

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr APO-ENTECAVIR**

Entécavir en comprimés

Comprimés à 0,5 mg

USP

Antiviral

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de préparation :  
23 novembre 2012

Date de révision :  
11 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271047

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	24
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	24
 <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	 <b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES.....	26
TOXICOLOGIE.....	40
RÉFÉRENCES .....	57
 <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	 <b>59</b>
AU SUJET DE CE MÉDICAMENT .....	59
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	60
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	61
BON USAGE DE CE MÉDICAMENT .....	61
EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.....	62
COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT .....	63

**Pr APO-ENTECAVIR**

**Entécavir en comprimés USP**

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 0,5 mg	Cellulose microcristalline, copovidone, crospovidone, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés contient de l'hydroxypropylcellulose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane et du polyéthylèneglycol 8000.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-ENTECAVIR (entécavir) est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte en présence de signes de réplication virale active et d'augmentations persistantes des taux d'aminotransférases sériques (ALT ou AST) ou de maladie évolutive démontrée à l'histologie.

Cette indication est fondée sur les données d'efficacité et d'innocuité chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques 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**

APO-ENTECAVIR est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'entécavir ou à l'un des composants du produit (pour obtenir la liste complète, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**De graves exacerbations aiguës de l'hépatite B ont été signalées chez des patients qui avaient**

interrompu leur 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Exacerbations de l'hépatite après l'arrêt du traitement).

On a signalé une acidose lactique et une hépatomégalie accompagnée de stéatose, y compris des cas mortels, lorsqu'on a administré des analogues nucléosidiques, y compris l'entécavir, 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 semble indiquer qu'il y a un risque d'apparition d'une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) si l'entécavir est utilisé pour traiter une infection chronique par le virus de l'hépatite B chez des patients ayant déjà contracté une infection par le VIH non traitée. Par conséquent, le traitement par APO-ENTECAVIR 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, *highly active antiretroviral therapy*) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients co-infectés par le VIH et le VHB).

### Généralités

APO-ENTECAVIR en comprimés contient du lactose et est déconseillé aux patients présentant les problèmes héréditaires rares suivants : intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose.

### Cancérogénicité, mutagenèse et altération de la fertilité

Des études de cancérogénicité de deux ans portant sur l'entécavir menées chez la souris et le rat ont montré des résultats positifs quant à un effet cancérogène. Chez les souris mâles, une hausse de l'incidence des adénomes pulmonaires a été observée à des expositions  $\geq 3$  fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg. Des carcinomes du poumon ont également été observés chez les souris des deux sexes à des expositions environ 40 fois l'exposition chez l'humain à 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 pulmonaires, propre à cette espèce. On a observé des augmentations de l'incidence d'autres types de tumeurs liées 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] l'exposition chez l'humain à 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, ainsi que des adénomes et des carcinomes du foie chez les rats femelles. Des fibromes cutanés ont été observés chez des rats

femelles recevant une dose élevée (0,4 mg/kg/jour; équivalant à 4 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg) ainsi que la dose la plus élevée (2,6 mg/kg/jour; équivalant à 24 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg) (**voir TOXICOLOGIE, Cancérogénicité, mutagenèse, altération de la fertilité pour de plus amples renseignements**).

On ne sait pas dans quelle mesure les résultats des études de cancérogénicité menées chez les rongeurs permettent de prédire les résultats chez l'humain (**voir ESSAIS CLINIQUES, Données de l'étude observationnelle à long terme**).

L'entécavir n'a pas eu d'effet clastogène sur des lymphocytes humains en culture et sur des cellules de lymphome de souris *in vitro*. Il n'a pas eu d'effet mutagène dans l'épreuve de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), dans un essai de mutation de gènes 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 toxicologie pour la reproduction dans lesquelles des rats ont reçu jusqu'à 30 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, aucun signe d'une altération de la fertilité n'a été observé chez les mâles ou les femelles après une exposition > 90 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg. Dans les études sur la toxicologie menées chez les rongeurs et le chien, une dégénérescence des tubes séminifères a été observée après une exposition  $\geq$  35 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg. Aucun changement n'a été décelé dans les testicules de singes qui avaient reçu de l'entécavir pendant 1 an à une exposition 167 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

### **Receveurs de greffe hépatique**

L'innocuité et l'efficacité de l'entécavir chez les receveurs de 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 formelle. Si on détermine qu'un traitement par APO-ENTECAVIR est nécessaire pour un receveur de greffe hépatique qui a reçu ou qui reçoit de la cyclosporine A ou du tacrolimus, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite avant et pendant le traitement par APO-ENTECAVIR (**voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

### **Insuffisance rénale**

APO-ENTECAVIR est principalement éliminé par les reins. Il est recommandé d'ajuster la posologie d'APO-ENTECAVIR chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 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

APO-ENTECAVIR n'a pas été évalué chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB ne recevant pas un traitement contre le VIH efficace en concomitance. L'expérience clinique limitée semble indiquer qu'il y a un risque d'apparition d'une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH si APO-ENTECAVIR est utilisé pour traiter une infection chronique par le virus de l'hépatite B chez des patients ayant déjà contracté une infection par le VIH non traitée. Par conséquent, le traitement par APO-ENTECAVIR 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, *highly active antiretroviral therapy*). L'entécavir n'a pas été étudié comme traitement contre les infections par le 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 ESSAIS CLINIQUES, Populations particulières, Patients co-infectés par le VIH et le VHB).

Avant d'instaurer le traitement par APO-ENTECAVIR, on devrait demander à tous les patients de se soumettre à un test de détection des anticorps anti-VIH.

## Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. APO-ENTECAVIR ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques pour le fœtus.

L'entécavir a eu des effets sur le développement embryo-fœtal chez le rat à des doses ayant également entraîné une toxicité maternelle; à ces doses, l'exposition à l'entécavir représentait 180 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. Chez le lapin, une toxicité embryonnaire et fœtale a été observée après une exposition à l'entécavir 883 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. Aucun effet indésirable sur la croissance, le développement et la capacité de reproduction n'a été observé chez la progéniture des rats auxquels on avait administré de l'entécavir à des doses associées à des expositions > 94 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg (**pour obtenir des renseignements plus détaillés, voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction**).

## 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 APO-ENTECAVIR. Avant d'y inscrire les patientes, les médecins doivent obtenir leur consentement. Les médecins peuvent procéder à l'inscription des patientes 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 d'APO-ENTECAVIR sur la transmission du VHB de la mère au nourrisson. Par conséquent, on doit utiliser des mesures appropriées afin de prévenir la contamination néonatale par le VHB.

**Femmes qui allaitent**

L'entécavir est excrété dans le lait des rates. On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel humain. On doit recommander aux mères de ne pas allaiter si elles prennent APO-ENTECAVIR.

**Enfants (< 16 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'APO-ENTECAVIR n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 16 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans)**

Les études cliniques sur l'entécavir n'incluaient pas suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. L'entécavir est excrétée en grande partie par les reins, et le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, on doit faire preuve de prudence dans le choix de la dose, et il pourrait être utile de surveiller leur fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

**Race/origine ethnique**

Les études cliniques sur l'entécavir n'incluaient pas suffisamment de sujets de certaines races/minorités ethniques (Noirs/Afro-américains, Hispaniques) pour permettre de déterminer si leur réponse au médicament est différente. On n'a observé aucune différence significative entre les races pour ce qui est de la pharmacocinétique de l'entécavir.

**EFFETS INDÉSIRABLES****Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'évaluation des effets indésirables est fondée sur quatre études pivots (AI463014, AI463022, AI463026 et AI463027) dans lesquelles 1 720 patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ont reçu un traitement à double insu par l'entécavir à raison de 0,5 mg/jour (n = 679), l'entécavir à raison de 1 mg/jour (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 d'analogues nucléosidiques, et études AI463014 et AI463026, chez des patients réfractaires à la lamivudine).

Dans ces études, les profils d'innocuité de l'entécavir et de la lamivudine étaient comparables.

Le profil d'innocuité de l'entécavir à 1 mg chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB (n = 51) inscrits dans l'étude AI463038 était semblable à celui relevé 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 traités par l'entécavir, les événements 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 les patients traités par la lamivudine, les événements indésirables les plus fréquents ont été les céphalées, la fatigue et les étourdissements. Dans ces quatre études, 1 % des patients traités par l'entécavir ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables ou de résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, comparativement à 4 % des patients traités par la lamivudine.

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.*

Les effets indésirables cliniques qui sont survenus chez  $\geq 3\%$  des patients traités par l'entécavir pendant le traitement dans le cadre de quatre études cliniques au cours desquelles l'entécavir a été comparé à la lamivudine, ainsi que certains des effets indésirables cliniques qui sont survenus chez  $< 3\%$  des patients sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1. Effets indésirables cliniques signalés chez  $\geq 3\%$  des patients traités par l'entécavir, plus certains effets indésirables cliniques signalés dans quatre essais cliniques sur l'entécavir (jusqu'à 2 ans de traitement)**

Appareil ou système/ événement indésirable <sup>a</sup>	Patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques <sup>b</sup>		Patients réfractaires à la lamivudine <sup>c</sup>	
	Entécavir 0,5 mg n = 679 %	Lamivudine 100 mg n = 668 %	Entécavir 1 mg n = 183 %	Lamivudine 100 mg n = 190 %
<b>Appareil 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>Troubles généraux</b>				
Fatigue	5	5	9	6
<b>Système nerveux</b>				
Céphalées	8	8	10	7



Appareil ou système/ événement indésirable <sup>a</sup>	Patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques <sup>b</sup>		Patients réfractaires à la lamivudine <sup>c</sup>	
	Entécavir 0,5 mg n = 679 %	Lamivudine 100 mg n = 668 %	Entécavir 1 mg n = 183 %	Lamivudine 100 mg n = 190 %
Étourdissements	4	3	5	2
Somnolence	1	1	2	1
<b>Psychiatrie</b>				
Insomnie	2	1	1	< 1

<sup>a</sup> Comprend les événements ayant un lien possible, probable, certain ou inconnu avec le schéma thérapeutique.

