

MONOGRAPHIE  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**P<sup>r</sup>HEPTOVIR**

Lamivudine  
comprimés de lamivudine, 100 mg  
solution buvable de lamivudine, 5 mg/mL  
Agent antiviral

GlaxoSmithKline Inc.  
100 Milverton Drive, bureau 800  
Mississauga (Ontario)  
L5R 4H1

Date d'approbation initiale :  
2 décembre 1998

Date de révision :  
17 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 254986

*©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 16 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>14</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14

9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>20</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	20
	Résultats des études : traitement de patients atteints d'hépatite B chronique et présentant des signes de réplication du virus de l'hépatite B (VHB) .....	24
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>30</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

HEPTOVIR (lamivudine) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'hépatite B chronique et qui présentent des signes de réplication du virus de l'hépatite B (VHB).

Cette indication repose principalement sur l'analyse de la réponse histologique et sérologique observée chez des patients atteints d'hépatite B chronique compensée ayant participé à des études effectuées sur une période de un an (voir [14.2 Résultats des études](#)). On dispose de peu de données sur l'emploi du médicament au-delà de un an. L'innocuité et l'efficacité d'HEPTOVIR n'ont pas été établies chez des patients atteints d'hépatopathie décompensée, dans le cadre d'études contrôlées par placebo.

Le point suivant devrait être pris en considération au moment d'instaurer un traitement par HEPTOVIR. En raison des taux élevés de développement de la résistance chez les patients traités, l'instauration d'un traitement par la lamivudine ne doit être envisagée que lorsque le recours à un autre agent antiviral présentant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est pas disponible ou approprié.

Lorsque HEPTOVIR a été administré à des patients atteints d'hépatite B chronique dans le cadre d'études cliniques, il a entraîné une amélioration de l'activité nécro-inflammatoire hépatique, une augmentation de la séroconversion de l'AgHBe, une suppression de l'ADN du VHB et/ou le retour à la normale des taux sériques d'aminotransférases, comparativement au placebo.

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

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du médicament chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### **1.2 Personnes âgées (> 65 ans)**

Les études cliniques sur HEPTOVIR n'incluaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence au moment de choisir une dose pour un patient âgé, compte tenu de la plus grande fréquence d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque dans cette population, ainsi que de la présence de maladies ou de traitements concomitants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

HEPTOVIR est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà démontré une hypersensibilité cliniquement significative à tout ingrédient des produits (voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**, [Tableau 1](#)).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Une résistance du VIH peut survenir chez les patients souffrant d'une hépatite B chronique et ayant une infection non diagnostiquée ou non traitée par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) lorsqu'ils sont traités par HEPTOVIR. HEPTOVIR contient une dose plus faible de l'ingrédient actif (lamivudine) du 3TC qui, lui, est actif contre le VIH (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

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

Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite a été signalée chez des patients qui avaient interrompu leur traitement contre l'hépatite B, notamment avec HEPTOVIR. La fonction hépatique doit être surveillée de près chez les patients qui cessent leur traitement contre l'hépatite B. La reprise du traitement contre l'hépatite B peut être justifiée selon le cas.

Les patients co-infectés par le VIH et le VHB doivent être surveillés de près par des examens cliniques et des analyses de laboratoire pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par HEPTOVIR.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

On peut envisager de cesser le traitement par HEPTOVIR chez les patients immunocompétents, s'il y a séroconversion de l'AgHBe et/ou de l'AgHBs et en présence d'une perte d'efficacité objectivée par des signes récurrents d'hépatite. Les données dont on dispose sur la persistance de la séroconversion longtemps après l'arrêt du traitement par HEPTOVIR sont toutefois limitées. En cas de cessation du traitement par HEPTOVIR, on doit surveiller périodiquement l'état du patient en vue de déceler les signes éventuels d'une récurrence de l'hépatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

La préparation et la dose de lamivudine contenue dans HEPTOVIR ne conviennent pas aux patients qui sont à la fois infectés par l'hépatite B et le VIH. Si l'on doit administrer de la lamivudine à ces patients, la dose plus forte indiquée pour le traitement anti-VIH doit être utilisée dans le cadre d'un traitement d'association, et les monographies de 3TC et d'HEPTOVIR doivent être consultées.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus est de 100 mg de lamivudine une fois par jour (un comprimé ou quatre cuillerées à thé (20 mL) de solution buvable). La durée optimale du traitement n'a pas été établie.

#### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'effectuer des ajustements posologiques en présence d'une atteinte hépatique, à moins qu'elle s'accompagne d'une atteinte rénale.

### Insuffisance rénale

Les concentrations sériques de lamivudine augmentent chez les patients qui accusent une atteinte rénale modérée ou sévère, en raison de la diminution de la clairance rénale du médicament. C'est pourquoi on doit réduire la dose de lamivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. On doit administrer HEPTOVIR en solution buvable lorsqu'il est nécessaire d'administrer des doses inférieures à 100 mg (voir le tableau ci-dessous).

Clairance de la créatinine mL/min	Première dose de lamivudine en solution buvable*	Dose unique quotidienne d'entretien
30 à < 50	20 mL (100 mg)	10 mL (50 mg)
15 à < 30	20 mL (100 mg)	5 mL (25 mg)
5 à < 15	7 mL (35 mg)	3 mL (15 mg)
< 5	7 mL (35 mg)	2 mL (10 mg)

\* La solution buvable HEPTOVIR contient 5 mg de lamivudine par mL.

Les données recueillies chez des patients faisant l'objet d'une hémodialyse intermittente (dialyse de  $\leq 4$  heures, 2 ou 3 fois par semaine) indiquent qu'il n'est pas nécessaire de procéder à d'autres ajustements posologiques pendant la dialyse, une fois qu'on a réduit la dose initiale d'HEPTOVIR pour compenser la clairance de la créatinine.

#### 4.4 Administration

HEPTOVIR peut être pris avec ou sans nourriture.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre son médicament, il doit le prendre dès qu'il se rend compte de son erreur et poursuivre ensuite le traitement comme d'habitude.

### 5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun signe ni symptôme spécifique n'a été relevé à la suite d'un surdosage aigu de lamivudine, à part ceux mentionnés parmi les effets indésirables.

En cas de surdosage, on doit surveiller le patient et instaurer le traitement de soutien standard. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, l'administration de charbon activé pourrait aider à éliminer le médicament non absorbé. Puisque la lamivudine est dialysable, l'hémodialyse continue pourrait être employée dans le traitement du surdosage. Cependant, cette intervention n'a pas été étudiée dans ce contexte.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Voie d'administration, formes posologiques/concentrations et ingrédients non médicinaux

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune synthétique, oxyde de fer rouge synthétique, polyéthylène glycol 400, polysorbate 80 et stéarate de magnésium
	Solution buvable à 5 mg/mL	Acide citrique (anhydre), acide chlorhydrique, arômes artificiels de fraise et de banane, citrate de sodium, eau purifiée, hydroxyde de sodium, méthylparaben, propylène glycol, propylparaben et saccharose

### **Présentation et conditionnement**

Les comprimés HEPTOVIR à 100 mg de couleur caramel, pelliculés et en forme de capsule portent sur une face l'inscription « GX CG5 ». Flacon de 60 comprimés.

La solution buvable HEPTOVIR est un liquide clair incolore à jaune pâle, au goût de banane et de fraise, renfermant 5 mg de lamivudine par mL. Flacon de plastique de 240 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### **Généralités**

L'état des patients doit être évalué à l'instauration du traitement puis régulièrement au cours du traitement d'entretien par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

La durée optimale du traitement n'a pas été établie.

L'efficacité de la lamivudine n'a pas non plus été établie chez les patients réfractaires à l'interféron alpha.

L'hépatite B chronique étant de nature très variable, il est possible que, pendant le traitement, le patient présente un effet de rebond (c.-à-d. augmentation de la charge virale ou des taux d'enzymes hépatiques) ou d'autres effets contradictoires (c.-à-d. augmentation du taux d'ADN du VHB et amélioration des paramètres histologiques du foie). Étant donné que le lien entre les marqueurs sérologiques et histologiques de la réponse au traitement est variable, la décision de poursuivre ou non l'administration d'HEPTOVIR doit être fondée sur l'état clinique et les tendances que présentent les marqueurs sérologiques, plutôt que sur le résultat d'un seul test.

Les patients doivent être informés qu'il n'existe aucune preuve que le traitement de l'hépatite B chronique par HEPTOVIR réduit le risque de transmission, par contact sexuel ou contamination sanguine, du virus de l'hépatite B, et doivent, par conséquent, continuer de prendre les précautions qui s'imposent.

Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés avec l'emploi de la lamivudine chez des patients infectés par le VIH. De rares cas d'anaphylaxie, de rhabdomyolyse et de neuropathie périphérique (< 1 sur 1 000) ont notamment été signalés.

