœtus de rat à une exposition 3100 fois supérieure à celle produite par 1 mg chez l'humain comprenaient un poids corporel plus faible, des malformations de la queue et des vertèbres, une réduction de l'ossification (vertèbres, sternèbres et phalanges) ainsi que formation de vertèbres et de côtes surnuméraires. Chez le lapin, une toxicité embryonnaire et fœtale (résorptions), une réduction de l'ossification (os hyoïde) et une fréquence accrue d'une 13e côte ont été observées à une exposition 883 fois supérieure à celle produite par 1 mg chez l'humain. Enfin, dans une étude périnatale et postnatale chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture, à une exposition plus de 94 fois supérieure à celle produite par 1 mg chez l'humain.

### **Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité (Tableaux 4 et 5)**

Des études sur le pouvoir cancérogène à long terme de l'entécavir administré par voie orale ont été réalisées chez la souris et le rat à des expositions allant jusqu'à environ 42 fois (souris) et 35 fois (rat) celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

**SOURIS** : Les adénomes pulmonaires ont été plus fréquents chez les mâles et les femelles, à des expositions respectivement 3 fois et 40 fois supérieures à celle observée chez des sujets humains à la dose de 1 mg. Les carcinomes pulmonaires ont été plus fréquents autant chez les mâles que chez les femelles à une exposition 40 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. L'apparition des tumeurs était précédée de la prolifération des pneumocytes dans le poumon, phénomène qui n'a pas été observé chez les rats, les chiens ou les singes ayant reçu l'entécavir, ce qui indique qu'il se produit probablement chez la souris un événement essentiel à l'évolution des tumeurs du poumon, qui est propre à cette espèce. À la plus forte dose étudiée (équivalant à une exposition environ 40 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg), la fréquence des carcinomes hépatocellulaires ainsi que la fréquence combinée des adénomes et des carcinomes chez les souris mâles et des tumeurs vasculaires (hémangiomes des ovaires et de l'utérus et hémangiomes/angiosarcomes de la rate) chez les souris femelles étaient significativement plus élevées.

La dose sans effet observable (DSEO) pour la néoplasie a été établie à 0,004 mg/kg/jour chez les mâles (équivalent à une exposition 1 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose de

1 mg) d'après les données sur les adénomes pulmonaires; pour toutes les autres tumeurs chez les souris mâles et femelles, la DSEO a été établie à 0,4 mg/kg (équivalant à une exposition respectivement 14 fois et 11 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg). Aux doses tumorigènes, les expositions générales correspondaient à 3 fois (tumeurs pulmonaires chez les souris mâles) et à environ 40 fois (toutes les autres tumeurs) celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

**RATS** : Chez les rats femelles, la fréquence des adénomes hépatocellulaires et la fréquence combinée des adénomes et des carcinomes étaient significativement plus élevées à la plus forte dose, équivalant à une exposition 24 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. La fréquence des tumeurs cérébrales de la microglie était significativement plus élevée chez les rats mâles et femelles à la plus forte dose, équivalant respectivement à 35 fois et à 24 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. La fréquence des fibromes cutanés était significativement plus élevée chez les rats femelles à la dose de 0,4 (forte) et de 2,6 mg/kg/jour (la plus forte), équivalant respectivement à 4 fois et à 24 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

La DSEO pour la néoplasie a été établie à 0,2 mg/kg/jour pour les mâles (équivalant à 5 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose de 1 mg) et à 0,06 mg/kg/jour pour les femelles d'après les données sur les fibromes cutanés (équivalant à < 1 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose de 1 mg) ou de 0,4 mg/kg/jour (toutes les autres tumeurs, équivalant à 4 fois l'exposition observée chez l'humain à la dose de 1 mg). Aux doses tumorigènes, les expositions générales chez les mâles et les femelles correspondaient à respectivement 35 fois et à 4/24 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

On ne sait pas dans quelle mesure les résultats des études du pouvoir cancérigène, effectuées chez les rongeurs, ont une valeur prédictive pour les humains (voir **ESSAIS CLINIQUES, Données de l'étude d'observation à long terme**).