<sup>b</sup> Études AI463022 et AI463027. La durée moyenne du traitement était de 69 semaines pour les patients traités par l'entécavir et de 63 semaines pour ceux traités par la lamivudine.

<sup>c</sup> Comprend l'étude AI463026 et les groupes de traitement par l'entécavir à 1 mg et par la lamivudine de

l'étude AI463014, une étude de phase II, multinationale, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer trois doses d'entécavir (0,1; 0,5 et 1 mg) administrées une fois par jour, à la poursuite du traitement par la lamivudine à raison de 100 mg, une fois par jour, pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines chez des patients ayant présenté une virémie récurrente pendant le traitement par la lamivudine. La durée moyenne du traitement était de 73 semaines pour les patients traités par l'entécavir et de 51 semaines pour ceux traités par la lamivudine.

### Exacerbations de l'hépatite après l'arrêt 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 52<sup>e</sup> semaine ou après s'ils obtenaient une réponse au traitement définie par le protocole. Une exacerbation de l'hépatite, ou une poussée de l'ALT, a été définie comme un taux d'ALT > 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et > 2 fois le taux de référence du patient (taux minimal observé au départ ou taux mesuré à la fin de la période d'administration). Comme le montre le tableau 2, une certaine proportion des patients ont présenté une poussée de l'ALT après le traitement. Si le traitement par l'entécavir est interrompu, 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 sans traitement chez les patients ayant participé aux études AI463022, AI463027 et AI463026**

	Patients présentant une augmentation des taux d'ALT > 10 fois la LSN et > 2 fois le taux de référence <sup>a</sup>	
	Entécavir	Lamivudine
<b>Nombre total de patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques</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 est le taux minimum observé au départ ou le taux mesuré à la fin de la période d'administration. L'intervalle médian avant l'apparition d'une exacerbation durant le suivi sans traitement était de 23 semaines pour les patients traités par l'entécavir et de 10 semaines pour ceux traités par la lamivudine.

### Résultats en hématologie et en chimie clinique anormaux

Les fréquences de certaines anomalies des résultats des épreuves de laboratoire apparues au cours du traitement dans quatre essais cliniques visant à comparer l'entécavir à la lamivudine sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3. Certaines anomalies des résultats des épreuves de laboratoire apparues au cours du traitement<sup>a</sup> signalées dans le cadre de quatre essais cliniques sur l'entécavir (jusqu'à 2 ans)**

Épreuve	Patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques <sup>b</sup>		Patients réfractaires à la lamivudine <sup>c</sup>	
	Entécavir 0,5 mg (n = 679)	Lamivudine 100 mg (n = 668)	Entécavir 1 mg (n = 183)	Lamivudine 100 mg (n = 190)
Taux d'ALT > 10 fois la LSN et > 2 fois la valeur initiale	2 %	4 %	2 %	11 %
Taux d'ALT > 5,0 fois la LSN	11 %	16 %	12 %	24 %
Taux d'AST > 5,0 fois la LSN	5 %	8 %	5 %	17 %
Taux d'albumine < 2,5 g/dL	< 1 %	< 1 %	0 %	2 %
Taux de bilirubine	2 %	2 %	3 %	2 %

Épreuve	Patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques <sup>b</sup>		Patients réfractaires à la lamivudine <sup>c</sup>	
	Entécavir 0,5 mg (n = 679)	Lamivudine 100 mg (n = 668)	Entécavir 1 mg (n = 183)	Lamivudine 100 mg (n = 190)
totale > 2,5 fois la LSN				
Taux d'amylose > 2,1 fois la LSN	2 %	2 %	3 %	3 %
Taux de lipase > 2,1 fois la LSN	7 %	6 %	7 %	7 %
Taux de créatinine > 3,0 fois la LSN	0 %	0 %	0 %	0 %
Augmentation confirmée du taux de 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 %
Nombre de 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 pour tous les paramètres, sauf pour les paramètres suivants : taux d'albumine (toutes les valeurs < 2,5 g/dL pendant le traitement), augmentation confirmée du taux de créatinine ≥ 44,2 mmol/L et taux d'ALT > 10 fois la LSN et > 2 fois la valeur initiale.

<sup>b</sup> Études AI463022 et AI463027. La durée moyenne du traitement était de 69 semaines pour les patients traités par l'entécavir et de 63 semaines pour ceux traités par la lamivudine.

<sup>c</sup> Comprend l'étude AI463026 et les groupes de traitement par l'entécavir à 1 mg et par la lamivudine de l'étude AI463014, une étude de phase II, multinationale, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer trois doses d'entécavir (0,1; 0,5 et 1 mg) administrées une fois par jour, à la poursuite du traitement par la lamivudine à raison de 100 mg, une fois par jour, pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines chez des patients ayant présenté une virémie récurrente pendant le traitement par la lamivudine. La durée moyenne du traitement était de 73 semaines pour les patients traités par l'entécavir et de 51 semaines pour ceux traités par la lamivudine.

<sup>d</sup> Grade 3 = 3+, importante, ≥ 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 l'entécavir dans le cadre de ces études, les augmentations du taux d'ALT > 10 fois la LSN et > 2 fois la valeur initiale observées durant le traitement se sont généralement résorbées avec la poursuite du traitement. La majorité de ces exacerbations étaient associées à une réduction  $\geq 2 \log_{10}/\text{mL}$  de la charge virale précédant ou coïncidant avec l'augmentation du taux d'ALT. On recommande de surveiller à intervalles réguliers la fonction hépatique durant le traitement.

### **Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit**

Les événements indésirables suivants ont été observés après l'homologation de l'entécavir. Comme ils sont signalés sur une base volontaire par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence. Par ailleurs, l'existence d'affections médicales sous-jacentes complique l'évaluation du lien de causalité.

*Troubles gastro-intestinaux* : douleurs abdominales hautes, pancréatite

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : intolérance au lactose. Des cas d'acidose lactique ont été signalés, souvent en association avec une décompensation hépatique, d'autres affections médicales graves ou une exposition à des médicaments. Les patients atteints d'une hépatopathie décompensée pourraient présenter un risque plus élevé d'acidose lactique.

*Troubles hépatobiliaires* : augmentation du taux de transaminases

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : alopecie, éruption cutanée

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : leucopénie, neutropénie, diminution du nombre de plaquettes

*Troubles du système immunitaire* : hypersensibilité et hypersensibilité médicamenteuse, y compris une 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 d'entécavir et de médicaments qui entraînent une diminution de la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour une sécrétion tubulaire active pourrait augmenter la concentration sérique de l'entécavir ou du médicament administré en concomitance. Au cours des essais cliniques, l'administration concomitante d'entécavir et de lamivudine, d'adéfovir dipivoxil ou de fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas entraîné d'interactions médicamenteuses significatives. Les effets de l'administration concomitante d'entécavir et d'autres médicaments éliminés par les reins ou connus pour avoir un effet sur la fonction rénale n'ont pas été évalués. Les patients devraient faire l'objet d'une surveillance étroite afin de

déceler d'éventuels événements indésirables lorsque l'entécavir est administré en concomitance avec ces médicaments.

Le métabolisme de l'entécavir a été évalué dans le cadre d'études *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 pouvant aller jusqu'à environ 10 000 fois celles obtenues chez l'humain, l'entécavir n'a inhibé aucune des principales enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 et 2E1 humaines du CYP450. À des concentrations pouvant aller jusqu'à environ 340 fois celles observées chez l'humain, l'entécavir n'a pas induit les enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, et 2B6 humaines du CYP450 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Métabolisme et élimination**). La pharmacocinétique de l'entécavir est peu susceptible d'être affectée par l'administration concomitante d'agents qui sont métabolisés par le système CYP450 ou qui en sont 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 d'entécavir.

### **Interactions médicament-médicament**

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 l'entécavir et du médicament administré en concomitance n'ont pas été modifiés.

### **Interactions médicament-aliment**

L'administration de 0,5 mg d'entécavir par voie orale avec un repas riche en matières grasses standard (945 kcal; 54,6 g de matières grasses) ou avec un repas léger (379 kcal; 8,2 g de matières grasses) a entraîné un retard minime de l'absorption (1,0 à 1,5 heure chez les sujets nourris p/r à 0,75 heure chez les sujets à jeun), une diminution de la  $C_{max}$  de 44 % à 46 % et une diminution de l'ASC de 18 % à 20 %. Par conséquent, l'entécavir doit être administré à jeun (au moins 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant le repas suivant).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La posologie habituelle recommandée d'APO-ENTECAVIR 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 pendant le traitement par la lamivudine ou porteurs de mutations connues pour conférer une résistance à la lamivudine, la posologie recommandée d'APO-ENTECAVIR est de 1 mg (deux comprimés à 0,5 mg), une fois par jour.

APO-ENTECAVIR doit être administré 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'ajuster la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min, y compris les patients sous hémodialyse ou DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire), comme le montre le tableau 4.

**Tableau 4. Posologie recommandée d'APO-ENTECAVIR chez les patients atteints d'insuffisance rénale**

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie 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
De 30 à < 50	0,5 mg toutes les 48 heures	0,5 mg une fois par jour <b>OU</b> 1 mg toutes les 48 heures
De 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

<sup>a</sup> Les jours d'hémodialyse, administrer après l'hémodialyse.

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Durée du traitement

On ne connaît pas la durée optimale du traitement par l'entécavir chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, ni le lien entre le traitement et les issues à long terme telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

### SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez 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. Les sujets en bonne santé ayant reçu des doses uniques d'entécavir pouvant aller jusqu'à 40 mg ou des doses multiples d'entécavir pouvant aller jusqu'à 20 mg/jour, pendant une période maximale de 14 jours, n'ont présenté aucune augmentation d'événements indésirables ni d'événements indésirables inattendus. En cas de surdose, on doit surveiller le patient pour déceler tout signe de toxicité, et administrer un traitement de soutien standard au besoin.

