

Table of Contents

Pristine PM - french.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSolution buvable de lamivudine

Lamivudine à 10 mg/mL

Agent antirétroviral

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, ON, L4L 8K8
CANADA

Date de révision :
Le 8 mars 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 214133

Fabriquées par :
Aurobindo Pharma Limitée
Inde

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	30
TOXICOLOGIE.....	33
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

Pr Solution buvable de lamivudine

Lamivudine à 10 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation /concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Solution buvable à 10 mg/mL	Arômes artificiels de fraise et de banane, acide citrique (anhydre), méthylparabène, propylparabène, propylèneglycol, citrate de sodium (dihydraté), saccharose et eau purifiée.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution buvable de lamivudine, en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiquée pour le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH.

Pédiatrie (< 18 ans)

La solution buvable de lamivudine est indiquée chez les enfants de 3 mois ou plus, en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les études cliniques évaluant la lamivudine ne regroupaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au médicament diffère de celle des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence au moment de déterminer la dose pour un patient âgé, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, de maladies et de traitements concomitants dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

- La solution buvable de lamivudine est contre-indiquée chez les patients qui ont présenté antérieurement une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des ingrédients de ce produit (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**

On a signalé des cas, dont certains mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris la lamivudine, et d'autres antirétroviraux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**

Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B a été signalée chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et qui ont cessé le traitement par la lamivudine. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par des suivis cliniques et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui ont cessé leur traitement par la lamivudine. L'instauration d'un traitement anti-hépatite B pourrait être justifiée, s'il y a lieu.

- **Pancréatite chez des enfants**

La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez les enfants ayant déjà été exposés à des antirétroviraux nucléosidiques, ayant des antécédents de pancréatite ou présentant d'autres facteurs de risque importants de pancréatite. Le traitement par la lamivudine doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Généralités

La solution buvable de lamivudine ne doit pas être administrée en concomitance avec d'autres produits contenant de la lamivudine, y compris HEPTOVIR® en comprimés et en solution buvable, COMBIVIR® en comprimés, KIVEXA® en comprimés, et TRIZIVIR® en comprimés.

De même, il ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant de l'emtricitabine, y compris ATRIPLA® en comprimés, EMTRIVA® en capsules, TRUVADA® en comprimés, COMPLERA® en comprimés et STRIBILD^{MC} en comprimés.

Les données corroborant la prise unique quotidienne de comprimés à 300 mg sont issues d'études réalisées principalement chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux.

Même pendant le traitement par la solution buvable de lamivudine ou tout autre agent antirétroviral, les patients pourraient contracter des infections opportunistes et subir d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, ils doivent continuer à faire l'objet d'une surveillance étroite par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement des maladies associées au VIH.

Il convient d'informer les patients que les traitements antirétroviraux actuels, y compris la lamivudine, n'ont pas pu prévenir la transmission du VIH à d'autres personnes que ce soit par des relations sexuelles ou la contamination du sang. Des mesures de précaution appropriées doivent être prises.

Les patients diabétiques doivent être informés qu'une dose pour adultes de la solution buvable de lamivudine renferme 3 g de saccharose.

Endocrinien/métabolisme

Lipides sériques et glycémie

Il peut y avoir augmentation des taux de lipides sériques et de la glycémie pendant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les changements de style de vie peut également s'avérer des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. Toute dyslipidémie ou élévation de la glycémie doit être traitée si l'état clinique le justifie.

Hématologique

De très rares cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés lors du traitement par la lamivudine. L'arrêt du traitement par cet agent s'est traduit par la normalisation des paramètres hématologiques chez les patients chez lesquels on soupçonnait une érythroblastopénie chronique acquise induite par la lamivudine.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Pancréatite

Il y a eu quelques cas de pancréatite chez des patients recevant des analogues nucléosidiques, dont la lamivudine. Il n'a pas été clairement établi si ces cas sont attribuables au traitement médicamenteux ou à l'infection à VIH sous-jacente. Il faut envisager une pancréatite si un patient présente des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une élévation des marqueurs biochimiques. L'utilisation de la lamivudine doit être interrompue jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite ait été écarté.

Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine

Des études *in vitro* montrent que la ribavirine peut réduire la phosphorylation d'analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, perte de la suppression virologique du VIH et du VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été coadministrée avec la lamivudine chez des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, recevant un traitement antirétroviral d'association pour le VIH et de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine. Les patients recevant de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine et de la lamivudine doivent être surveillés de près afin que tout signe de toxicité associé au traitement, notamment la décompensation hépatique, soit détecté. L'arrêt de la lamivudine doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical.

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux comme la lamivudine en monothérapie ou en association. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

L'acidose lactique peut se manifester par les signes cliniques suivants : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexplicable, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

On doit user de prudence pendant l'administration de la solution buvable de lamivudine ou d'autres analogues nucléosidiques, notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Le traitement par la solution buvable de lamivudine doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique accompagnée ou non d'hépatite (qui peuvent comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B

D'après les données recueillies lors des études cliniques et depuis la mise en marché de la solution buvable de lamivudine, il peut arriver que certains patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentent des signes cliniques ou biologiques d'hépatite récurrente à l'arrêt du traitement par la solution buvable de lamivudine; cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée. Quand on arrête le traitement par la solution buvable de lamivudine chez un patient infecté à la fois par le VIH et le VHB, on doit envisager d'assurer une surveillance périodique de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB.

Émergence d'une résistance du VHB à la lamivudine

Chez des patients non infectés par le VIH-1 qui suivaient un traitement par la lamivudine contre l'hépatite B chronique, l'émergence de variantes de VHB résistantes à la lamivudine a été détectée, ce qui a donné lieu à une réponse amoindrie au traitement (voir la monographie complète de HEPTOVIR® pour en savoir plus). En outre, l'émergence de variantes du VHB associées à une résistance à la lamivudine a été également signalée chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu des associations d'antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite B.

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex. MAC/MAI, CMV, PPC et TB) pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Rénal

Patients présentant une atteinte rénale

Il se peut que les patients présentant une atteinte de la fonction rénale soient exposés à un risque accru de toxicité par la solution buvable de lamivudine étant donné la diminution de la clairance rénale du médicament. On doit alors songer à réduire de façon appropriée la dose de lamivudine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes

La lamivudine n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit pas utiliser de la lamivudine chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé le fœtus (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Des cas de retard du développement, de convulsions et d'autres troubles neurologiques ont été signalés. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Des signes de toxicité au stade du développement ont également été observés dans des études de toxicologie sur les animaux (voir la section TOXICOLOGIE).

Des cas d'élévations légères et transitoires des taux de lactate sérique ont aussi été signalés et pourraient être attribuables à une anomalie mitochondriale chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés *in utero* ou lors de la phase périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). L'importance clinique des élévations transitoires des taux de lactate sérique est inconnue.

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse

Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont la lamivudine, sur la mère et le fœtus qui sont exposés en cours de grossesse, on a créé un registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes à l'aide des coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

Plus de 11 000 cas d'exposition à la lamivudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 4 200 cas d'exposition durant le premier trimestre (qui ont donné lieu à 135 anomalies congénitales) et plus de 6 900 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 198 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,6; 3,7 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,8 % (2,4; 3,2 %). Chez les femmes enceintes de la population de référence, le taux habituel d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de lamivudine comparativement au taux habituel.

Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. **On doit aviser les mères traitées par la solution buvable de lamivudine de ne pas allaiter**, compte tenu du risque de transmission du VIH à leur nourrisson ainsi que du risque de réaction indésirable grave chez ce dernier.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de la lamivudine ont été établies chez les enfants de 3 mois et plus. L'utilisation de la lamivudine est étayée par des études de pharmacocinétique et des données d'études adéquates et bien contrôlées sur la lamivudine menées chez des adultes et des enfants (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants et ESSAIS CLINIQUES – Enfants**).

Taux inférieurs de suppression virologique associés aux solutions buvables chez les enfants

Dans la mesure du possible, un traitement antiviral en comprimés seulement devrait être utilisé. Dans les cas où un traitement en comprimés n'est pas envisageable, la solution buvable de lamivudine peut être administrée en association avec des médicaments contenant du sorbitol que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques possibles, y compris un taux inférieur de suppression virologique. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque la solution buvable de lamivudine est utilisée en association avec des médicaments contenant du sorbitol, administrés chroniquement (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les enfants qui ont reçu la solution buvable de lamivudine en association avec des solutions buvables d'autres antirétroviraux à un moment ou à un autre jusqu'à concurrence de 96 semaines dans le cadre de l'étude ARROW ont présenté des taux inférieurs de suppression virologique, une plus faible exposition plasmatique à la lamivudine et ont développé une résistance virale plus fréquemment que les enfants ayant reçu de la lamivudine en comprimés (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants et MICROBIOLOGIE, Résistance, Enfants**). La proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies/mL au cours des 96 semaines était supérieure chez les patients ayant reçu la présentation en comprimés (71 % [213/301] et 74 % [221/300]) que chez ceux ayant reçu toute présentation en solution buvable (57 % [17/30] et 50 % [13/26]) pour les posologies unquotidienne et biquotidienne, respectivement.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques évaluant de lamivudine ne regroupaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au médicament diffère de celle des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi du traitement par la lamivudine aux patients âgés, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, de maladies et de traitements concomitants dans ce groupe d'âge.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont traités plus en détail dans d'autres sections de la monographie :

- Acidose lactique et hépatomégalie sévère (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**)
- Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**)
- Liquides sériques et glycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme**)
- Décompensation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite C (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine**)

- Pancréatite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite chez des enfants)

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 peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent 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 effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Adultes

On présente aux tableaux 1 et 2 certains effets indésirables observés chez des patients n'ayant jamais été traités qui ont reçu soit de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour soit de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec de la zidovudine à 300 mg deux fois par jour et de l'éfavirenz à 600 mg une fois par jour. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (fréquence $\geq 5\%$) durant la thérapie à l'aide de lamivudine administré à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de la zidovudine administré à raison de 600 mg/jour, comparativement à ceux notés avec la zidovudine administré seul, sont donnés au Tableau 3.

Tableau 1 : Effets indésirables les plus courants (> 10 %)a survenus chez des patients de l'étude EPV20001 sur l'innocuité d'une durée de 48 semaines.