L'entécavir exerce des effets clastogènes sur les lymphocytes humains mis en culture et sur des cellules de lymphome de souris in vitro. Il n'a pas d'effet mutagène dans le test de réversion de mutation bactérienne de Ames, dans un essai de mutation génétique de cellules de mammifères et dans un essai de transformation de cellules d'embryon de hamster syrien. L'entécavir a également donné des résultats négatifs dans le test du micronoyau par voie orale et lors d'une étude sur la réparation de l'ADN par voie orale chez des rats. Dans des études sur la toxicité pour la reproduction dans lesquelles des rats ont reçu jusqu'à 30 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, aucune indication d'une altération de la fertilité n'a été observée chez les mâles ou les femelles après une exposition plus de 90 fois supérieure à celle d'un humain recevant 1 mg. Dans les études de toxicité chez les rongeurs et le chien, une dégénérescence des tubes séminifères a été observée après une exposition supérieure ou égale à 35 fois celle de sujets humains recevant 1 mg. Aucun changement n'a été décelé dans les testicules de singes qui avaient reçu de l'entécavir pendant 1 an et dont le taux d'exposition était 167 fois plus élevé que celui de sujets humains recevant 1 mg.

**Tableau 1 - TOXICITÉ AIGÜE**

Espèce/souche	n/Dose/ Sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Dose maximale sans effet léta1 (mg/kg)	Dose léta1e approximative (mg/kg)	Observations
Souris/CD-1	M5 F5	0, 40, 200, 1000 et 5000	Orale, gavage	200	≥ 1000	<p><u>40 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament n'a été observé.</p> <p><u>≥ 200 mg/kg</u> : Pertes de poids corporel transitoires.</p> <p><u>≥ 1000 mg/kg</u> : Un mâle recevant 1000 mg/kg et 4 mâles et toutes les femelles recevant 5000 mg/kg sont morts. Testicules : dégénérescence modérée de l'épithélium des tubes séminifères. Rate : déplétion lymphoïde légère à modérée.</p>
Rat/SD	M5	0, 40, 200, 1000 et 5000	Orale, gavage	200	≥ 1000	<p><u>≤ 200 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament n'a été observé.</p> <p><u>≥ 1000 mg/kg</u> : Un rat recevant 1000 mg/kg et tous les rats recevant 5000 mg/kg sont morts. Chez les rats morts, coloration rouge de l'intestin grêle associée à une hémorragie et nécrose du duodénum et du jéjunum.</p>

**Tableau 2 – TOXICITÉ DE DOSES RÉPÉTÉES**

Espèce/souche	N/Sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
<b>SOURIS</b>						
Souris/CD-1	Quatre groupes de 10 M + 10 F chacun	0, 0,2, 1 et 5	Orale, gavage	6 mois	< 0,2	<p><u>≥ 0,2 mg/kg</u> : Foie : dégénérescence centrolobulaire minimale à modérée.</p> <p><u>≥ 1 mg/kg</u> : Poumon : histiocytose alvéolaire minimale à légère. Muscles squelettiques : myopathie minimale à légère.</p> <p><u>5 mg/kg</u> : Poids corporel plus faible (mâles); baisses minimales à modérées du nombre total de leucocytes et de la numération lymphocytaire; hausses légères à modérées de l'ALAT et/ou de l'ASAT sériques; hausse du poids des reins et diminution du poids des testicules chez les mâles; et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire minimale à faible dans le foie.</p>
Souris/CD-1	Trois groupes de 10 M + 10 F chacun	0, 10 et 20	Orale, gavage	6 mois	< 10	<p><u>≥ 10 mg/kg</u> : Mortalité; poids corporel plus faible, baisses minimales à légères des protéines totales, de l'albumine et des globulines sériques; diminution du poids des testicules et de la prostate/vésicules séminales; aggravation de la néphropathie; dégénérescence minimale à modérée et hypertrophie dans la région centrolobulaire du foie; hyperplasie et/ou adénomes broncho-alvéolaires, et histiocytose alvéolaire minimale à modérée dans les poumons; myopathie minimale à modérée des muscles squelettiques; dégénérescence minimale à modérée des tubes séminifères dans les testicules.</p> <p><u>20 mg/kg</u> : Légères baisses du nombre total de leucocytes et de la numération lymphocytaire chez les mâles; baisses minimales à légères des protéines totales, de l'albumine et des globulines sériques.</p>
<b>RAT</b>						
Rat/SD	Quatre groupes de 20 M + 20 F chacun	0, 0,02, 0,08 et 0,3	Orale, gavage	6 mois	< 0,02	<u>≥ 0,02 mg/kg</u> : Dégénérescence centrolobulaire minimale dans le foie.
Rat/SD	Quatre groupes de 20 M + 20 F	0, 0,6, 3 et 15	Orale, gavage	6 mois	0,6	<u>≥ 0,6 mg/kg</u> : Baisses minimales à légères des protéines totales, de l'albumine et des globulines sériques chez