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

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

### **Mode d'action**

L'entécavir est un analogue nucléosidique 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 déoxyguanosine, 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 ( $K_i$ ) de 0,0012 mcM 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 mcM.

### **Activité antivirale**

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

Une analyse exhaustive de l'activité inhibitrice 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 lieu à des valeurs de  $CE_{50}$  allant de 0,26 à plus de 10 mcM. Les plus faibles  $CE_{50}$  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 d'entécavir est peu susceptible de réduire l'efficacité antivirale de

l'entécavir 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, sur 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<sub>max</sub> de l'entécavir à la dose de 1 mg.

## Pharmacorésistance

### *Études cliniques*

Dans le cadre d'études menées chez des patients n'ayant jamais été traités par des analogues nucléosidiques (AI463022, AI463027, et étude de prolongation AI463901) et d'études menées chez des patients porteurs 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 reçu d'analogues nucléosidiques) 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 semaine 24 ou après. On observe des rebonds virologiques dus à une résistance à l'entécavir dans des virus hébergeant des substitutions conférant une résistance primaire à la lamivudine (M204I/V ± L180M) et des substitutions additionnelles au niveau des résidus T184, S202 ou M250 de la polymérase virale.

### *Patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques :*

Au cours de l'année 5, des évaluations génotypiques ont révélé des substitutions conférant une résistance à l'entécavir (ETVr) au niveau des résidus T184, S202 ou M250 chez 3 patients (< 1 %), dont 2 ont présenté un rebond virologique (voir le tableau 5). Les résultats reflètent l'utilisation d'une dose de 1 mg d'entécavir chez 147 patients au cours de l'année 3 et chez l'ensemble des patients au cours des années 4 et 5, ainsi que l'utilisation d'un traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'une monothérapie à long terme par l'entécavir) pendant une durée médiane de 20 semaines chez 130 patients lors de l'année 3 et de 1 semaine chez 1 patient lors de l'année 4 d'une étude de prolongation.



**Tableau 5. Résistance génotypique à l'entécavir et rebond virologique avec résistance jusqu'à l'année 5 lors des études menées chez des patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques**

	Année 1	Année 2	Année 3 <sup>a</sup>	Année 4 <sup>a</sup>	Année 5 <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
Émergence 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 d'émergence d'une 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 reflètent l'utilisation d'une dose de 1 mg d'entécavir chez 147 sujets au cours de l'année 3 et chez l'ensemble des sujets au cours des années 4 et 5, ainsi que l'utilisation d'un traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'une monothérapie à long terme par l'entécavir) pendant une durée médiane de 20 semaines chez 130 sujets lors de l'année 3 et de 1 semaine chez 1 sujet lors de l'année 4 d'une étude de prolongation.

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

<sup>c</sup> ETVr = substitutions au niveau des résidus T184, S202 ou M250 conférant une résistance à l'entécavir.

<sup>d</sup> Les sujets présentaient également des substitutions conférant une 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 3 patients (3 patients sur 663  $\leq 1$  %) qui ont présenté un rebond virologique à la fin de l'année 5.

*Patients réfractaires à la lamivudine :*

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

**Tableau 6. Résistance génotypique à l'entécavir et rebond virologique avec résistance jusqu'à l'année 5 lors des études menées chez des patients réfractaires à la lamiduvine**

	Année 1	Année 2	Année 3 <sup>a</sup>	Année 4 <sup>a</sup>	Année 5 <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
Émergence 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 d'émergence d'une 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 reflètent l'utilisation d'un traitement d'association par l'entécavir et la lamivudine (suivi d'une monothérapie à long terme par l'entécavir) pendant une durée médiane de 13 semaines chez 48 sujets lors de l'année 3, pendant une durée médiane de 38 semaines chez 10 sujets lors de l'année 4 et pendant 16 semaines chez 1 patient lors de l'année 5 d'une étude de prolongation.

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

<sup>c</sup> ETVr = substitutions au niveau des résidus T184, S202 ou M250 conférant une résistance à l'entécavir.

<sup>d</sup> Les sujets présentaient également des substitutions conférant une résistance à la lamivudine (rtM204V/I ± 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, rebond virologique au cours d'une année précise.

La présence de substitutions conférant une 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 lamivudine peut entraîner l'émergence de substitutions conférant une résistance et que celles-ci peuvent exister à un faible taux avant le traitement par l'entécavir. Jusqu'à l'année 5, 3 patients sur 10 ont présenté un rebond virologique. Les isolats des patients ayant présenté un rebond virologique avec émergence de substitutions en S202, T184 ou M250 (n = 39), présentaient une variation médiane de la sensibilité à l'entécavir 285 fois supérieur à celle du VHB de type sauvage. Trois autres sujets ont présenté un rebond virologique avec émergence en M204I/V ± L180M, L80V ou V173L/M seulement.

#### 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 l'homologation du produit, une substitution émergente associée 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 associées 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 substitutions 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 au niveau des résidus rtT184, rtS202 ou rtM250, ou d'une combinaison de ces substitutions, accompagnée ou non d'une substitution en rtI169 dans la polymérase du VHB.

Certains génomes recombinants du VHB codant pour les substitutions en 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 l'entécavir avait échoué, ont été sensibles à l'adéfovir *in vitro*, mais toujours résistants à la lamivudine.

Des souches résistantes à la lamivudine hébergeant des substitutions rtL180M plus rtM204V en association avec la substitution d'acide aminé rtA181C ont conféré une sensibilité phénotypique à l'entécavir 16 à 122 fois moins élevée.

#### 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 de greffe hépatique). Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'entécavir sont résumés dans le 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 (1,0 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 a été 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 (ASC) de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre augmentent proportionnellement à la dose. L'équilibre, qui est atteint après 6 à 10 jours d'administration une fois par jour, s'accompagne d'une accumulation se traduisant par une concentration environ 2 fois plus élevée. Pour une dose orale de 0,5 mg, la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre était de 4,2 ng/mL et la concentration plasmatique minimale (C<sub>min</sub>), de 0,3 ng/mL. Pour une dose orale de 1 mg, 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 d'entécavir par voie orale avec un repas riche en matières grasses standard (945 kcal; 54,6 g de matières grasses) ou avec un repas léger (379 kcal; 8,2 g de matières grasses) a entraîné un retard minime de l'absorption (1,0 à 1,5 heure chez les sujets nourris p/r à 0,75 heure chez les sujets à jeun), une diminution de la C<sub>max</sub> de 44 % à 46 % et une diminution de l'ASC de 18 % à 20 %. Par conséquent, APO-ENTECAVIR doit être administré à jeun (au moins 2 heures après un repas et 2 heures avant le repas suivant).

### Distribution

D'après le profil pharmacocinétique de l'entécavir obtenu après son administration par voie orale, le volume de distribution apparent estimé est supérieur au volume total d'eau corporelle, ce qui semble indiquer que le médicament est largement distribué dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines sériques humaines *in vitro* était d'environ 13 %.

### Métabolisme

Le métabolisme de l'entécavir a été évalué dans le cadre d'études *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 pouvant aller jusqu'à environ 10 000 fois

celles obtenues chez l'humain, l'entécavir n'a inhibé aucune des principales enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 et 2E1 humaines du CYP450.

À des concentrations d'environ 340 fois celles observées chez l'humain, l'entécavir n'a pas induit les enzymes 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 et 2B6 humaines du CYP450. Après l'administration de <sup>14</sup>C-entécavir à des sujets humains et à des rats, aucun métabolite oxydatif ou acétylé n'a été observé. On a observé par ailleurs des quantités minimales de métabolites de la phase II, glucuronoconjugués et sulfoconjugués.

### Excrétion

Après avoir atteint sa valeur maximale, la concentration plasmatique d'entécavir a diminué de manière biexponentielle, la demi-vie d'élimination terminale étant d'environ 128 à 149 heures.

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

L'entécavir est principalement 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 nette (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

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

L'étude AI463038 était une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à comparer l'entécavir à un placebo qui a été menée auprès de 68 patients infectés à la fois par le VIH et le VHB et ayant présenté une récurrence virémique (VHB) pendant qu'ils recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) contenant de la lamivudine. Tout en poursuivant le traitement HAART contenant de la lamivudine (à raison de 300 mg/jour de lamivudine), les patients ont été répartis pour recevoir en plus de l'entécavir à 1 mg une fois par jour (51 patients) ou un placebo (17 patients) pendant 24 semaines, après quoi ils ont tous reçu l'entécavir dans le cadre d'une phase ouverte pendant 24 semaines supplémentaires. Au départ, les patients avaient une concentration d'ADN du VHB sérique déterminée par PCR de 9,13 log<sub>10</sub> copies/mL. Au départ, 99 % des patients étaient positifs pour l'AgHBe, avec un taux d'ALT initial moyen 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 l'insu. Les paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques à la semaine 24 sont présentés dans le 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. L'entécavir n'a pas été évalué chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB n'ayant pas reçu simultanément de traitement efficace 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. Paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques à la semaine 24 (étude AI463038)**

	<b>Entécavir 1 mg<sup>a</sup> N = 51</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> N = 17</b>
<b>ADN du VHB<sup>b</sup></b>		
Proportion de patients avec ADN indétectable (< 300 copies/mL)	6 %	0
<b>Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>	(-3,65*)	(+0,11)
Normalisation du taux d'ALT (≤ 1 fois la 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 (limite inférieure de quantification = 300 copies/mL).

<sup>c</sup> Pourcentage de patients ayant des taux anormaux d'ALT (> 1 fois la LSN) au départ et qui sont parvenus à obtenir une normalisation du taux d'ALT (n = 35 pour les patients traités par l'entécavir et n = 12 pour les patients ayant reçu un placebo).