Effet indésirable	Lamivudine 300 mg 1 f.p.j. + zidovudine + éfavirenz (n = 272)	Lamivudine 150mg 2 f.p.j. + zidovudine + éfavirenz (n = 273)
Au moins un effet indésirable	94 %	97 %
Nausées	39 %	44 %
Étourdissements	30 %	36 %
Fatigue	31 %	31 %
Rêves	26 %	24 %
Céphalées	25 %	22 %
Éruptions cutanées	24 %	20 %
Infections respiratoires d'origine virale	22 %	21 %
Diarrhée	20 %	21 %
Infection oreilles/nez/gorge	15 %	21 %
Troubles du sommeil	17 %	19 %
Vomissements	14 %	16 %
Douleurs abdominales	10 %	19 %
Anorexie	13 %	9 %
Troubles de l'humeur	12 %	10 %
Douleurs musculosquelettiques	7 %	14 %
Troubles des sinus	9 %	10 %
Fièvre	7 %	12 %

a> 10 % des sujets de l'un ou l'autre groupe de traitement

Tableau 2: Effets indésirables sévères (degrés 3 ou 4) survenus chez plus d'un sujet^a dans l'étude EPV20001 sur l'innocuité d'une durée de 48 semaines

Effet indésirable	Lamivudine 300 mg 1 f.p.j. + zidovudine + éfavirenz (n = 272)	Lamivudine 150 mg 2 f.p.j. + zidovudine + éfavirenz (n = 273)
Au moins un effet indésirable sévère	24 %	26 %
Élévation des taux de créatine phosphokinase	3 %	4 %
Nausées	3 %	3 %
Élévation des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique	2 %	3 %
Diminution de leucocytes	2 %	2 %
Fatigue	1 %	2 %
Hypertriglycéridémie	2 %	1 %
Étourdissements	1 %	1 %
Vomissements	1 %	<1 %
Troubles du sommeil	1 %	1 %
Douleurs abdominales	1 %	<1 %
Rêves	<1 %	1 %
Élévation des taux d'amylase	1 %	<1 %
Anxiété	1 %	<1 %
Éruptions cutanées	0 %	2 %
Anémie	<1 %	1 %
Troubles dépressifs	<1 %	1 %
Troubles de l'humeur	1 %	<1 %
Infections cutanées	<1 %	<1 %
Infection oreilles/nez/gorge	<1 %	<1 %
Diarrhée	<1 %	<1 %
Céphalées	<1 %	<1 %
Suicide et tentatives de suicide	<1 %	<1 %
Infection des voies respiratoires d'origine virale	<1 %	<1 %
Confusion	<1 %	<1 %
Migraine	<1 %	<1 %
Signes et symptômes généraux	<1 %	<1 %
Malaise	0 %	<1 %
Infection virale	<1 %	0 %
Infection des voies respiratoires inférieures	<1 %	<1 %
Hypotension	0 %	<1 %

^a Plus d'un sujet dans l'un ou l'autre groupe de traitement

Tableau 3: Effets indésirables le plus fréquemment signalés ($\geq 5\%$) dans quatre essais cliniques contrôlé (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001 et NUCB3002)

Effet indésirable	Lamivudine 150 mg 2 f.p.j. + zidovudine (n = 251)	Zidovudine (n = 230)
Organisme dans son ensemble		
Céphalées	35 %	27 %
Malaises et fatigue	27 %	23 %
Fièvre ou frissons	10 %	12 %
Appareil digestif		
Nausées	33 %	29 %
Diarrhée	18 %	22 %
Nausées et vomissements	13 %	12 %
Anorexie ou diminution de l'appétit	10 %	7 %
Douleurs abdominales	9 %	11 %
Crampes abdominales	6 %	3 %
Dyspepsie	5 %	5 %
Système nerveux		
Neuropathies	12 %	10 %
Étourdissements	10 %	7 %
Insomnie et autres troubles du sommeil	11 %	4 %
Troubles dépressifs	9 %	4 %
Appareil respiratoire		
Signes et symptômes nasaux	20 %	11 %
Toux	18 %	13 %
Peau et annexes		
Éruptions cutanées	9 %	6 %
Appareil locomoteur		
Douleurs musculosquelettiques	12 %	10 %
Myalgie	8 %	6 %
Arthralgie	5 %	5 %

Les autres effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients dans les essais cliniques contrôlés, et liés à l'administration de la lamivudine à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de la zidovudine à raison de 600 mg/jour, sont les suivants :

Gastro-intestinal : douleurs et malaises abdominaux (3 %), distension abdominale (3 %), dyspepsie (2 %), douleurs et malaises gastro-intestinaux (3 %), gaz gastro-intestinaux (4 %), hypoptyalisme (2 %) et ulcération de la bouche (1 %).

Appareil locomoteur : atrophie/faiblesse/fatigue musculaire (1 %), myalgie (2 %)

Neurologique : troubles de l'humeur (1 %), troubles du sommeil (4 %), troubles du goût (1 %).

Autres : troubles respiratoires (2 %), signes et symptômes généraux (1 %), douleurs (2 %), troubles de la fonction sexuelle (1 %), troubles de régulation de la température corporelle (1 %).

Peau : prurit (1 %), éruptions cutanées (1 %), sueurs (1 %).

La pancréatite a été observée chez 9 des 13 adultes (0,3 %) participant aux essais cliniques contrôlés EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002 et NUCB3007.

Six pour cent (6 %) des patients traités à l'aide de lamivudine, à raison de 150 mg 2 f.p.j., et de zidovudine à raison de 200 mg 3 f.p.j., lors d'essais cliniques contrôlés, ont cessé le traitement de façon définitive par suite d'effets indésirables que le chercheur a attribués au médicament, comparativement à 7 % des patients recevant de la zidovudine en monothérapie et 13 % des patients recevant de la zidovudine et de la zalcitabine. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné pareille cessation d'un traitement par la lamivudine à raison de 150 mg 2 f.p.j. et la zidovudine à raison de 200 mg 3 f.p.j. ont été les nausées (2 %), les malaises et la fatigue (1 %) et l'anémie (1 %).

La fréquence des anomalies dans les valeurs de laboratoire (anomalies sélectionnées, de grade 3 et 4) en cours de traitement est présentée au Tableau 4.

Tableau 4 : Anomalies dans les valeurs de laboratoire sélectionnées décelées dans des essais portant sur la lamivudine réalisés chez des adultes

Test (taux anormaux)	Étude de 24 semaines sur les marqueurs de substitution (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001, NUCB3002)		Étude portant sur des paramètres cliniques* (NUCB3007)		Étude EPV20001*	
	Lamivudine + Zidovudine	Zidovudine	Lamivudine + traitement courant†	Placebo + traitement courant†	Lamivudine 300 mg 1 f.p.j.‡	Lamivudine 150 mg 2 f.p.j.‡
Neutropénie (NAN < 750/mm ³)	7 %	5 %	15 %	13 %	6 %	6 %
Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	3 %	2 %	2 %	3 %	<1 %	<1 %
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm ³)	<1 %	1 %	3 %	4 %	0 %	<1 %
ALT (> 5,0 x LSN)	4 %	4 %	4 %	2 %	3 %	5 %
AST (> 5,0 x LSN)	2 %	2 %	4 %	2 %	2 %	4 %
Bilirubine (>2,5 x LSN)	<1 %	<1 %	n.e.	n.e.	0 %	<1 %
Amylase (>2,0 x LSN)	4 %	2 %	2 %	1 %	3 %	2 %

* Durée médiane de l'étude : 12 mois

† Traitement courant : zidovudine, zidovudine + didanosine, ou encore zidovudine + zalcitabine

‡ Le traitement était composé de Lamivudine + Zidovudine + éfavirenz.

LSN = limite supérieure de la normale

NAN = Nombre absolu de neutrophiles

n.e. = test non effectué

Pédiatrie

Le Tableau 5 donne la liste de quelques-uns des effets cliniques indésirables et des manifestations physiques dont la fréquence était $\geq 5\%$ lors d'un traitement d'association à l'aide de lamivudine à raison de 4 mg/kg 2 f.p.j. et de zidovudine à raison de 160 mg/m² 3 f.p.j. par rapport à un traitement au moyen de didanosine chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours de traitement antirétroviral).

Tableau 5 : Effets indésirables cliniques et manifestations physiques sélectionnés (fréquence ≥ 5 %) observés chez des enfants dans l'étude ACTG300

Effet indésirable	Lamivudine et zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Organisme dans son ensemble		
Fièvre	25 %	32 %
Gastro-intestinal		
Hépatomégalie	11 %	11 %
Nausées et vomissements	8 %	7 %
Diarrhée	8 %	6 %
Stomatite	6 %	12 %
Splénomégalie	5 %	8 %
Respiratoire		
Toux	15 %	18 %
Bruits respiratoires anormaux ou respiration sifflante	7 %	9 %
Oreilles/nez/gorge		
Signes ou symptômes auriculaires*	7 %	6 %
Écoulement nasal ou congestion	8 %	11 %
Autres		
Éruptions cutanées	12 %	14 %
Lymphadénopathie	9 %	11 %

* Y compris une douleur, un écoulement, un érythème ou une enflure de l'oreille

Le Tableau 6 présente certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours de traitement antirétroviral).

Tableau 6 : Fréquence de certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants dans l'étude ACTG300

Test (taux anormaux)	Lamivudine et zidovudine	Didanosine
Neutropénie (NAN < 400/mm ³)	8 %	3 %
Anémie (Hb < 7,0 g/dL)	4 %	2 %
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm ³)	1 %	3 %
ALT (> 10 x LSN)	1 %	3 %
AST (> 10 x LSN)	2 %	4 %
Lipase (> 2,5 x LSN)	3 %	3 %
Amylase (> 2,5 x LSN)	3 %	3 %

LSN = limite supérieure de la normale NAN = nombre absolu de neutrophiles

On a relevé des cas de pancréatite, parfois mortelle, chez des enfants ayant été exposés à la classe d'agents antirétroviraux nucléosidiques et recevant de la lamivudine seule ou avec d'autres agents antirétroviraux. Lors d'une étude ouverte portant sur la progression posologique (NUCA2002), 14 patients (14 %) ont souffert d'une pancréatite pendant une monothérapie par la lamivudine; trois de ces personnes sont mortes des complications de la pancréatite. Dans une autre étude ouverte (NUCA2005), 12 patients (18 %) ont présenté une pancréatite. Dans l'étude ACTG300, on n'a pas observé de pancréatite chez 236 patients recevant, après répartition aléatoire, lamivudine + zidovudine. On a noté une pancréatite chez un participant qui a reçu, en mode ouvert, de la lamivudine en association avec de la zidovudine et du ritonavir après l'arrêt de la monothérapie par la didanosine.