#### **Endocrinien/métabolisme**

On doit aviser les patients diabétiques qu'une dose de la solution buvable HEPTOVIR (100 mg = 20 mL) contient 4 g de saccharose.

#### **Hématologique**

L'administration de doses plus élevées de lamivudine dans le traitement du VIH s'est traduite par de très rares cas d'érythroblastopénie chronique acquise. À ce jour, aucun cas définitif n'a été observé chez des patients souffrant d'hépatite B et traités à la dose recommandée.

#### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

L'innocuité et l'efficacité d'HEPTOVIR n'ont pas été établies chez les patients atteints d'hépatopathie décompensée.

Les patients présentant une fonction hépatique précaire sont exposés à un risque accru de réplication virale active. Chez ces patients, la réactivation de l'hépatite au moment de l'arrêt du traitement par la lamivudine ou la perte d'efficacité durant le traitement peut provoquer une décompensation sévère, voire fatale. On recommande de surveiller chez ces patients les paramètres associés à l'hépatite B, les fonctions hépatique et rénale ainsi que la réponse à l'antiviral durant le traitement. Si le traitement est interrompu pour une quelconque raison, on recommande de suivre ces patients de près pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement.

- **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 en monothérapie ou en association, y compris la lamivudine, dans le traitement de l'infection par le VIH. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. Le sexe féminin et l'obésité peuvent constituer des facteurs de risque. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui recevaient des analogues de nucléosides pour le traitement de l'infection par le VIH; les cas d'acidose lactique ont été rares chez les patients qui recevaient de la lamivudine pour le traitement de l'hépatite B. Il faut particulièrement user de prudence pendant l'administration de 3TC ou d'HEPTOVIR chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique (autre que l'hépatite B), bien que certains cas aient été signalés

chez des patients qui ne présentaient aucun des facteurs de risque connus. Le traitement par HEPTOVIR doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biochimiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité marquée.

- **Pancréatite**

Des cas de pancréatite ont été signalés chez des patients qui recevaient du 3TC (lamivudine). Il s'agissait surtout d'enfants infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un nucléoside.

### **Immunitaire**

Chez les patients porteurs ou non de l'AgHBe, la constitution d'un VHB mutant YMDD (tyrosine-méthionine-aspartate-aspartate) peut entraîner une réponse thérapeutique réduite à la lamivudine, marquée par une hausse des taux d'ADN du VHB et d'ALT comparativement aux taux antérieurs mesurés durant le traitement. Afin de réduire le risque de résistance chez les patients recevant de la lamivudine en monothérapie, un passage à un autre agent ou l'ajout d'un autre agent sans résistance croisée à la lamivudine devrait être envisagé si les concentrations sériques d'ADN du VHB demeurent décelables à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement ou après.

Si le traitement par HEPTOVIR est arrêté ou s'il perd en efficacité, certains patients peuvent manifester des signes cliniques ou biochimiques de récurrence de l'hépatite. L'exacerbation de l'hépatite est surtout décelée par des élévations des taux sériques d'ALT en plus de la réémergence de l'ADN du VHB. La plupart des épisodes semblent avoir évolué spontanément vers la guérison. Les décès attribuables à l'exacerbation de l'hépatite consécutive à l'arrêt du traitement par HEPTOVIR sont peu courants.

Certains patients atteints d'hépatite B chronique peuvent également être infectés par le VIH. La possibilité d'une telle infection concomitante doit être envisagée avant l'instauration du traitement par HEPTOVIR. Les patients ainsi infectés qui reçoivent un traitement antirétroviral contre le VIH comprenant la lamivudine ou chez lesquels un tel traitement s'impose, doivent recevoir la dose de lamivudine habituellement recommandée dans les cas d'infection par le VIH. Par ailleurs, pour les patients co-infectés qui n'ont pas besoin d'antirétroviraux, les bienfaits procurés par la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B chronique doivent être évalués au regard du risque que présente une telle option thérapeutique face à la progression de l'infection par le VIH et à l'émergence possible d'un mutant du VIH pharmacorésistant.

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité de la lamivudine chez les personnes de moins de 16 ans et les patients qui sont également infectés par le virus de l'hépatite delta.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

S'il faut cesser le traitement à l'aide d'HEPTOVIR, on devra évaluer périodiquement l'état des patients en clinique et à l'aide d'épreuves fonctionnelles hépatiques (détermination des taux sériques d'ALT et de bilirubine), pendant au moins quatre mois, en vue de déceler tout signe éventuel de récurrence de l'hépatite; les patients devront ensuite être suivis comme ils le seraient normalement. On dispose actuellement de données insuffisantes sur les bienfaits de la reprise du traitement par HEPTOVIR chez les patients qui ont présenté des signes de récurrence de l'hépatite après l'arrêt de la médication.