\* p < 0,0001

À la fin de la phase ouverte de l'étude (semaine 48), 8 % des patients qui, au départ, avaient été répartis pour recevoir l'entécavir présentaient un ADN du VHB < 300 copies/mL, déterminé par PCR, la variation moyenne de l'ADN du VHB initial évaluée par PCR étant de 4,20 log<sub>10</sub> copies/mL. De plus, 37 % des patients qui, au départ, présentaient des taux anormaux d'ALT sont parvenus à obtenir une normalisation du taux d'ALT (≤ 1 fois la LSN).

### Enfants

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

### Personnes âgées

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'entécavir a été évalué après l'administration d'une dose unique de 1 mg par voie orale à des volontaires en bonne santé jeunes (20 à 40 ans) et âgés (65 à 83 ans). Par rapport au sujets jeunes, l'ASC de l'entécavir était 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'ajustement posologique d'APO-ENTECAVIR doit se fonder sur la fonction rénale du patient plutôt que sur son âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

### Sexe/race

On n'a observé aucune différence significative entre les races/les sexes pour ce qui est de la pharmacocinétique de l'entécavir.

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique de l'entécavir après l'administration d'une dose unique 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 étaient semblables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et chez les sujets témoins en bonne santé.

#### Receveurs de greffe hépatique

L'innocuité et l'efficacité de l'entécavir chez les receveurs de greffe hépatique sont inconnues. Toutefois, dans un projet pilote de faible envergure portant sur l'utilisation de l'entécavir chez des receveurs de 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'interactions pharmacocinétiques entre l'entécavir et la cyclosporine A ou le tacrolimus n'a pas fait l'objet d'une évaluation formelle. La fonction rénale doit faire l'objet d'une étroite surveillance avant et pendant le traitement par APO-ENTECAVIR chez les receveurs de greffe hépatique qui ont pris ou qui prennent un immunosuppresseur pouvant affecter la fonction rénale, comme la cyclosporine ou le tacrolimus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

#### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'entécavir après l'administration d'une dose unique de 1 mg a été étudiée chez des patients (qui n'avaient pas d'infection chronique par le VHB) présentant divers degrés d'insuffisance rénale, dont des insuffisants rénaux traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

**Tableau 9. Paramètres pharmacocinétiques 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 à 50 (n = 6)	Insuffisance grave < 30 (n = 6)		
C <sub>max</sub> (ng/mL) (CV %)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
ASC <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)	S.O.	S.O.

	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 à 50 (n = 6)	Insuffisance grave < 30 (n = 6)		
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; S.O. = sans objet.

On recommande d'ajuster la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, y compris les patients sous hémodialyse ou DPCA (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

Après l'administration d'une dose unique de 1 mg d'entécavir, 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. APO-ENTECAVIR doit être administré après l'hémodialyse.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés APO-ENTECAVIR doivent être conservés dans un contenant hermétique, à une température de 25 °C; des fluctuations entre 15 °C et 30 °C sont acceptables.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés APO-ENTECAVIR (entécavir) contiennent de l'entécavir comme ingrédient actif.

Les comprimés pelliculés APO-ENTECAVIR contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, copovidone, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium. L'enrobage des comprimés contient de l'hydroxypropylcellulose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane et du polyéthylène glycol 8000.

APO-ENTECAVIR est offert dans les concentrations et les formes pharmaceutiques suivantes, dans des bouteilles de plastique munies d'un bouchon à l'épreuve des enfants :

Concentration et forme pharmaceutique	Description	Quantité
Comprimé pelliculé à 0,5 mg	Comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme	30 comprimés



	triangulaire, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 0.5 » sur « ENT » de l'autre.	
--	--	--

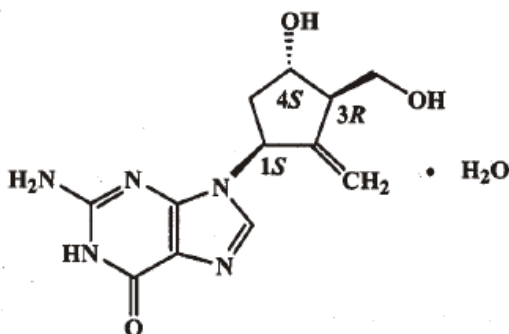
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Entécavir	
Nom chimique :	2-amino-1,9-dihydro-9-[(1S,3R,4S)-4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl) 2- méthylèncyclopentyl]- 6H-purin-6-one, monohydraté.	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$	295,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Poudre blanche à blanc cassé, légèrement soluble dans l'eau (2,4 mg/mL) et dont le pH de la solution saturée dans l'eau est de 7,9 à 25 °C ± 0,5 °C.
-------------------------------	--

### ESSAIS CLINIQUES

#### Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative standard, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutation a été menée auprès de volontaires de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus auprès de 22 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'entécavir ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 0,5 mg) d'APO-ENTECAVIR en comprimés à 0,5 mg (Apotex Inc.) et de BARACLUDE<sup>MC</sup> en comprimés à 0,5 mg (Bristol-Myers Squibb, Canada).

**Tableau 10. Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative**

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative				
Entécavir				
(Une dose unique de 0,5 mg : 1 x 0,5 mg)				
Données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Moyenne relative (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>72</sub> (pg•h/mL)	13 428,4 13 669,6 (22)	14 058,4 14 212,0 (14)	95,5	91,5-99,7
ASC <sub>inf</sub> (pg•h/mL)	18 132,4 18 385,7 (22)	19 123,1 19 057,0 (13)	94,8	88,1-102
C <sub>max</sub> (pg/mL)	4 326,9 4 469,0 (28)	4 414,7 4 525,3 (25)	98	90,1-106,6
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,75 (45)	0,77 (33)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	59,02 (57)	55,01 (31)		
* APO-ENTECAVIR (entécavir) à 0,5 mg (Apotex Inc.).				
† BARACLUDE <sup>MC</sup> (entécavir) en comprimés de 0,5 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) a été acheté au Canada.				
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

L'innocuité et l'efficacité de l'entécavir ont été évaluées dans le cadre de trois essais pivots, contrôlés par traitement actif, menés sur cinq continents. Ces études incluaient 1 633 patients de 16 ans ou plus, atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (séropositifs pour l'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'ALT élevés persistants  $\geq 1,3$  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 l'entécavir ont également été évaluées lors d'une étude menée auprès de 68 patients infectés à la fois par le VHB et le VIH.

### **Patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques et présentant une hépatopathie compensée, résultats à 48 semaines**

#### Positifs pour l'AgHBe

**L'étude AI463022** était une étude multinationale, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer l'entécavir administré à raison de 0,5 mg une fois par jour à la lamivudine administrée à raison de 100 mg une fois par jour, pendant au moins 52 semaines, chez 709 patients (sur 715 patients répartis de façon aléatoire) n'ayant jamais reçu 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 asiatiques, 40 % étaient de race blanche et 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 mesurée par dosage par PCR sur automate COBAS Amplicor® de Roche et un taux d'ALT 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** était une étude multinationale, à répartition aléatoire et à double insu, visant à comparer l'entécavir administré à raison de 0,5 mg une fois par jour à la lamivudine administrée à raison de 100 mg une fois par jour, pendant au moins 52 semaines, chez 638 patients (sur 648 patients répartis de façon aléatoire) n'ayant jamais reçu 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 asiatiques, 58 % étaient de race blanche et 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 mesuré par dosage par PCR sur automate COBAS Amplicor de Roche et un taux d'ALT 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, l'entécavir s'est révélé supérieur à la lamivudine pour le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, soit une amélioration sur le plan histologique, définie par une réduction  $\geq 2$  points du score nécro-inflammatoire de Knodell sans détérioration du score de fibrose de Knodell à la semaine 48, et pour les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité, soit la réduction de la charge virale et la normalisation du taux d'ALT. Les scores d'amélioration sur le plan histologique et la modification du score de fibrose d'Ishak sont présentés dans le tableau 11. Les mesures des paramètres d'évaluation biochimiques, virologiques et sérologiques sont présentées dans le tableau 12.

**Tableau 11. Amélioration histologique et variation du score de fibrose d'Ishak à la semaine 48 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)		
	Entécavir 0,5 mg n = 314 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 314 <sup>a</sup>	Différence entre l'entécavir et la lamivudine (IC à 95 %) <sup>b</sup>	Entécavir 0,5 mg n = 296 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 287 <sup>a</sup>	Différence entre l'entécavir et la 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</i> < 0,01	70 %	61 %	9,6 % (2 %; 17,3 %) <i>p</i> < 0,05
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</i> = NS <sup>e</sup>	36 %	38 %	-1,8 % (-9,7 %; 6 %) <i>p</i> = NS <sup>e</sup>
Aucun changement	46 %	40 %		41 %	34 %	
Détérioration <sup>d</sup>	8 %	10 %		12 %	15 %	
Biopsie manquante à la semaine 48	7 %	14 %		10 %	13 %	

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

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

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

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

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

**Tableau 12. Quelques paramètres d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 48 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)		
	Entécavir 0,5 mg n = 354	Lamivudine 100 mg n = 355	Différence entre l'entécavir et la lamivudine (IC à 95 %)	Entécavir 0,5 mg n = 325	Lamivudine 100 mg n = 313	Différence entre l'entécavir et la lamivudine (IC à 95 %)
Normalisation du taux d'ALT (≤ 1,0 fois la LSN)	68 %	60 %	8,4 % 1,3 %; 15,4 % <i>p</i> = 0,0202	78 %	71 %	6,9 % <sup>a</sup> 0,2; 13,7 <i>p</i> = 0,0451
ADN du VHB Variation moyenne par rapport à la valeur initiale, évaluée par PCR <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)	-6,86	-5,39	-1,5 (-1,8; -1,3) <i>p</i> < 0,0001	-5,04	-4,53	-0,4 (-0,6; -0,3) <i>p</i> < 0,0001
Proportion de patients avec ADN indétectable (< 300 copies/mL) évalué par PCR <sup>a,b</sup>	67 %	36 %	30,3 % (23,3 %; 37,3 %) <i>p</i> < 0,0001	90 %	72 %	18,3 % (12,3 %; 24,2 %) <i>p</i> < 0,0001
< 0,7 MEq/mL par le test de l'ADN ramifié <sup>c</sup>	91 %	65 %	25,6 % (19,8 %; 31,4 %) <i>p</i> < 0,0001	95 %	89 %	5,9 % (1,8 %; 10,1 %) <i>p</i> < 0,01
Perte de l'AgHBe	22 %	20 %		S.O	S.O	
Séroconversion de l'AgHBe	21 %	18 %		S.O	S.O	

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

<sup>b</sup> À la semaine 24, la proportion de patients avec ADN du VHB < 300 copies/mL évalué par PCR était de 42 % pour les patients traités par l'entécavir et de 25 % pour ceux traités par la lamivudine (*p* < 0,0001) dans l'étude AI463022, et de 74 % pour les patients

traités par l'entécavir et de 62 % pour les patients traités par la lamivudine ( $p = 0,0013$ ) dans l'étude AI463027.