On a signalé des cas de paresthésie et de neuropathie périphérique chez 15 patients (15 %) de l'étude NUCA2002, chez 6 patients (9 %) prenant part à l'étude NUCA2005 et chez 2 patients (< 1 %) participant à l'étude ACTG300.

Administration unquotidienne (ARROW : COL105677)

L'innocuité de l'administration unquotidienne par rapport à l'administration biquotidienne de la lamivudine a été évaluée dans le cadre de l'essai ARROW. Dans cette étude, l'évaluation principale de l'innocuité était basée sur les effets indésirables de grades 3 et 4. La fréquence des effets indésirables de grade 3 et de grade 4 était similaire chez les sujets qui, au terme de la répartition aléatoire, ont reçu le médicament une fois par jour et chez ceux qui l'ont reçu deux fois par jour. Un effet indésirable de grade 4 (hépatite) dans la cohorte ayant reçu le médicament une fois par jour a été considéré par l'investigateur comme ayant une causalité incertaine, et tous les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas reliés au médicament à l'étude.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Voici d'autres effets indésirables signalés depuis la commercialisation sans égard au lien de causalité. Comme ils ont été signalés volontairement dans une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité possible avec la lamivudine ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme dans son ensemble :	anaphylaxie, fatigue, fièvre, malaise, faiblesse
Appareil digestif :	stomatite
Métabolisme et système endocrinien :	hyperglycémie, hyperlactatémie, acidose lactique et stéatose hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Appareil gastro-intestinal :	diarrhée, nausées, pancréatite, élévations de l'amylase sérique, douleurs abdominales hautes, vomissements
Système hématologique :	érythroblastopénie chronique acquise
Foie :	augmentations transitoires des enzymes hépatiques

Sang et système lymphatique :	anémie, lymphadénopathie, neutropénie, splénomégalie, thrombocytopénie
Système immunitaire :	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire)
Appareil locomoteur :	arthralgie, troubles musculaires, y compris, très rarement, rhabdomyolyse
Système nerveux :	céphalées, neuropathie périphérique, paresthésie
Autres :	alopécie
Peau :	éruptions cutanées, prurit, urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La lamivudine est principalement éliminée par sécrétion active de cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

Effet de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, la lamivudine n'a démontré qu'une faible inhibition, voire aucune, sur les transporteurs de médicaments, comme les transporteurs d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et 1B3 (OATP1B3), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou la P-glycoprotéine (Pgp), les transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et de toxines 1 (MATE1) et MATE2-K ou les transporteurs de cations organiques 3 (OCT3). On n'anticipe donc pas d'effet de la lamivudine sur les concentrations plasmatiques qui sont des substrats de ces transporteurs de médicaments.

La lamivudine est un inhibiteur des OCT1 et des OCT2 *in vitro* dont les valeurs IC₅₀ sont, respectivement, de 17 et 33 µM; par contre, aux expositions thérapeutiques des médicaments (jusqu'à 300 mg), le potentiel de la lamivudine à affecter les concentrations plasmatiques des substrats des OCT1 et OCT2 est faible.

L'effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de la lamivudine

La lamivudine est un substrat de MATE1, MATE2-K et OCT2 *in vitro*. Le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicaments) n'a pas augmenté les concentrations plasmatiques de lamivudine, cependant, cette interaction n'est pas considérée significative sur le plan clinique car aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

La lamivudine est un substrat du transporteur de captation hépatique OCT1. Puisque l'élimination hépatique ne joue qu'un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, il est peu probable que les interactions médicamenteuses provoquées par l'inhibition des OCT1 soient d'importance clinique.

La lamivudine est un substrat de la Pgp et de la BCRP, toutefois, en raison de son importante biodisponibilité, il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle significatif dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, la coadministration de médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux ne risquent pas d'affecter le devenir et l'élimination de la lamivudine.

Interactions médicament-médicament

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. De plus, pour la lamivudine ainsi que l'emtricitabine, le mécanisme de résistance virale se développe par la mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V); par conséquent, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments pris en association pourrait être limitée.	L'emploi concomitant de la lamivudine et de l'emtricitabine ou avec des associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé.
Sorbitol	L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g ou 13,4 g) et d'une dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg s'est traduite par des réductions proportionnelles à la dose de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine (ASC_{∞}) et de 28 %, 52 %, et 55 % de la C_{max} de la lamivudine chez les adultes.	Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante de médicaments contenant du sorbitol et de la lamivudine ou envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée (voir la section Mises en garde et précautions).
Triméthoprim	L'administration de triméthoprim, constituant du cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40 % des taux plasmatiques de lamivudine.	Cependant, à moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du cotrimoxazole. L'administration de cotrimoxazole avec l'association lamivudine / zidovudine chez les patients accusant une atteinte rénale doit être soigneusement évaluée. L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et des doses plus élevées de cotrimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (souvent appelée PPC) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.
Zidovudine	La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).	Une augmentation modeste de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée lors de sa coadministration avec la lamivudine; cependant, l'exposition globale (ASC) n'a pas été significativement altérée. Les taux plasmatiques de zidovudine ne sont pas significativement altérés lorsque cet agent est administré conjointement avec la solution buvable de lamivudine.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par la lamivudine doit être amorcé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie recommandée et modification posologique

La lamivudine peut être prise avec ou sans aliments.

Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La posologie orale recommandée de solution buvable de lamivudine chez les adultes et les adolescents pesant au moins 25 kg est de 300 mg par jour, soit en 2 prises par jour de 150 mg soit en une prise de 300 mg une fois par jour (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg)

La posologie recommandée de solution buvable de lamivudine chez les enfants est de 4 mg/kg 2 fois par jour (jusqu'à concurrence de 150 mg 2 fois par jour) ou de 8 mg/kg 1 fois par jour (jusqu'à concurrence de 300 mg 1 fois par jour) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Taux inférieurs de suppression virologique associés aux solutions buvables chez les enfants).

Enfants de moins de 3 mois

Les données disponibles étant trop fragmentaires, aucune recommandation posologique précise ne peut être proposée (voir la section Pharmacocinétique chez les enfants).

Modification posologique

Les patients présentant une atteinte rénale accusent une augmentation de la C_{max} et de la demi-vie d'élimination de la lamivudine en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine. En outre, la clairance totale apparente de la lamivudine administrée par voie orale diminue à mesure que décroît la clairance de la créatinine. La posologie de la solution buvable de lamivudine en solution peut être ajustée, comme le montrent le Tableau 8 et le Tableau 9, en fonction de la clairance de la créatinine.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère à moins que le patient ne présente aussi une atteinte rénale.

Tableau 8 : Ajustement posologique de la solution buvable de lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie recommandée de solution buvable de lamivudine
≥ 50	150 mg 2 f.p.j ou 300 mg 1 f.p.j.
30 - 50	150 mg 1 f.p.j.
15 – 29	150 mg première dose, puis 100 mg 1 f.p.j.
5 - 14	150 mg première dose, puis 50 mg 1 f.p.j.
< 5	50 mg première dose, puis 25 mg 1 f.p.j.

Tableau 9 : Ajustement posologique de la solution buvable de lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine chez des enfants âgés d’au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie recommandée de solution buvable de lamivudine
30 – 50	4 mg/kg 1 f.p.j.
15 – 29	4 mg/kg première dose puis 2,6 mg/kg 1 f.p.j.
5 – 14	4 mg/kg première dose puis 1,3 mg/kg 1 f.p.j.
< 5	1,3 mg/kg première dose puis 0,7 mg/kg 1 f.p.j.

Oubli d’une dose

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous constatez cet oubli. Puis, continuez comme auparavant.

SURDOSAGE

Pour savoir comment intervenir en cas d’un surdosage présumé, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région

En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s’il y a lieu.

L’administration de charbon activé peut être utilisée pour éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

Étant donné que la lamivudine est dialysable, l’hémodialyse continue pourrait être utilisée dans le traitement du surdosage bien que son application dans ce contexte n’ait pas été étudiée.

Il y a peu de données sur les conséquences de l’ingestion d’une surdose aiguë chez les humains. Il n’y a eu aucun décès, et les patients se sont rétablis. Aucun signe ou symptôme particulier n’a été établi après de telles surdoses.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique, un énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. L'anneau de sucre de la lamivudine est une nouveauté, car il renferme un atome de soufre à la position 3' comme second hétéroatome. La lamivudine est métabolisée par des kinases intracellulaires en triphosphate (TP), son fragment actif (triphosphate de lamivudine ou TP-L). Appartenant à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), la lamivudine est un puissant inhibiteur sélectif de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. *In vitro*, le TP-L a une demi-vie intracellulaire d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le TP-L est un substrat et un inhibiteur compétitif de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la transcriptase inverse se produit par l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. Le L-TP a beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérase de la cellule hôte; il est un faible inhibiteur des ADN polymérase α , β et γ des mammifères.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques atteints d'une infection par le VIH, après administration d'une seule dose orale et de multiples doses orales et intraveineuses (i.v.) variant de 0,25 à 10 mg/kg. Après administration orale de 2 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la lamivudine est de $1,5 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm ET) et la demi-vie d'élimination de $2,6 \pm 0,5$ h. On n'a pas observé de différences significatives entre les valeurs de la demi-vie sur toute la gamme des doses uniques étudiées (de 0,25 à 8 mg/kg). L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose, pour des doses variant de 0,25 à 10 mg/kg.