Espèce/souche	N/Sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
	chacun					<p>les mâles; dégénérescence centrolobulaire minimale à légère dans le foie (associée à une hypertrophie des mitochondries hépatocytaires chez les mâles, clairement différente des mégamitochondries hépatocytaires observées en rapport avec un autre antiviral nucléosidique et considérée comme secondaire à la dégénérescence hépatocellulaire); myopathie minimale à légère des muscles squelettiques.</p> <p><u>≥ 3 mg/kg</u> : Hausses minimales à légères de l'azote uréique et du cholestérol sériques, et augmentation minimale à modérée de l'ASAT sérique chez les mâles.</p> <p><u>15 mg/kg</u> : Poids corporel plus faible chez les mâles; légère hausse du nombre total de leucocytes chez les mâles; hausses minimales à légères du temps de prothrombine; hausses minimales à légères de l'azote uréique, du cholestérol et du sodium sériques chez les femelles; hausses minimales à légères de l'ALAT et du chlorure sériques; légères hausses de la consommation d'eau et du volume des urines, et légère baisse de la densité relative de l'urine chez les mâles; baisse du poids et de la taille des testicules.</p>
<b>CHIEN</b>						
Chien/Beagle	Quatre groupes de 3 M + 3 F chacun	0, 0,3, 3 et 30/15 (en raison d'une toxicité manifeste à 30 mg/kg, la dose la plus forte a été réduite à 15 mg/kg le 29 <sup>e</sup> jour de l'administration)	Orale, capsule	3 mois	< 0,3	<p><u>≥ 0,3 mg/kg</u> : Baisse du poids des testicules et de la prostate; inflammation minimale à modérée dans le cerveau.</p> <p><u>≥ 3 mg/kg</u> : Baisse du poids des ovaires; inflammation minimale à légère dans la moelle épinière; inflammation et déplétion des grains de zymogène dans le pancréas; dégénérescence des tubes séminifères dans les testicules; atrophie de la prostate.</p> <p><u>30/15 mg/kg</u> : Trois chiens moribonds ont été sacrifiés après environ un mois d'administration. Chez les animaux survivants recevant de fortes doses : signes cliniques de toxicité, changements des constantes biologiques, y compris des baisses légères à modérées des paramètres érythrocytaires et leucocytaires ainsi que de la numération plaquettaire; légère hausse de la gamma-glutamyl-transférase sérique; hausse du rapport</p>