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

L'amélioration histologique était indépendante des concentrations initiales d'ADN du VHB ou du taux d'ALT.

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

L'étude AI463026 était une étude multinationale, à répartition aléatoire et à double insu portant sur l'entécavir, menée auprès de 286 patients (sur 293 patients répartis de façon aléatoire) 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 dans l'étude sont passés à l'entécavir à raison de 1 mg une fois par jour (sans période de sevrage ni chevauchement) ou ont poursuivi le traitement par la lamivudine à 100 mg pendant une durée minimale de 52 semaines. L'âge moyen des patients était de 39 ans, 76 % d'entre eux étaient des hommes, 37 % étaient asiatiques, 62 % étaient de race blanche et 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 une 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  $\log_{10}$  copies/mL mesuré par dosage par PCR sur automate COBAS Amplicor de Roche et un taux d'ALT sérique moyen de 128 U/L. Des biopsies du foie appariées adéquates ont été obtenues chez 87 % des patients.

L'entécavir s'est révélé supérieur à la lamivudine pour le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, soit une amélioration sur le plan histologique (selon le score de Knodell à la semaine 48). Ces résultats et la variation du score de fibrose d'Ishak sont présentés dans le tableau 13. Le tableau 14 présente certains paramètres d'évaluation biochimiques, virologiques et sérologiques.

**Tableau 13. Amélioration histologique, variation du score de fibrose d'Ishak et paramètre d'évaluation mixte à la semaine 48 chez des patients réfractaires à la lamivudine (étude AI463026)**

	Étude AI463026 (négatifs pour l'AgHBe)		
	Entécavir 1 mg n = 124 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 116 <sup>a</sup>	Différence entre l'entécavir et la 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 %) $p < 0,0001$
Pas d'amélioration	34 %	57 %	
<b>Score de fibrose d'Ishak</b>			

	Étude AI463026 (négatifs pour l'AgHBe)		
	Entécavir 1 mg n = 124 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n = 116 <sup>a</sup>	Différence entre l'entécavir et la lamivudine (IC à 97,5 %)
Amélioration <sup>d</sup>	34 %	16 %	17,5 % <sup>c</sup> (6,8 %; 28,2 %) <sup>e</sup> <i>p</i> < 0,01
Aucun changement	44 %	42 %	
Détérioration <sup>d</sup>	11 %	26 %	
Biopsie inadéquate à la semaine 48	2 %	1 %	
Biopsie manquante à la semaine 48	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 détérioration du score de fibrose de Knodell.
- <sup>c</sup> Dans cette analyse, les biopsies manquantes ou inadéquates à la semaine 48 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 détérioration est une hausse  $\geq 1$  point par rapport au score initial.
- <sup>e</sup> Intervalle de confiance à 95 %.

**Tableau 14. Quelques paramètres d'évaluation virologiques, biochimiques et sérologiques à la semaine 48 chez des patients réfractaires à la lamivudine (étude AI463026)**

	Étude AI463026		
	Entécavir 1 mg n = 141	Lamivudine 100 mg n = 145	Différence entre l'entécavir et la lamivudine (IC à 97,5 %)
Normalisation du taux d'ALT ( $\leq 1$ fois la LSN) <sup>a</sup>	61 %	15 %	45,8 % <sup>b</sup> (35,9 %; 55,8 %) <i>p</i> < 0,0001
ADN du VHB Variation moyenne par rapport à la valeur initiale, évaluée par PCR <sup>a</sup> (log <sub>10</sub> copies/mL)	-5,1	-0,48	-4,4 <sup>a</sup> (-4,8; -4)
Proportion de patients avec ADN indétectable	19 %	1 %	17,8 % (11; 24,5) <i>p</i> < 0,0001



	Étude AI463026		
	Entécavir 1 mg n = 141	Lamivudine 100 mg n = 145	Différence entre l'entécavir et la lamivudine (IC à 97,5 %)
(< 300 copies/mL), mesuré par PCR <sup>a</sup> )			
< 0,7 MEq/mL par le test de l'ADN ramifié <sup>c</sup>	66 %	6 %	60,4 % <sup>a</sup> (51,8 %; 69,1 %) <i>p</i> < 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> À la semaine 24, la proportion de patients avec ADN du VHB < 300 copies/mL évalué par PCR était de 7 % pour les patients traités par l'entécavir par rapport à 0 % (aucun patient) pour les patients traités par la 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 concentrations initiales d'ADN du VHB ou du taux d'ALT.

### Résultats au-delà de 48 semaines

La durée optimale du traitement par l'entécavir est inconnue. Selon les critères exigés par le protocole des essais cliniques de phase III, les patients ont interrompu le traitement par l'entécavir 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'ALT (< 1,25 fois la LSN chez les patients négatifs pour l'AgHBe) à la semaine 48. 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'ALT < 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 d'analogues nucléosidiques, résultats au-delà de 48 semaines :* Les résultats cumulatifs confirmés jusqu'à la semaine 96 pour tous les patients traités lors d'études portant sur des patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques sont présentés dans le tableau 15.

**Tableau 15. Résultats jusqu'à la semaine 96 chez les patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques (études AI463022 et AI463027) (tous les patients traités)**

	Étude AI463022 Positifs pour l'AgHBe		Étude AI463027 Négatifs pour l'AgHBe	
	Entécavir 0,5 mg n = 354	Lamivudine 100 mg n = 355	Entécavir 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 du taux d'ALT</b> (≤ 1 fois la LSN)	87 %*	79 %	89 %	84 %
<b>Séroconversion de l'AgHBe<sup>b</sup></b>	31 %	26 %	S.O.	S.O.
<b>Perte de l'AgHBe<sup>b</sup></b>	5 %	3 %	< 1 %	< 1 %

<sup>a</sup> PCR sur automate COBAS AmpliCor de Roche (limite inférieure de quantification = 300 copies/mL).

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

\* p < 0,01

Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques et positifs pour l'AgHBe, 243 patients traités par l'entécavir et 164 patients traités par la lamivudine ont poursuivi le traitement à l'insu au cours de l'année 2 (la durée médiane du traitement était 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 semaine 48 à 81 % à la semaine 96 (fin de la période d'administration [selon la méthode de la dernière observation reportée] chez les patients qui ont interrompu le traitement entre la semaine 48 et la semaine 96) dans le cas des patients traités par l'entécavir et la proportion est restée stable chez les patients traités par la lamivudine (40 % à la semaine 48 et 39 % à la semaine 96/fin de la période d'administration). Chez les patients traités par l'entécavir, la normalisation du taux d'ALT (≤ 1 fois la LSN) est survenue chez 66 % des patients à la semaine 48 et 79 % à la semaine 96/fin de la période d'administration. Le pourcentage de patients traités par la lamivudine dont les taux d'ALT ont été normalisés était de 71 % à la semaine 48 et de 68 % à la semaine 96/fin de la période d'administration.

Parmi les patients négatifs pour l'AgHBe n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques, 26 patients ont poursuivi le traitement par l'entécavir et 28 patients, celui par la lamivudine, au cours de l'année 2 (la durée médiane du traitement était 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 (entécavir : 100 % à la semaine 48 et 96 % à la semaine 96/fin de la période d'administration; lamivudine : 64 % à la semaine 48 et 96 % à la semaine 96/fin de la période d'administration). Aucun patient de l'un ou l'autre des groupes ne présentait une normalisation du taux d'ALT à la semaine 48, tandis que 27 % des patients traités par l'entécavir et 21 % de ceux traités par la lamivudine présentaient une normalisation du taux d'ALT à la semaine 96/fin de la période d'administration.

*Résultats de la biopsie du foie* : Parmi les 679 patients traités par l'entécavir dans les deux études menées auprès de patients n'ayant jamais été reçu d'analogues nucléosidiques, 293 patients admissibles (43 %) se sont inscrits dans une étude de prolongation et ont poursuivi leur traitement par l'entécavir. Les patients participant à l'étude de prolongation ont reçu de l'entécavir 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 l'entécavir. Quatre-vingt-seize pour cent de ces patients présentaient une amélioration sur le plan histologique telle que définie antérieurement (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 présenté une diminution 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'ALT  $\leq 1$  fois la LSN.

*Patients réfractaires à la lamivudine – résultats au-delà de 48 semaines* : Les résultats cumulatifs confirmés jusqu'à la semaine 96 pour tous les patients traités réfractaires à la lamivudine sont présentés dans le tableau 16.

**Tableau 16. Résultats jusqu'à la la semaine 96 chez les patients réfractaires à la lamivudine (étude AI463026) (tous les patients traités)**

	Entécavir 1 mg n = 141	Lamivudine 100 mg n = 145
<b>ADN du VHB<sup>a</sup></b> Proportion de patients avec ADN indétectable (< 300 copies/mL)	30 %*	< 1 %
<b>Normalisation du taux d'ALT</b> ( $\leq 1$ fois la LSN)	85 %*	29 %
<b>Séroconversion de l'AgHBe<sup>b</sup></b>	17 %*	6 %

<sup>a</sup> PCR sur automate COBAS AmpliCor de Roche (limite inférieure de quantification = 300 copies/mL).