Dans le cadre d'une étude avec permutation réalisée chez 60 volontaires en santé, on a comparé les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du comprimé de lamivudine à 300 mg administré une fois par jour pendant 7 jours à celles du comprimé de lamivudine à 150 mg administré deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l'ASC_{24,éq} plasmatique, le comprimé de lamivudine à 300 mg administré une fois par jour a entraîné une exposition à la lamivudine similaire à celle notée avec le comprimé à 150 mg administré deux fois par jour. Cependant, la $C_{max,éq}$ a été supérieure de 66 % et la concentration minimale (creux) inférieure de 53 % à celles obtenues avec le schéma d'administration de 150 mg, deux fois par jour. L'exposition intracellulaire au triphosphate de lamivudine mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique était également équivalente pour ce qui est de l'ASC_{24,éq} et de la $C_{max,24,éq}$. Par contre, la concentration minimale (creux) était inférieure à celle enregistrée avec la posologie de 150 mg deux fois par jour.

La pertinence clinique de ces différences (sur le plan des concentrations plasmatiques de lamivudine et des concentrations intracellulaires de triphosphate de lamivudine) est inconnue.

La lamivudine est bien absorbée par l'intestin et la biodisponibilité de la lamivudine orale chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Après administration orale, le temps moyen (t_{max}) pour atteindre la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure. L'administration de la lamivudine sous forme de comprimés est bioéquivalente à celle sous forme de solution buvable pour ce qui est de l'ASC $_{\infty}$ et de la C_{max} chez les adultes. Des différences ont été observées

entre les adultes et les enfants au chapitre de l'absorption (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations particulières et états pathologiques, Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants**).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsque le médicament est administré avec de la nourriture, car la biodisponibilité de la lamivudine n'est pas altérée, bien qu'un retard du t_{max} et une diminution de la C_{max} aient été observés. La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et démontre une liaison limitée à la principale protéine plasmatique, l'albumine.

L'administration conjointe de la zidovudine entraîne une augmentation de 13 % de l' ASC_{∞} de la zidovudine et une augmentation de 28 % des pics plasmatiques. Cela n'est pas considéré comme significatif pour la sécurité du patient et, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La solution buvable de lamivudine doit être conservée entre 15 °C et 25 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution buvable de lamivudine est un liquide clair incolore à jaune pâle, au goût de banane et de fraise, renfermant 10 mg de lamivudine par mL, ainsi que les ingrédients non médicinaux : arôme artificiel et de banane, acide citrique, méthylparabène, propylèneglycol, propylparabène, eau purifiés, citrate de sodium, arôme artificiel de fraise et saccharose. Quantité de 240 mL présentée en flacons (PEHD) de 300 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

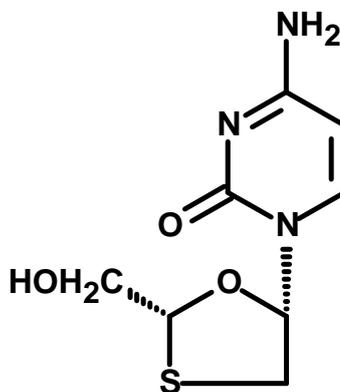
Substance pharmaceutique

Nom propre : Lamivudine

Nom chimique : 2(1H)-Pyrimidinone, 4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-, (2R-cis)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₁N₃O₃S 229,26 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé dont le point de fusion varie entre 173 °C et 179 °C.

Solubilité :

Solvant	Température (°C)	Solubilité (mg/mL)
Eau	25	134,08
Méthanol	25	10,00
Dichlorométhane	25	Pratiquement insoluble
n-Hexane	25	Pratiquement insoluble

pKa et pH : Le pH d'une solution à 1 % p/v dans l'eau est d'environ 6,9. Le pKa déterminé par UV est de 4,30.

ESSAIS CLINIQUES

Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'adulte

L'étude NUCB3007 (CAESAR) multicentrique à double insu et contrôlée par placebo comparait le traitement continu courant [la zidovudine employée seule (62 % des patients) ou la zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine (38 % des patients)] à ce même traitement auquel on a ajouté de lamivudine ou de la lamivudine et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) expérimental, selon une répartition aléatoire de 1:2:1. Au total, 1 816 adultes infectés par le VIH ayant au départ entre 25 et 250 cellules CD4/mm³ (médiane de 122 cellules/mm³) ont été admis à l'étude. L'âge médian des participants était de 36 ans, 87 % d'entre eux étaient des hommes, 84 % avaient déjà reçu des inhibiteurs nucléosidiques et 16 % n'avaient jamais été traités. Les patients ont suivi le traitement à l'étude pendant une période médiane de 12 mois. Le Tableau 10 résume les résultats de cet essai.

Tableau 10 : Nombre de patients (%) ayant connu au moins un événement qui témoigne de la progression de l'infection par le VIH ou étant décédés

Paramètre	Traitement courant (n = 460)	Lamivudine + traitement courant (n = 896)	Lamivudine + INNTI* + traitement courant (n = 460)
Progression de l'infection ou décès	90 (19,6 %)	86 (9,6 %)	41 (8,9 %)
Décès	27 (5,9 %)	23 (2,6 %)	14 (3,0 %)

* Il s'agit d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse expérimental non homologué au Canada.

Essai sur des marqueurs de substitution réalisé chez des adultes n'ayant jamais été traités

EPV20001 est une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo dans laquelle les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 de façon à recevoir de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour ou de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec 300 mg de zidovudine deux fois par jour et 600 mg d'éfavirenz une fois par jour. En tout, 554 adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ont participé à l'essai. Les caractéristiques de la population étudiée étaient les suivantes : hommes (79 %), de race blanche (50 %), âge médian de 35 ans, numération initiale de cellules CD4 de 69 à 1 089 cellules/mm³ (médiane = 362 cellules/mm³), concentrations plasmatiques initiales médianes de l'ARN du VIH de 4,66 log₁₀ copies/mL. Le Tableau 11 présente les pourcentages de patients dont l'ARN du VIH était inférieur à 400 copies/mL et l'issue du traitement.

Tableau 11 : Résultats du traitement à 48 semaines avec répartition aléatoire (analyse en intention de traiter)

Résultat	Lamivudine 300 mg 1 f.p.j. + zidovudine + éfavirenz (n = 278)	Lamivudine 150 mg 2 f.p.j. + zidovudine + éfavirenz (n = 276)
ARN du VIH < 400 copies/mL	64 %	63 %
ARN du VIH ≥ 400 copies/mL*	2 %	2 %
Abandon dû à l'évolution clinique	<1 %	0 %
Abandon dû aux effets indésirables	6 %	12 %
Abandon dû à un échec virologique tel que défini dans le protocole	2 %	2 %
Abandon dû à une réponse insuffisante de la charge virale	1 %	<1 %
Abandon pour d'autres motifs [◇]	24 %	20 %

* Comprend les mesures de l'ARN du VIH obtenues après l'arrêt du médicament à l'étude.

◇ Comprend les désistements, les perdus de vue, la violation du protocole, les données obtenues en dehors des limites de temps définies par l'étude et les patients randomisés mais jamais traités.

Dans le groupe recevant de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour, la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL à la 48^e semaine était semblable chez les sujets dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL et chez ceux dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/mL, soit 68 % et 62 % respectivement. Dans le groupe recevant de la lamivudine deux fois par jour, la proportion de patients qui présentaient un taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL à la 48^e semaine était de 53 % chez les patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL et de 67 % chez ceux dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/mL. La proportion de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL (mesuré à l'aide du test ultrasensible de Roche) à la 48^e semaine était similaire chez les participants recevant de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour (61 %) et ceux qui la recevaient à raison de 150 mg deux fois par jour (62 %). On a observé des augmentations semblables du nombre médian de cellules CD4+ à la 48^e semaine chez les patients recevant de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour (144 cellules/mm³) et chez ceux recevant 150 mg deux fois par jour (146 cellules/mm³).

Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant

L'étude ACTG300, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire comparait l'association lamivudine + zidovudine à la monothérapie par la didanosine. En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours) de traitement antirétroviral ont été admis à cet essai. L'âge médian des participants était de 2,7 ans (de 6 semaines à 14 ans), 58 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 86 % n'étaient pas de race blanche. Le nombre moyen de cellules CD4/mm³ au départ était de 868 (moyenne de 1 060 cellules/mm³ et plage de 0 à 4 650 cellules/mm³ chez les patients de 5 ans ou moins; moyenne de 419 cellules/mm³ et plage de 0 à 1 555 cellules/mm³ chez les patients de plus de 5 ans). Le taux plasmatique moyen de l'ARN du VIH au départ était de 5,0 log₁₀ copies/mL. Les patients qui recevaient la lamivudine plus la zidovudine ont été traités pendant une période médiane de 10,1 mois tandis que ceux qui recevaient seulement la didanosine l'ont été pendant 9,2 mois. Le Tableau 12 résume les résultats de l'étude.

Tableau 12 : Nombre de patients (%) qui atteignent un paramètre clinique principal (progression de l'infection ou décès)

Paramètre	Lamivudine + zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Progression de l'infection par le VIH ou décès (total)	15 (6,4 %)	37 (15,7 %)
Arrêt de croissance	7 (3,0 %)	6 (2,6 %)
Détérioration de l'état du système nerveux central	4 (1,7 %)	12 (5,1 %)
Catégorie clinique C du CDC	2 (0,8 %)	8 (3,4 %)
Décès	2 (0,8 %)	11 (4,7 %)

Administration univoquotidienne

ARROW (COL105677) est un essai multicentrique avec répartition aléatoire d'une durée de cinq ans au cours duquel on a évalué de multiples aspects de la prise en charge clinique de l'infection par le VIH-1 chez des enfants. Des sujets âgés de 3 mois à 17 ans infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités ont été inscrits à l'étude et ont reçu un traitement de première intention renfermant de la lamivudine et de l'abacavir, administré deux fois par jour selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé. Après 36 semaines de traitement, les sujets ont eu la possibilité de participer à la troisième répartition aléatoire de l'essai ARROW, visant à comparer, pendant 96 semaines supplémentaires, l'innocuité et l'efficacité de l'administration univoquotidienne et de l'administration bivoquotidienne de lamivudine et de l'abacavir, en association avec un troisième médicament antirétroviral.

Sur les 1 206 sujets initialement inscrits à l'étude, 669 ont participé à la troisième répartition aléatoire. La suppression virologique n'était pas une exigence pour la participation : au début de l'étude (après un minimum de 36 semaines de traitement à raison de deux prises par jour), 76 % des sujets de la cohorte prenant deux doses par jour présentaient une suppression virologique, comparativement à 71 % des sujets de la cohorte prenant une dose par jour.