Espèce/souche	N/Sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
						myéloïdes/érythrocytaires et baisse modérée du nombre de mégacaryocytes dans les frottis de moelle osseuse; hausse modérée de la densité relative de l'urine. Chez les chiens sacrifiés et survivants : déplétion myéloïde/érythrocytaire dans la moelle osseuse; déplétion lymphoïde dans les ganglions lymphatiques.
Chien/Beagle	Témoin : 4 M + 4 F; 0,1 mg/kg : 3 M + 3 F; 15 mg/kg : 6 M + 6 F. 2 M + 2 F témoins et 3 M + 3 F à 15 mg/kg évalués après une période de 3 mois suivant l'administration.	0, 0,1 et 15	Orale, capsule	3 mois	0,1	<u>0,1 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.  <u>15 mg/kg</u> : Les changements concordaient généralement avec ceux observés aux doses de 30/15 mg/kg dans l'étude initiale de 3 mois, mais les organes cibles étaient limités au SNC, au pancréas et aux testicules; tous les changements étaient réversibles ou présentaient des signes de réversibilité (poids des testicules).
<b>SINGE</b>						
Singe/Cynomolgus	Quatre groupes de 6 M + 6 F chacun; 2 M + 2 F utilisés pour l'évaluation provisoire après 3 mois d'administration.	0, 0,4, 4 et 40	Orale, gavage	1 an	40	<u>0,4 et 4 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.  <u>40 mg/kg</u> : Hausses minimales de l'azote uréique et du potassium sériques.



**Tableau 3 – REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

Type d'étude Espèce/souche	N/Sexe	Dose mg/kg/jour (multiple de l'exposition humaine)	Durée de l'administration	Voie d'administration	Observations
Étude de l'effet du médicament administré par voie orale sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce – Traitement de rats femelles Rats/SD	Quatre groupes de 25 F chacun	0, 0,3, 3 et 30	2 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation	Orale, gavage	<u>≥ 0,3 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.
Étude de l'effet du médicament administré par voie orale sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce – Traitement de rats mâles Rats/SD	Quatre groupes de 25 M chacun	0, 0,1, 1 et 10	4 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'euthanasie prévue (33 à 42 doses quotidiennes)	Orale, gavage	<u>0,1 et 1 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament. <u>10 mg/kg</u> : Perte de poids corporel et gain de poids corporel.
Étude de l'effet du médicament administré par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat Rats/SD	Quatre groupes de 22 F chacun	0, 2, 20 et 200	Jours 6-15 de la gestation	Orale, gavage	<u>0,2 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.  <u>≥ 20 mg/kg</u> : Chez les mères : perte de poids corporel et gain de poids corporel. Chez les fœtus : augmentation de la mortalité embryo-fœtale (résorptions), accompagnée d'une baisse du nombre de petits vivants par portée.  <u>200 mg/kg</u> : Chez les mères : 1 décès, baisse de la consommation de nourriture et augmentation de la fréquence de fèces absentes ou réduites. Chez les fœtus : poids corporel plus faible; malformations de la queue et des vertèbres; retard dans l'ossification des vertèbres, des sternèbres et des phalanges; et formation de vertèbres lombaires et côtes surnuméraires.
Étude de l'effet du médicament administré par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal chez le lapin Lapin/NZW	Quatre groupes de 20 F chacun	0, 1, 4 et 16	Jours 6-18 de la gestation	Orale, gavage	<u>1 et 4 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.  <u>16 mg/kg</u> : Chez les fœtus : augmentation de la mortalité embryo-fœtale (résorptions), accompagnée d'une baisse du nombre de petits vivants par portée; retard développemental dans l'ossification de l'hyoïde; fréquence accrue de la présence d'une 13 <sup>e</sup> côte.
Étude de l'effet du médicament administré par voie orale sur le développement prénatal et postnatal chez le rat Rats/SD	Quatre groupes de 25 F chacun	0, 0,3, 3 et 30	Du jour 6 de la gestation au jour 20 de la lactation	Orale, gavage	<u>0,3 et 3 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.  <u>30 mg/kg</u> : Chez les mères : baisse des gains de poids corporel.