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

\*  $p < 0,01$

Lors de l'étude A1463026, parmi les patients réfractaires à la lamivudine, 77 patients traités par l'entécavir ont poursuivi le traitement au cours de l'année 2 (la durée médiane du traitement était de 96 semaines). La proportion de patients dont l'ADN du VHB était  $< 300$  copies/mL est passée de 21 %, à la semaine 48, à 40 % à la semaine 96/fin de la période d'administration. La proportion de patients présentant une normalisation du taux d'ALT est passée de 65 % à la semaine 48 à 81 % à la semaine 96/fin de la période d'administration.

#### *Suivi après le traitement*

Chez 31 % des patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques, positifs pour l'AgHBe et traités par l'entécavir, qui ont satisfait aux critères de réponse (suppression virologique selon le test de l'ADN ramifié et perte de l'AgHBe) et qui ont interrompu le traitement, la réponse s'est maintenue tout au long de la période de suivi après le traitement de 24 semaines chez 75 % d'entre eux. Chez 88 % des patients n'ayant jamais reçu d'analogues nucléosidiques, négatifs pour l'AgHBe et traités par l'entécavir, qui ont satisfait aux critères de réponse (suppression virologique selon le test de l'ADN ramifié et taux d'ALT  $< 1,25$  fois la LSN), la réponse s'est maintenue tout au long de la période de suivi après le traitement de 24 semaines chez 46 % d'entre eux. Sur les 22 patients (16 %) réfractaires à la lamivudine qui ont satisfait aux critères de réponse (suppression virologique selon le test de l'ADN ramifié et perte de l'AgHBe) pendant qu'ils prenaient l'entécavir, la réponse s'est maintenue tout au long de la période de suivi après le traitement de 24 semaines chez 11 d'entre eux (soit 50 % des patients).

#### **Données de l'étude observationnelles à long terme**

L'étude A1463080 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 l'entécavir (0,5 mg/jour ou 1 mg/jour) chez des sujets atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, 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 entécavir ( $n = 6 216$ ) 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 6 mois par la suite pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 ans. Les principaux paramètres d'évaluation cliniques au cours de l'étude étaient les néoplasmes malins de tout type, la progression de la maladie attribuable au VHB et liée au foie, les néoplasmes malins autres que le carcinome hépatocellulaire (CHC), le CHC et les décès. Les données de l'étude ont montré que l'entécavir n'était pas significativement associé à une augmentation du risque de néoplasme malin, comparativement à d'autres analogues nucléosidiques/nucléotidiques du VHB considérés comme des traitements de référence, d'après le paramètre d'évaluation mixte « néoplasmes malins de tout type » ou le paramètre individuel « néoplasme malin autre que le CHC ». Dans les groupes entécavir et non-ETV, le néoplasme malin le plus fréquemment signalé était le CHC, suivi des tumeurs gastro-intestinales malignes. Dans l'ensemble, les données ont aussi montré que l'utilisation prolongée d'entécavir n'était 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 dans le tableau 17.

**Tableau 17. Analyses principales du délai de survenue des événements confirmés – 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 p <sup>c</sup>
	ETV N = 6 216	Non-ETV N = 6 162		
<b>Principaux paramètres d'évaluation</b>				
Néoplasmes malins 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>				
Néoplasme malin autre que le CHC	95	81	1,10 (0,817; 1,478)	
CHC	240 <sup>d</sup>	263	0,87 (0,727; 1,032)	

<sup>a</sup> Le paramètre « néoplasmes malins de tout type » regroupe le CHC et les néoplasmes malins 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 néoplasmes malins de tout type, le décès et la progression de la maladie attribuable au VHB et liée au foie; IC à 95 % pour les néoplasmes malins 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 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 était une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à comparer l'entécavir à un placebo qui a été menée auprès de 68 patients infectés à la fois par le VIH et le VHB et ayant présenté une récurrence virémique (VHB) pendant qu'ils recevaient un traitement antirétroviral hautement actif (HAART) contenant de la lamivudine. Tout en poursuivant le traitement HAART contenant de la lamivudine (à raison de 300 mg/jour de lamivudine), les patients ont été répartis pour recevoir en plus de l'entécavir à 1 mg une fois par jour (51 patients) ou un placebo (17 patients) pendant 24 semaines, après quoi ils ont tous reçu l'entécavir dans le cadre d'une ouverte pendant 24 semaines supplémentaires. Au départ, les patients avaient une concentration d'ADN du VHB sérique déterminée par PCR de  $9,13 \log_{10}$  copies/mL. Au départ, 99 % des patients étaient positifs pour l'AgHBe, avec un taux d'ALT initial moyen de 71,5 U/L. La concentration médiane de l'ARN du VIH est demeurée stable à environ  $2 \log_{10}$  copies/mL pendant les 24 semaines du traitement à l'insu. Les paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques à la semaine 24 sont présentés dans le tableau 18. 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. L'entécavir n'a pas été évalué chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB n'ayant pas reçu simultanément de traitement efficace contre l'infection par le VIH (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Patients co-infectés par le VIH et le VHB).

**Tableau 18 : Paramètres d'évaluation virologiques et biochimiques à la semaine 24 (étude AI463038)**

	Entécavir à 1 mg <sup>a</sup> n = 51	Placebo <sup>a</sup> n = 17
<b>ADN du VHB<sup>b</sup></b>		
Proportion de patients avec ADN indétectable (< 300 copies/mL)	6 %	0
<b>Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>	(-3,65*)	(+0,11)
<b>Normalisation du taux d'ALT (≤ 1 fois la LSN)</b>	(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 (limite inférieure de quantification = 300 copies/mL).

<sup>c</sup> Pourcentage de patients ayant des taux anormaux d'ALT (> 1 fois la LSN) au départ et qui sont parvenus à obtenir une normalisation du taux d'ALT (n = 35 pour les patients traités par l'entécavir et n = 12 pour les patients ayant reçu un placebo).

\*  $p < 0,0001$

À la fin de la phase ouverte de l'étude (semaine 48), 8 % des patients qui, au départ, avaient été répartis pour recevoir l'entécavir présentaient un ADN du VHB < 300 copies/mL, déterminé par

PCR, la variation moyenne de l'ADN du VHB initial évaluée par PCR étant de  $4,20 \log_{10}$  copies/mL. De plus, 37 % des patients qui, au départ, présentaient des taux anormaux d'ALT sont parvenus à obtenir une normalisation du taux d'ALT ( $\leq 1$  % de la LSN).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

L'entécavir est un analogue nucléosidique de la guanosine, efficacement phosphorylé en sa forme triphosphate active, qui présente une activité sélective contre la polymérase du VHB. Il entre en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, le triphosphate de désoxyguanosine, et inhibe 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 mcM 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  $> 160$  mcM.

### Activité antivirale

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

Une analyse exhaustive de l'activité inhibitrice 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 lieu à des valeurs de  $CE_{50}$  allant de 0,26 à plus de 10 mcM. Les plus faibles  $CE_{50}$  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.

Le traitement quotidien ou hebdomadaire par l'entécavir a significativement réduit les taux d'ADN viral ( $4$  à  $8 \log_{10}$ ) dans deux modèles animaux pertinents, des marmottes ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite de la marmotte (WHV, *woodchuck hepatitis virus*) et des canards infectés par le VHB du canard). Des études à long terme menées 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 concentrations indétectables ( $< 200$  copies/mL mesurées 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 5 000 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 à des doses  $\geq 200$  mg/kg. À des doses  $\geq 1 000$  mg/kg, des signes de toxicité manifestes et des décès ont été observés. Chez le rat, aucun changement lié au médicament n'a été observé à des doses de 40 ou 200 mg/kg. Des décès sont survenus à des doses  $\geq 1 000$  mg/kg.

### **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 pivots comprenaient deux études de 6 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 3 mois chez le chien pour évaluer la toxicité et la réversibilité des changements liés au médicament et, enfin, une étude de 1 an chez le singe, qui incluait une évaluation provisoire à 3 mois.

Chez le chien, une inflammation du SNC réversible, spécifique à l'espèce, a été observée à des doses permettant d'obtenir  $\geq 51$  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 de 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 par rapport aux sujets humains 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 1 an chez le singe sont les plus convaincants parce qu'aucune toxicité sur les organes cibles n'était évidente à une exposition  $\geq 136$  fois supérieure à celle produite par 1 mg d'entécavir chez l'humain.

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

On a réalisé des études sur la toxicologie pour la reproduction pour évaluer les effets potentiels 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 observée chez l'humain à la dose de 1 mg d'entécavir. On a noté chez le rat une toxicité maternelle, une toxicité embryofœtale (résorptions) ainsi qu'une baisse du nombre de petits vivants par portée à une exposition 180 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. Les autres anomalies observées chez les fœtus de rat à une exposition 3 100 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg 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 la formation de vertèbres et de côtes surnuméraires. Chez le lapin, une toxicité embryofœtale (résorptions), une réduction de l'ossification (os hyoïde) et une incidence accrue d'une 13<sup>e</sup> côte ont été observées à une exposition 883 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg. Enfin, dans une étude périnatale et postnatale menée chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture, à une exposition > 94 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

#### **Cangérogénicité, mutagenèse, altération de la fertilité (tableaux 4 et 5)**

Des études de cancérogénicité à long terme portant sur 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 celle observée chez l'humain 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 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, ce qui n'a pas été observé chez les rats, les chiens ou les singes ayant reçu l'entécavir, indiquant qu'il se produit probablement chez la souris un événement essentiel à l'évolution des tumeurs du poumon, propre à cette espèce. À la plus forte dose étudiée (équivalant à une exposition environ 40 fois celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg), l'incidence des carcinomes hépatocellulaires ainsi que l'incidence 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 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 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, l'incidence des adénomes hépatocellulaires et l'incidence combinée des adénomes et des carcinomes étaient significativement plus élevées à la dose la plus élevée, équivalant à une exposition 24 fois 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 dose la plus élevée, 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 rates à la dose de 0,4 (élevée) et de 2,6 mg/kg/jour (la plus élevée), 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 de cancérogénicité menées chez les rongeurs permettent de prédire les résultats chez l'humain  
(voir **ESSAIS CLINIQUES, Données de l'étude observationnelle à long terme**).