La proportion de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 a été inférieur à 80 copies/mL pendant les 96 semaines figure au Tableau 13. Les différences entre les deux groupes de traitement au chapitre de la réponse virologique étaient comparables lorsqu'on prenait en compte les caractéristiques initiales (sexe et âge).

Tableau 13 : Proportions de sujets ayant répondu au traitement, par copies d'ARN du VIH-1, pendant les 96 semaines (à partir de la répartition aléatoire pour recevoir le traitement une fois par jour ou deux fois par jour – Analyse ponctuelle)

	Lamivudine + abacavir 2 fois par jour n = 333 N (%)	Lamivudine + abacavir 1 fois par jour n = 336 N (%)
Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	250 (75)	237 (71)
Différence de risque	-4,5 % (IC à 95 % : de -11,3 % à +2,2 %)	
Semaine 48		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	242 (73)	233 (69)
Différence de risque	-3,3 % (IC à 95 % : de -10,2 % à +3,5 %)	
Semaine 96		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	232 (70)	226 (67)
Différence de risque	-2,4 % (IC à 95 % : de -9,4 % à +4,6 %)	

La prise de l'association de lamivudine et d'abacavir 1 fois par jour s'est révélée non inférieure à la prise 2 fois par jour selon la marge de noninfériorité prédéfinie de -12 %, pour le paramètre principal de < 80 copies/mL à la semaine 48 et y compris à la semaine 96 (le paramètre secondaire) pour tous les autres seuils évalués (< 200 copies/mL, < 400 copies/mL et < 1 000 copies/mL). Les résultats virologiques entre les groupes de traitement étaient comparables lorsqu'on prenait en compte les caractéristiques initiales (sexe, âge ou charge virale au moment de la répartition au hasard).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Propriétés pharmacocinétiques chez l'adulte

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques infectés par le VIH, après administration de doses orales et intraveineuses (i.v.) uniques variant de 0,25 à 8 mg/kg. Des patients recevant des doses multiples de 150 ou de 300 mg 2 f.p.j. ont également été étudiés.

Absorption et biodisponibilité

La lamivudine a été rapidement absorbée après administration orale chez des patients atteints d'une infection par le VIH. Après administration orale de 2 mg/kg à neuf adultes infectés par le VIH, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la lamivudine a été de $1,5 \pm 0,5$ µg/mL (moyenne ± ET). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose, pour des doses variant de 0,25 à 10 mg/kg. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes a été de 86 ± 16 % (moyenne ± ET) pour le comprimé à 150 mg et de 87 ± 13 % pour la solution buvable.

La lamivudine a été administrée par voie orale à 12 sujets asymptomatiques, infectés par le VIH, en deux occasions, une fois à jeun et une autre fois avec de la nourriture. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'exposition générale (ASC) chez les sujets à jeun et chez les sujets qui avaient pris de la nourriture. L'absorption est plus lente lorsque le médicament est administré avec de la nourriture, comme on a pu le constater par la réduction de 47 % dans la C_{max} moyenne par rapport aux chiffres observés chez les sujets à jeun et par le retard dans l'obtention de la concentration maximale.

Distribution

Le volume apparent de distribution après administration i.v. de lamivudine est de $1,3 \pm 0,4$ L/kg, ce qui permet de croire que celle-ci est distribuée dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution est indépendant de la dose et n'a aucune corrélation avec le poids corporel.

La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines dépend de la concentration, le taux de liaison étant de 36 % à des concentrations de $0,1 \mu\text{g/mL}$ et de moins de 10 % à des concentrations $\geq 1 \mu\text{g/mL}$. La distribution de la lamivudine dans le sang humain total a été étudiée *in vitro*. Pour des concentrations allant de $0,1$ à $100 \mu\text{g/mL}$, le taux de lamivudine qui se lie aux érythrocytes varie de 53 % à 57 % et est indépendant de la concentration.

Métabolisme

Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. Chez l'homme, le seul métabolite connu de la lamivudine est le trans-sulfoxyde, qui compte pour moins de 5 % d'une dose orale de 150 mg de lamivudine. La glucuronoconjugaison n'a pas été observée comme voie métabolique de la lamivudine chez l'humain.

Élimination

La plus grande partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Dans les 4 heures suivant la prise d'une dose orale unique, $71 \% \pm 16 \%$ (moyenne \pm ET) de la dose sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine. La clairance totale et la demi-vie d'élimination finale sont indépendantes de la dose et du poids corporel, pour des doses orales variant de 0,25 à 10 mg/kg.

Dans la plus grande partie des études à dose unique menées auprès de patients infectés par le VIH, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($T_{1/2}$) variait de 5 à 7 heures. Lors d'une étude avec échantillonnage important de sang, la demi-vie d'élimination moyenne a été de 11,9 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Adultes présentant une atteinte rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes souffrant d'une infection par le VIH et présentant une atteinte de la fonction rénale. Elles sont résumées au Tableau 14.

Tableau 14 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ET) après la prise d'une dose orale unique de 300 mg de lamivudine chez trois groupes d'adultes présentant différents degrés d'atteinte rénale ($Cl_{cr} > 60$ mL/min, $Cl_{cr} = 10-30$ mL/min et $Cl_{cr} < 10$ mL/min)

Nombre de sujets	6	4	6
Clairance de la créatinine (critère)	> 60 mL/min	10-30 mL/min	< 10 mL/min
Clairance de la créatinine (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2
C_{max} (µg/mL)	2,6 ± 0,5	3,6 ± 0,8	5,8 ± 1,2
ASC_{∞} (µg·h/mL)	11,0 ± 1,7	48,0 ± 19	157 ± 74
Cl/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

Ces résultats montrent que la C_{max} et la demi-vie augmentent à mesure que diminue la clairance de la créatinine. La clairance totale apparente (Cl/F) de la lamivudine diminue à mesure que diminue la clairance de la créatinine. Le t_{max} n'est pas significativement modifié par la fonction rénale. Compte tenu de ces observations, on recommande de modifier la posologie de la lamivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est réduite (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Avec la lamivudine, le risque d'interactions médicamenteuses indésirables est peu probable en raison de son métabolisme limité, de sa faible fixation aux protéines plasmatiques et de la clairance rénale presque totale. L'administration conjointe de zidovudine entraîne une augmentation de 13 % de l' ASC_{∞} de la zidovudine et une augmentation de 28 % des taux plasmatiques maximaux. Ces résultats, même s'ils sont statistiquement significatifs, ne sont pas considérés comme cliniquement importants pour la sécurité du patient et, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Une interaction avec le triméthoprime, composant du co-trimoxazole, provoque une augmentation de 40 % de l' ASC_{∞} de la lamivudine aux doses thérapeutiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, à moins que le patient ne présente aussi une atteinte rénale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants

La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de lamivudine chez 210 enfants. Chez les enfants ayant reçu la lamivudine en solution buvable selon le schéma posologique recommandé, les concentrations plasmatiques de la lamivudine étaient environ 25 % inférieures à celles observées chez les adultes infectés par le VIH-1. Chez les enfants ayant reçu la lamivudine en comprimés selon le schéma posologique recommandé, les concentrations plasmatiques de la lamivudine ont été semblables à celles enregistrées chez les adultes. Les concentrations plasmatiques de la lamivudine étaient plus élevées chez les sujets ayant reçu les comprimés que ceux ayant reçu la solution buvable, car la détermination de la dose en fonction du poids pour les comprimés se traduit par l'administration de doses en mg/kg plus élevées étant donné la biodisponibilité supérieure des comprimés. La biodisponibilité absolue de lamivudine en comprimés et en solution buvable est plus faible chez les enfants que chez les adultes.

La pharmacocinétique de la lamivudine administrée une fois par jour à des enfants âgés de 3 mois à 12 ans infectés par le VIH-1 a été évaluée dans le cadre de trois études (PENTA-15 [n = 17], PENTA-13 [n = 19] et ARROW PK [n = 35]). Il s'agissait d'études de pharmacocinétique ouvertes et croisées comptant deux périodes et visant à comparer la prise biquotidienne et la prise unique quotidienne d'abacavir et de lamivudine. Ces trois études ont montré qu'à la même dose quotidienne totale, l'ASC₀₋₂₄ obtenue après la prise unique quotidienne de lamivudine était équivalente à celle observée après la prise biquotidienne, tant pour la solution buvable que pour les comprimés. La C_{max} moyenne était de 80 à 90 % plus élevée environ lorsque la lamivudine était prise une fois par jour plutôt que deux fois par jour.

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [IC à 95 %]) après l'administration de doses répétées de lamivudine dans 3 études menées chez des enfants

	Étude (nombre de sujets)					
	ARROW PK (n = 35)		PENTA-13 (n = 19)		PENTA-15 (n = 17) ^a	
Fourchette d'âges	3-12 ans		2-12 ans		3-36 mois	
Préparation	Comprimé		Solution buvable et comprimé ^b		Solution buvable	
Paramètre	1 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour	2 fois par jour
C _{max} (µg/mL)	3,17 (de 2,76 à 3,64)	1,80 (de 1,59 à 2,04)	2,09 (de 1,80 à 2,42)	1,11 (de 0,96 à 1,29)	1,87 (de 1,65 à 2,13)	1,05 (de 0,88 à 1,26)
ASC ₍₀₋₂₄₎ (µg•h/mL)	13,0 (de 11,4 à 14,9)	12,0 (de 10,7 à 13,4)	9,80 (de 8,64 à 11,1)	8,88 (de 7,67 à 10,3)	8,66 (de 7,46 à 10,1)	9,48 (de 7,89 à 11,4)

^a N = 16 pour la C_{max} dans l'étude PENTA-15

^b Cinq sujets de l'étude PENTA-13 ont reçu la lamivudine sous forme de comprimés.

La distribution de la lamivudine dans le liquide céphalo-rachidien a été évaluée chez 38 enfants. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien correspondaient à 3 à 47 % de la concentration notée dans un échantillon de sérum prélevé simultanément. On ignore l'importance réelle que revêt la pénétration de ce liquide par rapport à l'efficacité clinique du médicament.

Propriétés pharmacocinétiques chez les femmes enceintes

Après administration par voie orale, la lamivudine a affiché, chez les femmes dont la grossesse était avancée, des propriétés pharmacocinétiques semblables à celles qui ont été observées chez les adultes non enceintes.