**Tableau 4 – POUVOIR CANCÉRIGÈNE**

Espèce/souche	N/ Sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Observations
Étude du pouvoir cancérogène chez la souris Souris/CD-1	Quatre groupes de 60 M + 60 F chacun	0, 0, 0,004, 0,04, 0,4 et 4	Orale, gavage	24 mois	<p><u>0,004 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.</p> <p><u>≥ 0,04 mg/kg</u> : Fréquence accrue d'adénomes bronchiques/alvéolaires dans les poumons chez les mâles.</p> <p><u>≥ 0,4 mg/kg</u> : Mortalité accrue; hyperplasie de l'épithélium alvéolaire, leucocytose/inflammation interstitielle et infiltration de l'espace alvéolaire par des macrophages alvéolaires dans les poumons.</p> <p><u>4 mg/kg</u> : Poids corporel et gains de poids corporel plus faibles; fréquence accrue d'hyperplasie focale de l'épithélium bronchiolaire et de fibrose alvéolaire dans les poumons, et d'hématocystes, de thrombus et d'ectasies dans les ovaires; fréquence accrue de tumeurs, notamment : carcinome bronchique/alvéolaire dans les poumons, adénome bronchique/alvéolaire (femelles) dans les poumons, carcinome hépatocellulaire (mâles) dans le foie, et tumeurs vasculaires (femelles).</p>
Étude du pouvoir cancérogène chez le rat Rat/SD	Six groupes de 60 M + 60 F chacun	0, 0, 0,003, 0,02 et 0,2, et 1,4 (M); 0, 0, 0,01, 0,06, 0,4 et 2,6 (F )	Orale, gavage	24 mois	<p><u>0,003 mg/kg (mâles), et 0,01 et 0,06 mg/kg (femelles)</u> : Aucun effet lié au médicament.</p> <p><u>≥ 0,2 mg/kg (mâles)</u> : Fréquence accrue d'hyperplasie focale exocrine dans le pancréas et d'altérations hépatocellulaires dans le foie.</p> <p><u>1,4 mg/kg (mâles)</u> : Baisse du poids corporel; fréquence accrue de vacuolisation hépatocytaire, de dégénérescence testiculaire et de néphropathie chronique évolutive; fréquence accrue de tumeurs, notamment de gliomes malins dans le cerveau.</p> <p><u>≥ 0,4 mg/kg (femelles)</u> : Fréquence accrue d'altérations hépatocellulaires.</p> <p><u>2,6 mg/kg (femelles)</u> : Fréquence accrue de vacuolisation hépatocytaire; fréquence accrue de tumeurs, notamment d'adénomes hépatocellulaires, de gliomes malins dans le cerveau et de fibromes cutanés.</p>

**Tableau 5 – POUVOIR MUTAGÈNE**

Essai/Modèle	Sexe	Concentration/Dose	Voie d'administration	Durée de l'administration	Effets
<i>IN VITRO</i>					
Ames/ <i>S. typhimurium</i> et <i>E. coli</i>	S/O	de 312,5 à 5000 ng/boîte, avec et sans activation métabolique	S/O	48 h	Non mutagène
Mutation/locus HGPRT des cellules CHO	S/O	de 50 à 1000 µg/mL, sans activation métabolique	S/O	4 h	Non mutagène lorsque la substance est évaluée jusqu'à des concentrations cytotoxiques
Cytogénétique/ Culture primaire de lymphocytes humains	S/O	de 2,5 à 20 µg/mL (sans activation métabolique) et 2,5 à 200 µg/mL avec activation métabolique	S/O	24 h sans activation métabolique et 5 h avec activation métabolique	Cytotoxique à ≥ 5 µg/mL (sans activation métabolique) et à 200 µg/mL (avec activation métabolique). Hausse des aberrations chromosomiques à ≥ 10 µg/mL (sans activation métabolique) et à ≥ 50 µg/mL (avec activation métabolique).
Transformation cellulaire/Cellules d'embryon de hamster syrien	S/O	de 0,125 à 2,0 µg/mL	S/O	7 jours	Pas d'augmentation du nombre de cellules morphologiquement transformées lorsque la substance est évaluée jusqu'à des concentrations cytotoxiques.
<i>IN VIVO</i>					
Micronoyau/Rat	Mâle	de 2 à 2000 mg/kg par jour	Orale, gavage	3 jours	Non génotoxique
Réparation de l'ADN /Rat	Mâle	de 2 à 2000 mg/kg	Orale, gavage	Dose unique	Non génotoxique