L'entécavir n'a pas eu d'effet clastogène sur des lymphocytes humains en culture et sur des cellules de lymphome de souris *in vitro*. Il n'a pas eu d'effet mutagène dans l'épreuve de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), dans un essai de mutation de gènes 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 toxicologie pour la reproduction dans lesquelles des rats ont reçu jusqu'à 30 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, aucun signe d'une altération de la fertilité n'a été observé chez les mâles ou les femelles après une exposition > 90 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg. Dans les études sur la toxicologie menées chez les rongeurs et le chien, une dégénérescence des tubes séminifères a été observée après une exposition ≥ 35 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 1 mg. Aucun changement n'a été décelé dans les testicules de singes qui avaient reçu de l'entécavir pendant 1 an à une exposition 167 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose de 1 mg.

Tableau 1. TOXICITÉ AIGUË

Espèce/ souche	N/dose/ sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Dose maximale sans effet léthal observable Dose (mg/kg)	Dose létale approximative (mg/kg)	Observations
Souris/CD-1	5 M, 5 F	0, 40, 200, 1 000 et 5 000	Orale, gavage	200	≥ 1 000	<p><u>40 mg/kg</u> : Aucun effet lié au médicament.</p> <p><u>≥ 200 mg/kg</u> : Pertes de poids corporel transitoires.</p> <p><u>≥ 1 000 mg/kg</u> : Un mâle recevant 1 000 mg/kg et 4 mâles et toutes les femelles recevant 5 000 mg/kg sont morts. Testicules – dégénérescence modérée de l'épithélium des tubes séminifères. Rate – déplétion lymphoïde légère à modérée.</p>
Rat/SD	5 M	0, 40, 200, 1 000 et	Orale, gavage	200	≥ 1 000	<u>≤ 200 mg/kg</u> : Aucun effet lié au

Espèce/ souche	N/dose/ sexe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Dose maximale sans effet léthal observable Dose (mg/kg)	Dose létale approximative (mg/kg)	Observations
		5 000				médicament.  <u>≥ 1 000 mg/kg</u> : Un rat recevant 1 000 mg/kg et tous les rats recevant 5 000 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.

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	<u>≥ 0,2 mg/kg</u> : Foie – dégénérescence centrolobulaire minimale à modérée.  <u>≥ 1 mg/kg</u> : Poumon – histiocytose alvéolaire minimale à légère. Muscles

Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
						<p>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 des taux d'ALT ou d'AST 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 taux de protéines totales, d'albumine et de 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 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>

Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
						<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 taux de protéines totales, d'albumine et de globulines sériques.
<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 chacun	0; 0,6; 3 et 15	Orale, gavage	6 mois	0,6	<u>≥ 0,6 mg/kg</u> : Baisses minimales à légères des taux de protéines totales, d'albumine et de globulines sériques chez 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 signalées pour un autre antiviral nucléosidique, et considérée comme secondaire à la dégénérescence hépatocellulaire); myopathie minimale à légère des muscles squelettiques.  <u>≥ 3 mg/kg</u> : Augmentations minimales à légères du taux d'urée sanguine et de cholestérol sérique, et augmentation

Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
						<p>minimale à modérée du taux d'AST 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; augmentations minimales à légères des taux d'urée sanguine, de cholestérol et de sodium sériques chez les femelles; augmentations minimales à légères du taux d'ALT et de chlorure sériques; légères hausses de la consommation d'eau et du volume d'urine, 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 élevée a été réduite à 15 mg/kg le jour 29 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</p>

Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
						<p>de la prostate.</p> <p><u>30/15 mg/kg :</u> Trois chiens moribonds ont été sacrifiés après environ 1 mois d'administration. Chez les animaux survivants recevant des doses élevées : signes cliniques de toxicité, perturbations cliniques d'épreuves de laboratoire, y compris des baisses légères à modérées des paramètres érythrocytaires/leucocytaires ainsi que de la numération plaquettaire; légère augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase sérique; hausse du rapport cellules 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.</p>



Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	DSENO (mg/kg)	Observations
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 changement lié au médicament.  <u>15 mg/kg :</u> Les changements concordent 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 changement lié au médicament.  <u>40 mg/kg :</u> Augmentations minimales des taux d'urée sanguine et de potassium sérique.

**Tableau 3. REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

Type d'étude Espèce/souche	N/sexe	Dose  mg/kg/jour (multiple de l'exposition chez l'humain)	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 changement 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 changement 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 foetal chez le rat Rats/SD	Quatre groupes de 22 M chacun	0, 2, 20 et 200	Jours 6 à 15 de la gestation	Orale, gavage	<u>0,2 mg/kg</u> : Aucun changement lié au médicament.  <u>≥ 20 mg/kg</u> : Chez les mères – perte de poids corporel et gain de

Type d'étude Espèce/souche	N/sexe	Dose  mg/kg/jour (multiple de l'exposition chez l'humain)	Durée de l'administration	Voie d'administration	Observations
					<p>poids corporel. Chez les fœtus – augmentation de la mortalité embryofœtale (résorptions), accompagnée d'une baisse du nombre de petits vivants par portée.</p> <p><u>200 mg/kg</u> : Chez les mères – 1 décès, baisse de la consommation de nourriture et augmentation de l'incidence de fèces absentes/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</p>

Type d'étude Espèce/souche	N/sexe	Dose  mg/kg/jour (multiple de l'exposition chez l'humain)	Durée de l'administration	Voie d'administration	Observations
					phalanges; et formation de vertèbres lombaires et côtes surnuméraires.
Étude de l'effet du médicament administré par voie orale sur le développement embryo-fœtal chez le lapin Lapin/NZW	Quatre groupes de 20 M chacun	0, 1, 4 et 16	Jours 6 à 18 de la gestation	Orale, gavage	<u>1 et 4 mg/kg</u> : Aucun changement 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 de développement dans l'ossification de l'hyoïde; incidence 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	Quatre groupes de 25 M chacun	0; 0,3; 3 et 30	Jour 6 de la gestation jusqu'au au jour 20 de la lactation	Orale, gavage	<u>0,3 et 3 mg/kg</u> : Aucun changement lié au médicament.

Type d'étude Espèce/souche	N/sexe	Dose  mg/kg/jour (multiple de l'exposition chez l'humain)	Durée de l'administration	Voie d'administration	Observations
et postnatal chez le rat Rats/SD					<u>30 mg/kg</u> : Chez les mères – baisse des gains de poids corporel.

Tableau 4. CANCÉROGÉNOCITÉ

Type d'étude Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Observations
Étude de cancéro généicité chez la souris Souris/C D-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 changement lié au médicament.</p> <p><u>≥ 0,04 mg/kg</u> : Incidence 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; incidence accrue d'hyperplasie focale de l'épithélium bronchiolaire et de fibrose alvéolaire dans les poumons, et d'hématocystes, de thrombus et</p>

Type d'étude Espèce/ souche	N/sexe	Dose mg/kg/ jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Observations
					d'ectasies dans les ovaires; incidence 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).
Étude de cancéro génicité 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 changement lié au médicament.</p> <p><u>≥ 0,2 mg/kg (mâles)</u> : Incidence 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; incidence accrue de vacuolisation hépatocytaire, de dégénérescence testiculaire et de néphropathie chronique évolutive; incidence accrue de tumeurs, notamment de gliomes malins dans le cerveau.</p> <p><u>≥ 0,4 mg/kg (femelles)</u> : Incidence accrue d'altérations hépatocellulaires.</p> <p><u>2,6 mg/kg (femelles)</u> : Incidence accrue de vacuolisation hépatocytaire; incidence accrue de tumeurs, notamment d'adénomes hépatocellulaires, de gliomes malins dans le cerveau et de fibromes cutanés.</p>

Tableau 5. MUTAGÉNICITÉ

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 5 000 ng/boîte, avec et sans activation métabolique	S.O.	48 h	Non mutagène
Mutation/locus HGPRT des cellules CHO	S.O.	De 50 à 1 000 mcg/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 mcg/mL (sans activation métabolique) et de 2,5 à 200 mcg/mL avec activation métabolique	S.O.	24 h sans activation métabolique et 5 h avec activation métabolique	Cytotoxicité à $\geq$ 5 mcg/mL (sans activation métabolique) et à 200 mcg/mL (avec activation métabolique). Hausse des aberrations chromosomiques à $\geq$ 10 mcg/mL

Essai/modèle	Sexe	Concentration/dose	Voie d'administration	Durée de l'administration	Effets
					(sans activation métabolique) et à $\geq 50$ mcg/mL avec activation métabolique.
Transformation cellulaire/ cellules d'embryon de hamster syrien	S.O.	De 0,125 à 2,0 mcg/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 2 000 mg/kg/jour	Orale, gavage	3 jours	Non génotoxique
Réparation de l'ADN/rat	Mâle	De 2 à 2 000 mg/kg	Orale, gavage	Dose unique	Non génotoxique



## RÉFÉRENCES

1. Innaimo S, Seifer M, Bisacchi G, Standring D, Zahler R, Colonna R. Identification of BMS200475 as a potent and selective inhibitor of Hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1444-1448.
2. Yamanaka G, Wilson T, Innaimo S, Bisacchi GS, Egli P, Rinehart JK, *et al.* Metabolic studies on BMS-200475 - a new antiviral compound active against hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:190-193.
3. Seifer M, Hamatake R, Colonna R, Standring D. In vitro inhibition of hepadnavirus polymerases by the triphosphates of BMS-200475 and lobucavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3200-3208.
4. Genovesi EV, Lamb L, Medina I, *et al.* Efficacy of the carbocyclic 2'-deoxyguanosine nucleoside BMS-200475 in the woodchuck model of hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3209-3217.
5. Tennant BC, Gerin JL. The woodchuck model of hepatitis B virus infection. In: Arras IM, editor. *The Liver, Biology and Pathology*, 3rd edition. New York: Raven Press, 1994, pp. 1455-1466.
6. Colonna RJ, Genovesi E, Medina I, Lamb L, Durham SK, Huang M-L, Corey L, Littlejohn M, Locarnini S, Tennant BC, Rose B, Clark JM. Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection. *J Inf Dis* 2001;184:1236-1245.
7. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, Colonna RJ. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2525-2532.
8. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, *et al.* Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-9.
9. Lewin S, Walters T, Locarnini S. Hepatitis B treatment: rational combination chemotherapy based on viral kinetic and animal model studies. *Antiviral Research* 2002;55:381-396.
10. Locarnini S, Birch C. Antiviral chemotherapy for chronic hepatitis B infection: Lessons learned from treating HIV-infected patients. *J Hepatol* 1999;30:536-550.
11. Chang TT, Gish RG, *et al.* A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10): 1001-1010.