MICROBIOLOGIE

Virologie

La lamivudine est un inhibiteur puissant *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. À l'intérieur de la cellule, la lamivudine fait l'objet d'une phosphorylation en son métabolite actif le 5'-triphosphate (triphosphate de lamivudine ou TP-L), dont la demi-vie intracellulaire est d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le principal mode d'action de la lamivudine est l'inhibition de la transcription inverse du VIH due à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. En outre, le TP-L inhibe l'activité de l'ADN polymérase ARN et ADN dépendante de la transcriptase inverse (TI); il est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase α , β et γ des mammifères. La lamivudine n'agit pas comme terminateur caténaire de la synthèse de l'ADN mitochondrial. Elle n'a qu'un faible effet sur le contenu de l'ADN des mitochondries des cellules de mammifères et n'interfère pas avec le métabolisme normal des désoxynucléotides cellulaires (*in vitro*).

Activité *in vitro*

Le rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain ou la réponse clinique, fait encore l'objet de recherches. L'activité anti-VIH *in vitro* des analogues de nucléosides peut varier selon la souche virale, le type de cellule et la méthode de dosage utilisés pour mesurer cette activité. Pour évaluer l'activité de la lamivudine, un certain nombre de combinaisons virus-cellules sont utilisées, et l'activité inhibitrice est mesurée par différentes méthodes de dosage en déterminant la CI₅₀ et la CI₉₀. La lamivudine a fait preuve d'activité anti-VIH-1 et anti-VIH-2 dans toutes les combinaisons virus-cellules testées.

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales en utilisant des cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Aucun effet neutralisant n'a été observé *in vitro* entre la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents mis à l'essai : abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Résistance

Lors d'études non cliniques, des isolats lamivudino-résistants du VIH ont été sélectionnés *in vitro*. Un mécanisme connu de résistance à la lamivudine est la transformation, à partir de la méthionine, de l'acide aminé 184 de la TI en isoleucine ou en valine. Des études *in vitro* indiquent que les isolats viraux zidovudino-résistants peuvent devenir sensibles à la zidovudine lorsqu'ils subissent la mutation 184. La pertinence clinique de ces observations n'est cependant pas bien définie.

En ce qui concerne les isolats prélevés lors d'études cliniques, les données sur la résistance phénotypique ont révélé qu'une résistance à la lamivudine en monothérapie s'est manifestée dans les 12 semaines. Les isolats prélevés chez les patients traités pour la première fois par un agent antirétroviral semblent indiquer que l'association de lamivudine et de zidovudine retarde l'apparition de mutations qui confèrent au virus une résistance à la zidovudine. La thérapie combinée à l'aide de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas prévenu la résistance phénotypique à la lamivudine. Cependant, la résistance phénotypique à la lamivudine n'a pas limité l'activité antirétrovirale du traitement par l'association lamivudine-zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement par association qu'avec la lamivudine administrée seule. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant l'association lamivudine-zidovudine, aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ni à la zidovudine n'a été observée.

Enfants

Les enfants qui ont reçu la solution buvable de lamivudine en association avec des solutions buvables d'autres antirétroviraux (abacavir, névirapine/éfavirenz ou zidovudine) dans le cadre de l'étude ARROW ont développé une résistance virale plus fréquemment que les enfants ayant reçu la présentation en comprimés.

Résistance croisée

La possibilité d'un phénomène de résistance croisée entre les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase agissant contre le VIH est faible, puisque la cible enzymatique visée par ces deux groupes de médicaments n'est pas la même. Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine maintiennent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir maintient son activité antirétrovirale contre le VIH-1 lamivudine-résistant et présentant seulement la mutation M184V. Le mutant M184V de la transcriptase inverse présente une sensibilité réduite (< 4 fois) à la didanosine et à la zalcitabine. La portée clinique de ces constatations est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* n'ont pas été standardisés et les résultats peuvent varier en fonction des facteurs méthodologiques. Des isolats du VIH présentant une polypharmacorésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine, à la stavudine et à la lamivudine ont été recueillis chez un petit nombre de patients qui avaient reçu de la zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine pendant un an ou plus. Le profil de mutations associé au phénomène de résistance dans le cadre du traitement d'association était différent (Ala62→Val, Val75→Ile, Phe77→Leu, Phe116→Tyr et Gln151→Met) de ce qu'on avait observé avec la monothérapie, la mutation 151 ayant été la plus importante pour la polypharmacorésistance. Des études de mutagenèse dirigée ont montré que ces mutations pouvaient également entraîner la résistance à la zalcitabine, à la lamivudine et à la stavudine.

La polypharmaco-thérapie antirétrovirale comprenant la lamivudine s'est révélée efficace chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux ainsi que chez des patients présentant des virus comportant la mutation M184V.

Le lien entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et la réponse clinique au traitement demeure à l'étude.

Étude EPV20001

Analyse génotypique et phénotypique d'isolats du VIH-1 recueillis pendant le traitement chez des patients ayant connu un échec virologique (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, essais cliniques). Les données indiquent que, tout au long des 48 semaines, la lamivudine à posologie unique quotidienne s'est avérée aussi efficace que la lamivudine à posologie biquotidienne. Par ailleurs, l'emploi de la lamivudine une fois par jour pendant 48 semaines n'a pas augmenté la fréquence ni le délai d'émergence de la résistance à la lamivudine ou à d'autres médicaments du régime thérapeutique. La pertinence clinique des modifications génotypiques et phénotypiques associées au traitement par la lamivudine n'est pas pleinement établie.

Cinquante-trois des 554 (10 %) patients admis à l'étude EPV20001 ont connu un échec virologique (concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 \geq à 400 copies/mL) à la 48^e semaine. Après répartition aléatoire, vingt-huit patients ont reçu la lamivudine une fois par jour et 25, la lamivudine deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques initiales médianes de l'ARN du VIH-1 notées chez les patients recevant la lamivudine à raison d'une fois par jour et de deux fois par jour étaient respectivement de 4,9 log₁₀ copies/mL et de 4,6 log₁₀ copies/mL.

L'analyse génotypique des isolats recueillis pendant le traitement chez 22 patients (groupe sous lamivudine à la posologie unique quotidienne) qui avaient connu un échec virologique a révélé que les isolats de 0 patient sur 22 contenaient des mutations émanant du traitement associées à la résistance à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E), ceux de 10 patients sur 22 contenaient des mutations associées à une résistance à l'éfavirenz (L100I, K101E, K103N, V108I ou Y181C) et ceux de 8 patients sur 22 contenaient des mutations associées à une lamivudine-résistance (M184I ou M184V).

L'analyse génotypique d'isolats recueillis pendant le traitement chez des patients (n = 22) du groupe recevant la lamivudine à la posologie biquotidienne a révélé que les isolats d'un patient sur 22 contenaient des mutations émanant du traitement associées à la résistance à la zidovudine, ceux de 7 patients contenaient des mutations émanant du traitement associées à la résistance à l'éfavirenz et enfin ceux de 5 patients contenaient des mutations émanant du traitement associées à la lamivudine-résistance.

L'analyse phénotypique d'isolats recueillis pendant le traitement chez des patients (n = 13) ayant reçu la lamivudine une fois par jour (comparés aux valeurs initiales) a montré que les isolats de 12 patients sur 13 étaient sensibles à la zidovudine, ceux de 8 patients sur 13 étaient moins sensibles à l'éfavirenz et ceux de 7 patients sur 13 avaient une sensibilité moindre à la lamivudine.

L'analyse phénotypique d'isolats recueillis pendant le traitement chez des patients (n = 13) ayant reçu la lamivudine deux fois par jour (comparés aux valeurs initiales) a montré que les isolats des 13 patients étaient sensibles à la zidovudine, ceux de 4 patients sur 13 étaient moins sensibles à l'éfavirenz et ceux de 4 patients sur 13 avaient une sensibilité moindre à la lamivudine.

Cytotoxicité

Les résultats des études sur la cytotoxicité effectuées à l'aide de diverses méthodes de dosage ont montré une faible toxicité de la lamivudine. La cytotoxicité de la lamivudine a été comparée à celle de la zidovudine, de la zalcitabine et de la didanosine dans 4 lignées de cellules T-lymphoblastoïdes, une lignée cellulaire de type monocyte-macrophage, une lignée cellulaire B-lymphoblastoïde et dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP), en utilisant les dosages de la prolifération cellulaire (PC) et de la captation de [³H]-thymidine. Dans le dosage de la PC, la lamivudine a été le moins toxique des quatre produits. Les résultats de la captation de [³H]-thymidine ont démontré une tendance similaire à ceux des dosages de la PC. La lamivudine n'a pas d'effet cytotoxique lorsqu'elle est incubée pendant 10 jours avec des lymphocytes humains activés à l'aide de la phytohémagglutinine (PHA) ou des macrophages humains.

La cytotoxicité des associations lamivudine-zidovudine, lamivudine-zalcitabine et lamivudine-didanosine a été évaluée sur les LSP et les cellules CEM activées à l'aide de la PHA, en mesurant la captation cellulaire de la [³H]-thymidine. La lamivudine a réduit considérablement la cytotoxicité de la zalcitabine, légèrement la cytotoxicité de la zidovudine dans certains cas, et n'a eu aucun effet sur la cytotoxicité de la didanosine.

Lors d'études *in vitro* sur la myélotoxicité, la lamivudine n'a pas entraîné d'effets toxiques sur les cellules souches érythrocytaires, granulocytaires/monocytaires, pluripotentes ou du stroma, prélevées chez des donneurs humains en bonne santé. La lamivudine n'est pas toxique pour les cellules hématopoïétiques non adhérentes, pour les cellules hématopoïétiques soutenant le stroma

chez l'humain, ou pour les fibroblastes du stroma, et n'a entraîné que des altérations minimales sur la production de cytokine (GM-CSF) à partir des cellules du stroma de la moelle osseuse stimulées par des mitogènes. La lamivudine s'est révélée moins toxique que la zidovudine, la zalcitabine, l'ara-C, le 3FT et la stavudine dans ces études. Dans une autre étude, la lamivudine n'a montré aucune toxicité sur les lymphocytes T humains activés.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë ont été effectuées sur la souris et le rat. L'administration orale de très fortes doses de lamivudine (deux doses de 2 000 mg/kg) chez la souris a provoqué une augmentation transitoire de l'activité sexuelle chez les mâles et de l'activité générale chez les mâles et les femelles. Il n'y a pas eu de décès, et aucun signe de toxicité sur les organes cibles n'a été observé. Par conséquent, la dose orale maximale non létale de lamivudine chez la souris est supérieure à deux doses de 2 000 mg/kg.