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **BARACLUE**\*  
(entécavir)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'autorisation de mise en marché de **BARACLUE** au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce n'est qu'un résumé qui ne donne pas tous les renseignements pertinents sur **BARACLUE**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT

#### Raisons de prendre ce médicament

**BARACLUE** est un médicament vendu sur ordonnance, utilisé dans le traitement des infections chroniques dues au virus de l'hépatite B (VHB) chez les adultes qui sont également atteints de lésions hépatiques évolutives.

#### Effets de ce médicament

- **BARACLUE** peut réduire la quantité de VHB dans l'organisme.
- **BARACLUE** peut abaisser la capacité du VHB à proliférer et à infecter de nouvelles cellules hépatiques.
- **BARACLUE** peut diminuer les lésions du foie causées par le VHB.

**BARACLUE** ne guérira pas l'infection due au VHB dont vous souffrez.

Il est important que votre médecin traitant vous suive de près pendant toute la durée du traitement par **BARACLUE**. Il vous soumettra à des tests à intervalles réguliers afin de déterminer le taux de virus de l'hépatite B dans votre sang.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas **BARACLUE** si vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients. L'ingrédient actif de **BARACLUE** est l'entécavir. (Voir « Ingrédients non médicinaux » pour la liste complète des ingrédients de **BARACLUE**).

Si vous pensez que vous avez eu une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients, informez-en votre médecin.

On n'a pas fait d'études sur **BARACLUE** chez les enfants. Son administration n'est donc pas recommandée chez les patients âgés de moins de 16 ans.

#### Ingrédient médicinal :

Entécavir

#### Ingrédients non médicinaux :

Comprimés **BARACLUE** : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol 400, polysorbate 80

#### Présentations :

- **BARACLUE** – comprimés pelliculés

#### **BARACLUE** réduit-il le risque de transmettre le VHB à d'autres personnes?

**BARACLUE** ne bloque pas la transmission du VHB à une autre personne si vous avez des rapports sexuels avec celle-ci, si vous partagez avec elle des aiguilles contaminées ou si cette personne est exposée à votre sang. Parlez-en à votre médecin; il vous expliquera les pratiques sexuelles appropriées pour protéger votre partenaire. Si vous êtes toxicomane, ne partagez jamais les aiguilles avec une autre personne. Ne prêtez pas vos articles personnels qui peuvent avoir été en contact avec votre sang ou d'autres liquides corporels, comme votre brosse à dents ou vos lames de rasoir. Il existe un vaccin contre ce virus qui protège les personnes exposées au risque de contracter une infection par le VHB.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Mises en garde et précautions importantes**

Une forte aggravation de l'hépatite (inflammation du foie) est survenue chez des patients qui avaient arrêté leur traitement anti-hépatite B (incluant BARACLUDGE). Si tel est votre cas, votre médecin suivra votre état et pourrait reprendre le traitement.

L'acidose lactique (augmentation du taux d'acide dans le sang) et une hépatomégalie grave avec stéatose (augmentation du volume du foie par accumulation de cellules graisseuses), incluant des cas d'issue fatale, ont été signalées chez des patients prenant un analogue nucléosidique (y compris BARACLUDGE), soit en monothérapie soit en traitement d'association. L'acidose lactique, lors de la prise de BARACLUDGE, a souvent été observée chez des patients qui étaient gravement malades en raison d'une hépatopathie ou d'une autre maladie. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et elle doit être traitée à l'hôpital. Si vous manifestez l'un ou l'autre des signes d'acidose lactique ci-dessous, appelez immédiatement votre médecin (voir le tableau intitulé «Effets Secondaires Graves : Fréquence Et Procédures À Suivre »).