12. Lai C-L, Shouval D, *et al.* Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354(10): 1011-1020.
13. Sherman M. *et al.* Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastro* 2006;130: 2039-2049. Page 46 de 50
14. PrBARACLUDE (entécavir en comprimés), 0,5 mg, Numéro de contrôle : 233293, Monographie de produit, Bristol-Myers Squibb Canada; Date de revision : 23 septembre 2020.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

#### Pr APO-ENTECAVIR

#### Entécavir en comprimés

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'APO-ENTECAVIR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur APO-ENTECAVIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Pourquoi APO-ENTECAVIR est-il utilisé?

APO-ENTECAVIR est un médicament délivré sur ordonnance, utilisé dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les adultes qui sont également atteints de lésions hépatiques évolutives.

##### Comment APO-ENTECAVIR agit-il?

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

APO-ENTECAVIR ne guérira pas l'infection par le VHB.

Il est important que votre professionnel de la santé vous suive de près pendant toute la durée du traitement par APO-ENTECAVIR. Il

vous soumettra à des tests à intervalles réguliers afin de déterminer le taux de virus de l'hépatite B dans votre sang.

##### Contre-indications

Ne prenez pas APO-ENTECAVIR si vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients. L'ingrédient actif d'APO-ENTECAVIR est l'entécavir (voir « Ingrédients non médicinaux » pour obtenir la liste complète des ingrédients d'APO-ENTECAVIR).

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

APO-ENTECAVIR n'a pas été étudié 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 :

APO-ENTECAVIR en comprimés : cellulose microcristalline, crospovidone, copovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol 8000 et stéarate de magnésium.

##### Formes pharmaceutiques :

APO-ENTECAVIR, comprimés pelliculés

##### APO-ENTECAVIR réduit-il le risque de transmettre le VHB à d'autres personnes?

APO-ENTECAVIR 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 professionnel de la santé; il vous expliquera les pratiques sexuelles appropriées pour protéger votre partenaire. 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 APO-ENTECAVIR). 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 grasses), incluant des cas de décès, ont été signalées chez des patients prenant des analogues nucléosidiques (y compris APO-ENTECAVIR), en monothérapie ou en traitement d'association. Lors de la prise d'APO-ENTECAVIR, l'acidose lactique a souvent été observée chez des patients qui étaient gravement malades en raison de leur maladie du foie ou d'autres maladies. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et elle doit être traitée à l'hôpital. Si vous présentez l'un ou l'autre des signes d'acidose lactique ci-dessous, appelez immédiatement votre professionnel de la

santé (voir le tableau intitulé « Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre »).

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 APO-ENTECAVIR.

- Prenez APO-ENTECAVIR exactement comme on vous l'a prescrit.
- Assurez-vous de ne jamais manquer d'APO-ENTECAVIR.
- N'arrêtez pas votre traitement par APO-ENTECAVIR sans en parler à votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé 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 APO-ENTECAVIR. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez tout nouveau symptôme ou tout symptôme inhabituel après avoir cessé de prendre APO-ENTECAVIR.

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 APO-ENTECAVIR pour 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 anti-VIH avant de commencer le traitement par APO-ENTECAVIR et, par la suite, chaque fois qu'il y a un risque que vous soyez exposé au VIH. APO-ENTECAVIR ne traite pas l'infection par le VIH dont vous

êtes atteint.

AVANT de prendre APO-ENTECAVIR, informez votre professionnel de la santé de toutes vos affections médicales, y compris les situations suivantes :

- Greffe du foie;
- Problèmes rénaux. Il se peut que votre médecin ajuste votre dose d'APO-ENTECAVIR ou votre schéma thérapeutique;
- Vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir. On ne sait pas si l'administration d'APO-ENTECAVIR pendant la grossesse comporte des risques. On ne sait pas non plus si APO-ENTECAVIR aide à prévenir la transmission du VHB de la mère à son bébé pendant la grossesse. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si le traitement par APO-ENTECAVIR convient à votre cas. Si vous prenez APO-ENTECAVIR pendant une grossesse, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé au sujet du registre des femmes enceintes traitées par APO-ENTECAVIR;
- Vous allaitez. On ne sait pas si APO-ENTECAVIR peut passer dans le lait maternel ou s'il peut nuire à votre bébé. Par conséquent, si vous prenez APO-ENTECAVIR, n'allaitiez pas votre nourrisson;
- Vous présentez une intolérance au lactose. APO-ENTECAVIR en comprimés contient 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 professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments délivrés sur ordonnance,

les médicaments en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales.

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

Vous devez connaître tous les médicaments que vous prenez. Gardez-en une liste sur vous pour la montrer à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

### BON USAGE DE CE MÉDICAMENT

Prenez APO-ENTECAVIR exactement comme on vous l'a prescrit. Votre médecin vous indiquera quelle dose d'APO-ENTECAVIR vous devez prendre. La dose qu'on vous administrera dépendra de votre traitement antérieur contre l'infection par le VHB et des médicaments que vous avez pris, le cas échéant.

#### Posologie habituelle

Chez les adultes et les enfants de plus de 16 ans, la posologie habituelle d'APO-ENTECAVIR en comprimés est d'un ou de deux comprimés à 0,5 mg, une fois par jour, par voie orale. Cette dose pourrait être diminuée ou APO-ENTECAVIR pourrait être administré à plus de 24 heures d'intervalle si vous avez des problèmes rénaux.

- Prenez APO-ENTECAVIR, 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 2 heures après un repas et au moins 2 heures avant le repas suivant. Pour ne pas oublier de prendre APO-ENTECAVIR, essayez de le prendre chaque jour à la même heure.

- Ne changez pas votre dose. N'arrêtez pas votre traitement par APO-ENTECAVIR sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. Les symptômes de l'hépatite B dont vous souffrez peuvent s'aggraver ou devenir une complication grave si vous arrêtez de prendre APO-ENTECAVIR. Après avoir arrêté le traitement par APO-ENTECAVIR, il est important que votre professionnel de la santé continue de suivre votre état de santé. Il devra vous soumettre à des analyses de sang à intervalles réguliers pour vérifier l'état de votre foie.
- Lorsque votre stock d'APO-ENTECAVIR commence à diminuer, renouvelez votre ordonnance sans tarder auprès de votre professionnel de la santé ou votre pharmacien. Assurez-vous de ne jamais manquer d'APO-ENTECAVIR.

### Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-ENTECAVIR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-ENTECAVIR, 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 professionnel de la

santé 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 les plus courants d'APO-ENTECAVIR 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 troubles du sommeil. Chez certains patients, les résultats des analyses sanguines qui permettent de mesurer le fonctionnement du foie ou du pancréas peuvent empirer.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang)</b> <b>Symptômes :</b>			
Grande faiblesse ou fatigue		✓	
Douleurs musculaires inhabituelles (anormales)		✓	
Difficulté à respirer		✓	
Maux d'estomac, avec nausées et vomissements		✓	
Sensation de froid, particulièrement aux bras et aux		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
jambes			
Étourdissement ou sensation de tête légère		✓	
Battements de cœur rapides ou irréguliers		✓	
<b>Aggravation de l'hépatite (inflammation du foie), augmentation du volume du foie (hépatomégalie) ou une accumulation de graisses dans le foie (stéatose). Symptômes :</b>			
Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)		✓	
Urine 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. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par APO-ENTECAVIR, communiquez avec votre*

*médecin ou un pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés d'APO-ENTECAVIR doivent être conservés dans un contenant hermétique, à une température de 25°C; des fluctuations entre 15°C à 30°C sont acceptables.

Ne conservez pas APO-ENTECAVIR en comprimés dans un endroit humide tel que dans l'armoire à pharmacie de la salle de bains ou près de l'évier de la cuisine.

Gardez le contenant hermétiquement fermé.

Si le médicament est périmé ou si vous n'en avez plus besoin, retournez les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour qu'ils soient mis au rebut de façon adéquate.

Gardez APO-ENTECAVIR et tous les médicaments hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

#### Renseignements généraux

Les médicaments sont parfois prescrits pour le traitement de maladies différentes de celles décrites dans les feuillets de renseignements à l'intention des patients. N'utilisez pas APO-ENTECAVIR pour traiter une maladie pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas APO-ENTECAVIR à une autre personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous. Ce médicament pourrait lui être nuisible. Ce dépliant est un résumé des renseignements les plus importants au sujet d'APO-ENTECAVIR. Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements, parlez-en à votre professionnel de la santé. Vous pouvez également appeler Apotex Inc., Canada au

numéro de téléphone suivant : 1-800-667-4708.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.*

[sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://www.canada.ca/fr/sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)); le

site Web du fabricant

<http://www.apotex.com/ca/fr/products>,

ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Canada.

Dernière révision : 11 janvier 2023

#### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-ENTECAVIR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->