L'administration intraveineuse d'une dose massive de lamivudine (2 000 mg/kg) a été bien tolérée par la souris et le rat et n'a pas entraîné de toxicité sur les organes cibles. Un certain nombre de signes cliniques non spécifiques ont été observés, ils étaient plus sévères chez le rat, mais étaient tous d'une durée relativement courte.

Toxicité à long terme

Lors d'études sur la toxicité de doses répétées, la lamivudine a été très bien tolérée chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg administrées 2 f.p.j. pendant 6 mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), de la chimie clinique, des résultats des analyses d'urine, ainsi qu'à de l'hyperplasie de la muqueuse du cæcum (au cours de l'étude de 6 mois). L'effet zéro (quant à l'importance sur le plan toxicologique) correspondait à la dose de 450 mg/kg 2 f.p.j.

Chez le chien, des doses orales de 1 500 mg/kg 2 f.p.j. chez les mâles et de 1 000 mg/kg 2 f.p.j. chez les femelles, pendant 12 mois, ont été bien tolérées. Les anomalies liées au traitement comprenaient une diminution du nombre des hématies à toutes les doses étudiées, diminution liée à un accroissement du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, ainsi qu'une réduction du nombre de leucocytes totaux, de neutrophiles et de lymphocytes chez les animaux traités à fortes doses, mais sans effet sur la cytologie de la moelle osseuse. Des décès ont été signalés chez des femelles recevant 1 500 mg/kg 2 f.p.j. au cours d'une étude de 3 mois, mais pas dans une étude de 12 mois portant sur une dose de 1 000 mg/kg 2 f.p.j.

Administrée par voie orale pendant un mois, à raison de 1 000 mg/kg 2 f.p.j., la lamivudine s'est révélée légèrement hématotoxique chez la souris et n'a pas augmenté de façon significative l'hématotoxicité de la zidovudine ni de l'interféron α .

Cancérogénicité et mutagénicité

Des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois ont été menées au cours desquelles on a administré de la lamivudine à des souris et à des rats, à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles observées chez les humains aux doses thérapeutiques recommandées. Les données qui suivent doivent être prises en considération. Chez les souris, la lamivudine a semblé entraîner une fréquence plus élevée de sarcomes

histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). À noter que la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux similaire à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la signification statistique et, de fait, la représentativité clinique des résultats groupés sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel cancérigène pour les humains.

La lamivudine ne s'est pas révélée active lors d'un dépistage de la mutagénicité microbienne ou lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a démontré une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules du lymphome chez la souris. Cependant, la lamivudine n'a pas exercé d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg (environ 65 fois la dose recommandée chez l'humain compte tenu de la surface corporelle).

Reproduction et tératologie

Une série d'études a été effectuée pour évaluer les effets de l'administration orale répétée de la lamivudine sur la reproduction et le développement des mammifères.

Dans une étude sur la fertilité du rat, à l'exception de quelques altérations mineures chez les animaux traités à fortes doses (2 000 mg/kg 2 f.p.j.), la performance globale de reproduction des animaux de génération F₀ et F₁, ainsi que le développement de la génération F₁ et F₂, n'a pas été altérée par le traitement par la lamivudine.

La lamivudine n'est pas tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 2 000 mg/kg 2 f.p.j. et à 500 mg/kg 2 f.p.j. Chez le lapin, une légère augmentation de la fréquence des avortements spontanés avant l'implantation a été observée à des doses de 20 mg/kg 2 f.p.j. et plus, ce qui indique un effet embryolétal précoce possible. On n'a pas observé ce genre d'effet chez le rat. Ces effets, peu marqués, se sont produits à des doses relativement faibles, qui produisent des taux plasmatiques comparables à ceux obtenus chez les patients.

Dans une étude sur la toxicité périnatale, postnatale et juvénile chez le rat, certaines altérations histologiques de nature inflammatoire à la jonction anorectale et une légère hyperplasie épithéliale diffuse du cæcum ont été observées, chez les femelles et les petits, à fortes doses. Une fréquence accrue des mictions à la manipulation a été également observée chez quelques petits recevant 450 ou 2 000 mg/kg. En outre, une réduction du poids des testicules a été constatée chez des mâles juvéniles à des doses de 2 000 mg/kg, et a été attribuée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

RÉFÉRENCES

1. Aboulker JP, Babiker A, Carriere I, Darbyshire JH, Debré M, Delgado A *et al.* A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children - The PENTA-4 Trial. *AIDS*, 1998 Oct. 12(14): F151-F160.
2. Angel JB, Hussey EK, Hall ST, Donn KH, Morris DM, McCormack JP *et al.* Pharmacokinetics of 3TC® (GR109714X) administered with and without food to HIV-infected patients. *Drug Invest.* 1993; 6(2): 70-4.
3. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IVD. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 340-344.
4. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furreri T, Haensel A, Hirschel B *et al.* Hyperlactatemia and Antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *HIV/AIDS CID* 2000; 33: 1931-7.
5. Cammack N, Rouse P, Marr CLP, Reid PJ, Boehme RE, Coates JAV *et al.* Cellular metabolism of (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine. *Biochemical Pharmacology* 1992;43(10):2059-64.
6. Coates JAV, Cammack N, Jenkinson HJ, Jowett AJ, Jowett MI, Pearson BA *et al.* (-)-2'-Deoxy-3'-Thiacytidine is a potent, highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992;36(4):733-39.
7. Coates JAV, Cammack N, Jenkinson HJ, Mutton IM, Pearson BA, Storer R *et al.* The separated enantiomers of 2'-Deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992; 36(1):202-5.
8. DeSimone JA; Pomerantz RJ & Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 447-454.
9. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB *et al.* Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *New Engl J Med* 1995; 333: 1662-9.
10. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New Eng J Med* 1997; 337: 725-33.
11. Hart GJ, Orr DC, Penn CR, Figueiredo HT, Gray NM, Boehme RE *et al.* Effects of (-)-2'-Deoxy-3'-Thiacytidine (3TC®)5'-Triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992;36(8):1688-94.
12. Hirsch H, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-infected Patients. *Clinical Infectious Disease* 2004; 38(8): 1159-66.
13. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy

of AZT- 3TC® combination therapy. *Science* 1995; (269): 696-9

14. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A *et al.* Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a Phase I/II study. *Journal of Infectious Diseases*, juillet 1996. 174(1):16-25.
15. Majluf-Cruz A, Luna-Castaños G, Teviño-Pérez S, Santoscoy M, Nieto-Cisnero L. Lamivudine- induced pure red cell aplasia. *American J of Hematology* 2000; 65(3): 189-191.
16. McKinney RE, Jr., Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ *et al.* A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr* 1998 Oct:133(4):500-8.
17. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: A manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 285-6.
18. Moodley J, Moodley D, Pillay K, Coovadia H, Saba J, van Leewen R. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type I-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998; 178: 1327-33.
19. Moore KHP, Yuen GJ, Raasch RH, Eron JJ, Martin D, Mydlow PK *et al.* Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59 550-8.
20. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility, and possible risk factors. *AIDS*: 2002; 16(10): 1341-49.
21. Pluda JM, Cooley TP, Montaner JS, Shay LE, Reinhalter NE, Warthan SN *et al.* A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995, Jun;171(6):1438-47.
22. Ramos A, Asensio A, Perales I, Montero MC, Martin T. Prolonged paradoxical reaction of tuberculosis in an HIV-infected patient with initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2003; 22(6): 374-376.
23. Rouleau D, Conway B, Raboud J, Rae S, Fransen S, Shillington A *et al.* Stavudine plus lamivudine in advanced human immunodeficiency virus disease: a short-term pilot study. *J Infect Dis* 1997; 176: 1156-60.
24. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency type-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35(10): 1250-7.

25. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary *Mycobacterium avium* Complex infection in patients with Human Immunodeficiency Virus infection: case reports and literature review *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(3): 374-376.
26. Schinazi RF, Chu CK, Peck A, McMillan A, Mathis R, Cannon D *et al.* Activities of the four optical isomers of 2', 3-Dideoxy-3'-Thiacytidine (BCH-189) against human immunodeficiency virus type 1 in human lymphocytes. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992; 36(3): 672-6.
27. Schuurman R, Nijhuis M, VanLeeuwen R, Schipper P, deJong D, Collis P *et al.* Rapid Changes in Human Immunodeficiency Virus Type I RNA Load and Appearance of Drug-Resistant Virus Populations in Persons Treated with Lamivudine (3TC®). *J. of Infectious Diseases* 1995; 171(6): 1411-9.
28. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DM *et al.* Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Medicine* 2002; 81(3): 213-227.
29. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellamonica P, Skinhoj P, Johnson MA *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. *JAMA* 1996; 276: 111-7.
30. Sweeney KR, Hsyu PH, Statkevich P, Taft D. The renal disposition of lamivudine (3TC) in the isolated perfused rat kidney (IPK). *Pharm Res* 1993; 10:S-368.
31. Thaker H, Ong LC. Localised *Mycobacterium avium* complex infection in a patient on HAART. *Clin Microbiol Inf* 2000; 6 (10): 564-566.
32. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003; 79: 535-538.
33. Van Leeuwen R, Lange JMA, Hussey EK, Donn KH, Hall ST, Harker AJ *et al.* The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. *AIDS* 1992; 6: 1471-5.
34. Monographie de produit-3TC® (lamivudine) par ViiV Healthcare ULC, date de révision : le 12 mai 2017, Numéro de contrôle de la présentation : 202946.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Solution buvable de lamivudine

10 mg/mL comme lamivudine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la solution buvable de lamivudine pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre ce médicament. Vous aurez peut-être besoin de le consulter de nouveau au cours de votre traitement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution buvable de lamivudine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

La lamivudine est administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Avant de prendre de la solution buvable de lamivudine, veuillez lire également les renseignements qui accompagnent ces autres médicaments.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus (un type de virus). L'infection par le VIH porte atteinte au système immunitaire et peut conduire au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et à d'autres maladies connexes.