L'infection due à l'hépatite B dont vous souffrez peut s'aggraver ou devenir une complication très sérieuse si vous arrêtez votre traitement par BARACLUDGE.

- Prenez BARACLUDGE exactement comme on vous l'a prescrit.
- Assurez-vous de ne jamais manquer de médicament.
- N'arrêtez pas votre traitement par BARACLUDGE sans en parler à votre médecin.

Votre médecin devra suivre votre état de santé et effectuer des analyses sanguines à intervalles réguliers pour vérifier l'état de votre foie si vous arrêtez votre traitement par BARACLUDGE. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez tout nouveau symptôme ou tout symptôme inhabituel après que vous avez cessé de prendre BARACLUDGE.

Si vous êtes infecté par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou si vous le devenez, assurez-vous de discuter de votre traitement avec votre médecin. Si vous prenez BARACLUDGE dans le traitement de l'hépatite B chronique, mais que vous ne

prenez pas en même temps de médicaments contre votre infection par le VIH, certains traitements anti-VIH que vous recevrez ultérieurement pourraient être moins efficaces. On vous recommande de vous soumettre à un test de détection des anticorps du VIH avant de commencer le traitement par BARACLUDGE et, par la suite, chaque fois qu'il y a un risque que vous soyez exposé au VIH. BARACLUDGE ne traite pas l'infection par le VIH dont vous êtes atteint.

AVANT de prendre BARACLUDGE, informez votre médecin de toutes les maladies dont vous êtes atteint ou de toute intervention que vous avez déjà subie, telles que les suivantes :

- Greffe du foie;
- Problèmes rénaux. Il se peut que votre médecin adapte votre dose de BARACLUDGE ou votre schéma thérapeutique;

Contactez votre médecin :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si l'administration de BARACLUDGE au cours de la grossesse ne comporte pas de risques. On ne sait pas non plus si BARACLUDGE aide à prévenir la transmission du VHB de la mère à son bébé pendant la grossesse. Vous et votre médecin devrez décider si le traitement par BARACLUDGE est approprié dans votre cas. Si vous prenez BARACLUDGE pendant votre grossesse, renseignez-vous auprès de votre médecin du registre de femmes enceintes sous traitement par BARACLUDGE.
- Si vous allaitez. On ne sait pas si BARACLUDGE peut passer dans le lait maternel ou s'il peut nuire à votre bébé. Par conséquent, si vous prenez BARACLUDGE, n'allaites pas votre nourrisson.
- Si vous présentez une intolérance au lactose. Les comprimés BARACLUDGE contiennent du lactose. Si on vous a signalé que vous présentez une intolérance à certains sucres, communiquez avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous devriez également indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments vendus sur ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. BARACLUDGE peut interagir avec d'autres médicaments qui sont éliminés de l'organisme par les reins.

Vous devriez connaître tous les médicaments que vous prenez. Gardez-en une liste sur vous pour la montrer à votre médecin ou à votre pharmacien.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

BARACLUDE peut interagir avec d'autres médicaments qui sont éliminés de votre organisme par les reins.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Vous devez prendre BARACLUDE exactement comme on vous l'a prescrit. Votre médecin vous indiquera quelle est la dose de BARACLUDE que vous devez prendre. La dose qu'on vous administrera dépendra de votre traitement antérieur contre l'infection due au VHB et des médicaments que vous avez pris, le cas échéant.

**Posologie habituelle**

La dose habituelle de BARACLUDE sous forme de comprimés chez les adultes et les enfants de plus de 16 ans est de un ou de deux comprimés à 0,5 mg, une fois par jour, par voie orale. Cette dose pourrait être diminuée ou BARACLUDE pourrait être administré à plus de 24 heures d'intervalle si vous avez des problèmes rénaux.