La solution buvable de lamivudine fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Il est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH.

Les effets de ce médicament :

La solution buvable de lamivudine ne guérit pas l'infection par le VIH ni le sida; il réduit la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un faible niveau. En outre, la solution buvable de lamivudine augmente le nombre de lymphocytes CD4 dans votre sang. Les lymphocytes CD4 sont des globules blancs qui jouent un rôle important, car ils aident votre corps à lutter contre l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas la solution buvable de lamivudine si :

- vous avez fait une réaction allergique (hypersensibilité) à la lamivudine, l'ingrédient actif du médicament, qui se trouve dans les médicaments appelés TRIZIVIR[®], COMBIVIR[®] ou KIVEXA[®], ou à tout autre ingrédient de la solution buvable de lamivudine (voir la section Les ingrédients non médicinaux importants sont.)

L'ingrédient médicamenteux est :

La solution buvable de lamivudine renferme 150 mg de lamivudine par cuillerée à table (15 mL).

Les ingrédients non médicinaux sont :

La solution buvable de lamivudine contient également : arômes artificiels de fraise et de banane, acide citrique (anhydre), méthylparabène, propylparabène, propylène glycol, citrate de sodium (dihydraté), saccharose et eau purifiée.

La présentation :

Solution buvable à 10 mg/mL

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Une acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang) et une augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie (hépatomégalie avec stéatose), ayant causé la mort dans certains cas, ont été signalées chez des patients prenant des analogues nucléosidiques, seuls ou en association. Si vous avez des symptômes (voir le tableau des effets secondaires graves), contactez votre médecin.
- Si vous avez une hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre la solution buvable de lamivudine à moins d'avoir reçu des directives de votre médecin, car votre hépatite pourrait s'aggraver ou resurgir. Votre médecin vous surveillera de près pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par la solution buvable de lamivudine.
- Les parents ou les tuteurs doivent être informés de l'importance de surveiller les enfants pour déceler des signes et des symptômes d'une pancréatite (inflammation du pancréas; voir la liste Effets secondaires graves). Si les symptômes de pancréatite se manifestent, communiquez avec votre médecin.

Avant de prendre de la solution buvable de lamivudine, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, les suppléments à base de plantes médicinales et les médicaments en vente libre, ainsi que toutes les maladies que vous avez;
- si vous avez une maladie des reins ou du foie (y compris de l'hépatite B ou C);
- si vous avez déjà pris un médicament de la classe des INTI;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, si vous allaitez ou prévoyez le faire.

Autres mises en garde spéciales

N'oubliez pas que le traitement à l'aide de la solution buvable de lamivudine ne réduit pas le risque de transmettre l'infection à d'autres. Vous pouvez toujours transmettre le VIH par contact sexuel ou par transfusion sanguine. Vous devriez donc prendre les précautions appropriées.

Chez certaines personnes, la prise de médicaments contre le VIH entraîne l'apparition d'autres troubles qui peuvent se révéler graves pour la santé : baisse du nombre de globules sanguins, pancréatite, accumulation de graisse dans le foie, et réactivation d'infections antérieures. Vous devez savoir quels sont les signes et les symptômes à surveiller durant votre traitement par la solution buvable de lamivudine. Prenez le temps de lire la section PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.

Il est important que votre médecin connaisse tous vos symptômes, même si vous pensez qu'ils n'ont aucun rapport avec l'infection par le VIH. Il se peut que votre médecin doive modifier la dose de votre médicament.

Si vous êtes diabétique, notez que chaque dose de 150 mg (15 mL) de solution buvable de lamivudine renferme 3 g de sucre.

Étant donné le contenu en sucre de la solution buvable de lamivudine, vous devez vous brosser les dents régulièrement pour réduire le risque de caries.

Les patients présentant une co-infection par le VIH-1 et le VHC (hépatite C) doivent être informés qu'une décompensation hépatique (trouble du foie sévère qui peut être mortel) est survenue chez des patients co-infectés qui recevaient un traitement d'association contre le VIH-1 et de l'interféron alpha, associé ou non avec de la ribavirine. Consultez immédiatement votre médecin en présence de symptômes du foie, comme les nausées, de la fatigue, des douleurs abdominales, de la jaunisse (jaunissement des yeux ou de la peau) ou un manque d'appétit.

Votre glycémie (glucose) ou votre lipidémie (lipides) pourrait augmenter pendant un traitement contre le VIH. Il est possible que votre médecin vous prescrive des analyses sanguines.

Utilisation de ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir bientôt, il est important d'en informer votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit. On ne sait pas si l'utilisation de la solution buvable de lamivudine est sûre chez la femme enceinte. Votre médecin décidera si vous devez continuer de prendre la solution buvable de lamivudine si vous êtes enceinte. Si vous prenez ce médicament pendant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

Les nouveau-nés et les nourrissons exposés aux inhibiteurs

nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) durant la grossesse ou l'accouchement présentent de faibles élévations temporaires des taux de lactate dans le sang. L'importance clinique de ces élévations temporaires est inconnue.

Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission du VIH au bébé. De très rares cas de maladies affectant le système nerveux du nouveau-né, par exemple un retard de développement et des convulsions, ont été signalés. Les effets à long terme de la lamivudine ne sont pas connus.

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin de ne pas lui transmettre le virus. On retrouve la substance active de la solution buvable de lamivudine dans le lait maternel.

Nous vous recommandons de **ne pas** allaiter votre enfant pendant votre traitement par la solution buvable de lamivudine.

N'oubliez pas que ce médicament est pour vous. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre car il pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez, de façon que vous receviez le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin quels sont ces médicaments, y compris les suppléments vitaminiques, les remèdes homéopathiques ou à base de plantes médicinales, y compris ceux que vous avez achetés vous-même sans ordonnance.

La solution buvable de lamivudine ne doit pas être employée avec l'emtricitabine.

Certains médicaments peuvent modifier les effets de la lamivudine ou augmentent votre risque d'avoir des effets secondaires. Mentionnons notamment :

- les médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide) pris régulièrement;
- le triméthoprime-sulfaméthoxazole (appelé aussi cotrimoxazole), un antibiotique utilisé dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (souvent appelée PPC) ou de la toxoplasmose.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez de la solution buvable de lamivudine **en suivant exactement les directives de votre médecin et essayez de ne pas sauter de doses**. Si vous ne savez pas très bien comment le prendre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Vous pouvez prendre de la solution buvable de lamivudine avec ou sans aliments.

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) :

Prise biquotidienne : une cuillerée à table (15 mL) de solution buvable deux fois par jour. Prise unquotidienne : deux cuillerées à table (30 mL) de solution buvable une fois par jour.

Schéma posologique	Solution buvable
Uniquotidien	Deux cuillerées à table = 30 mL de solution
Biquotidien	Une cuillerée à table = 15 mL de solution

Si vous souffrez d'un trouble rénal, votre dose pourrait être modifiée. Veuillez suivre les instructions de votre médecin.

Enfants (âgés de 3 mois ou plus et pesant moins de 25 kg) :

Si vous donnez de la solution buvable de lamivudine à un enfant, suivez attentivement les instructions du médecin.

La dose recommandée de solution buvable de lamivudine pour les enfants de 3 mois et plus pesant moins de 25 kg est de 4 mg/kg deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 15 mL deux fois par jour) ou de 8 mg/kg une fois par jour (jusqu'à un maximum de 30 mL une fois par jour).

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de solution buvable de lamivudine, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Il est important de prendre ce médicament selon les directives du médecin afin d'en retirer le maximum de bienfaits. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez cet oubli. Puis, continuez comme auparavant. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, la solution buvable de lamivudine peut avoir des effets secondaires. C'est pourquoi il est très important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Consultez votre médecin **lors de votre prochaine visite** si un de ces effets indésirables se produit :

- maux de tête, nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, diarrhée, fièvre, éruptions cutanées, fatigue, sensation généralisée de malaise, engourdissement, sensation de fourmillement ou de faiblesse dans les membres.

La solution buvable de lamivudine peut aussi abaisser le nombre de certains types de globules dans le sang (y compris des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes), ainsi qu'une augmentation de certaines enzymes hépatiques. Des changements touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps, ou vous pourriez développer une maladie auto-immune, c'est-à-dire que votre système immunitaire réagit contre votre propre organisme (p. ex., maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou polymyosite (qui touche les muscles) et ces troubles autoimmuns peuvent s'installer n'importe quand, parfois plusieurs mois après le début du traitement anti-VIH). Il arrive quelquefois que les symptômes soient sévères. Par conséquent, si vous présentez une température élevée (fièvre), des douleurs musculaires ou articulaires, une rougeur, une éruption cutanée, une enflure ou de la fatigue, ou encore tout nouveau symptôme, communiquez avec votre médecin sans délai.

Il faut toujours informer votre médecin ou votre pharmacien de tout effet indésirable que vous avez ressenti, même s'il n'est pas mentionné dans ce feuillet. Par ailleurs, si vous ne vous sentez pas bien sans comprendre pourquoi, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques et symptômes comme le gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge, un sifflement respiratoire soudain, une douleur et un serrement à la poitrine, une éruption cutanée ou de l'urticaire n'importe où sur le corps.			√
	Acidose lactique (taux élevé d'acide lactique dans le sang) et symptômes comme une perte de poids, une fatigue, un malaise, des douleurs abdominales et un essoufflement			√

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie (hépatomégalie grave avec stéatose) et symptômes comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse et de la diarrhée			√
Problèmes de sang et symptômes comme l'anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang), ce qui entraîne de la fatigue, un essoufflement; baisse du nombre de globules blancs, ce qui vous rend plus sujet aux infections		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes comme des maux de ventre intenses, des nausées et vomissements			√

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La solution buvable de lamivudine entre 15 °C et 25 °C.

Comme avec tout autre médicament, gardez la solution buvable de lamivudine hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur le flacon et/ou sur la boîte.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet ne vous dit pas tout sur votre médicament. Si vous avez des questions ou des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. Ne le jetez donc pas tant que vous prenez de la solution buvable de lamivudine.

Pour en savoir plus sur la Solution buvable de lamivudine :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), sur le site du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8,
Canada.

Dernière révision : le 8 mars 2018