- Prenez BARACLUDE, une fois par jour, à jeun, afin d'en améliorer l'efficacité. Prendre un médicament à jeun signifie que vous devez le prendre au moins deux heures après un repas et au moins deux heures avant le repas suivant. Pour ne pas oublier de prendre BARACLUDE, essayez de le prendre chaque jour à la même heure.
- Ne changez pas votre dose. N'arrêtez pas votre traitement par BARACLUDE sans en parler d'abord à votre médecin. Les symptômes de l'hépatite B dont vous souffrez peuvent s'aggraver ou devenir une complication sérieuse si vous arrêtez de prendre BARACLUDE. Après avoir arrêté le traitement par BARACLUDE, il est important que votre médecin continue de suivre votre état de santé. Il devra vous soumettre à des analyses sanguines à intervalles réguliers pour vérifier l'état de votre foie.
- Lorsque votre stock de BARACLUDE commence à diminuer, renouvelez votre ordonnance sans tarder auprès de votre médecin ou votre pharmacien. Ayez toujours des réserves de BARACLUDE.

**Surdose**

Si vous soupçonnez un surdosage, consultez un professionnel de la santé (p.ex. médecin), le centre des urgences ou un centre anti-poisons, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée**

Si vous oubliez de prendre une dose de BARACLUDE, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Si c'est presque l'heure de prendre la dose suivante, vous pouvez sauter la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses en même temps. Appelez votre médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr de ce que vous devez faire dans ce cas.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires le plus souvent entraînés par BARACLUDE sont les maux de tête, la fatigue, les étourdissements et les nausées. Des cas d'éruption cutanée ont également été signalés. Les effets secondaires les moins courants sont les suivants : diarrhée, indigestion, vomissements, somnolence et insomnie. Chez certains patients, les résultats des analyses sanguines qui permettent de mesurer le fonctionnement du foie ou du pancréas peuvent empirer.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Acidose lactique (accumulation d'un acide dans le sang)</b>			
<b>Symptômes :</b>			
grande faiblesse ou fatigue		√	
douleurs musculaires inhabituelles (anormales)		√	
difficulté à respirer		√	
maux d'estomac, avec des nausées et des vomissements		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
sensation de froid, particulièrement aux mains et aux pieds		√	
étourdissement ou sensation de tête légère		√	
rythme cardiaque rapide irrégulier		√	
<b>Aggravation de l'hépatite (inflammation du foie), augmentation du volume du foie (hépatomégalie) ou une accumulation de graisses dans le foie (stéatose).</b>			
<b>Symptômes :</b>			
jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)		√	
urine prenant une couleur foncée		√	
selles plus pâles		√	
nausées		√	
douleurs au bas de l'estomac		√	
manque d'appétit depuis plusieurs jours ou depuis plus longtemps		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de BARACLUE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## CONSERVATION

Conservez BARACLUE en comprimés à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (entre 59 et 86 °F). Gardez le flacon dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière. Il n'est pas nécessaire de réfrigérer le produit.

Ne conservez pas les comprimés BARACLUE dans un endroit humide, tel que dans l'armoire à pharmacie de la salle de bains ou près de l'évier de cuisine.

Gardez le contenant hermétiquement fermé.

Si le médicament est périmé ou si vous n'en avez plus besoin, retournez la portion inutilisée à votre

pharmacien qui se chargera de la mettre au rebut, selon la méthode appropriée.

Gardez BARACLUE et tous les médicaments hors de la portée des enfants et des animaux.

### Renseignements généraux

Les médicaments sont parfois prescrits dans le traitement de maladies différentes de celles décrites dans les feuillets de renseignements destinés au patient. N'utilisez pas BARACLUE pour traiter une maladie pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas BARACLUE à une autre personne, même si elle manifeste les mêmes symptômes que vous. Ce médicament pourrait lui être nuisible. Ce dépliant est un résumé des renseignements les plus importants au sujet de BARACLUE. Si vous souhaitez de plus amples renseignements, parlez-en à votre médecin. Vous pouvez aussi appeler chez Bristol-Myers Squibb Canada, au numéro suivant : 1 866 463-6267.

### POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au:  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en contactant le fabricant, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1 866 463-6267.

Ce dépliant a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 23 septembre 2020