### **Rénal**

#### **Atteinte rénale**

Chez les patients présentant une atteinte rénale modérée ou sévère, les concentrations sériques de lamivudine seront plus élevées en raison de la diminution de la clairance rénale du médicament. La

dose de lamivudine doit par conséquent être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

La lamivudine n'a pas été évaluée chez les femmes enceintes. L'emploi de la lamivudine durant la grossesse ne doit être envisagé que si l'utilité thérapeutique possible l'emporte sur les risques éventuels.

Lors d'études cliniques de phase III, 15 grossesses ont été signalées chez des patientes ayant reçu la lamivudine pour le traitement de l'hépatite B chronique. De ce nombre, il y a eu deux cas d'interruption volontaire de la grossesse, 11 naissances normales et, dans deux autres cas, l'issue de la grossesse n'était pas connue. Parmi les 11 enfants qui ne présentaient aucune anomalie à la naissance, l'un d'eux a reçu ultérieurement le diagnostic de prolapsus valvulaire mitral. Mais, de l'avis du chercheur, cette malformation n'était pas attribuable à la lamivudine.

Bien que les études réalisées sur des animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)) ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, il n'y a eu aucune preuve de tératogénicité chez les animaux, mais les résultats obtenus chez des lapines laissent supposer un risque de résorption précoce qui n'a pas été observé chez le rat.

Chez les patientes qui reçoivent HEPTOVIR et qui deviennent enceintes, on doit tenir compte de la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt du traitement par HEPTOVIR.

Compte tenu des données limitées, on n'a pas établi si la lamivudine peut prévenir la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B chez la femme enceinte traitée au moyen d'HEPTOVIR. Il est recommandé de suivre les normes relatives à la vaccination des nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

**Registre des grossesses :** Pour connaître les effets de la lamivudine sur la mère et le fœtus pendant la grossesse, un registre des grossesses a été élaboré. On encourage les médecins à y inscrire leurs patientes en communiquant avec le Service de pharmacovigilance de GlaxoSmithKline Inc., par le biais du Service à la clientèle, au 1-800-387-7374.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes et l'innocuité d'emploi de la lamivudine durant la grossesse n'a pas été établie. On recense dans le Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte des rapports sur plus de 11 000 cas d'exposition (dont plus de 4 500 durant le premier trimestre) à la lamivudine durant la grossesse qui se sont traduits par des naissances vivantes. Moins de 1 % de ces femmes étaient traitées pour une infection par le virus de l'hépatite B; la majorité était traitée pour une infection par le VIH à l'aide de doses plus élevées. On n'a relevé aucune différence entre les anomalies congénitales globales associées à la lamivudine et le taux habituel d'anomalies congénitales qui se chiffre à 2,7 %.

### 7.1.2 Allaitement

Après administration par voie orale de doses multiples de 150 mg ou 300 mg de lamivudine, le médicament a été excrété dans le lait maternel (0,5 à 8,2 µg/mL) à des concentrations semblables à celles qu'on trouve dans le sérum. Dans d'autres études, après administration répétée par voie orale de 150 mg de lamivudine deux fois par jour, le rapport lait/plasma maternel chez la mère variait entre 0,6 et 3,3. Chez le nourrisson, les concentrations sériques médianes de lamivudine se situaient entre 18 et 28 ng/mL et elles n'étaient pas détectables dans l'une des études (sensibilité du test de dosage : 7 ng/mL). La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. On recommande aux femmes qui prennent de la lamivudine de s'abstenir d'allaiter leur enfant, de façon à éviter la survenue possible d'effets indésirables attribuables à la lamivudine chez ce dernier.

La lamivudine ne doit être administrée aux femmes qui allaitent que si les bienfaits escomptés du traitement justifient le risque auquel le nourrisson serait exposé. On doit décider s'il faut arrêter l'allaitement ou interrompre/éviter le traitement par la lamivudine en prenant en considération les avantages de l'allaitement pour l'enfant et les bienfaits thérapeutiques pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants** (< 16 ans) : Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité de la lamivudine chez les personnes de moins de 16 ans et les patients qui sont également infectés par le virus de l'hépatite delta.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées** (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur HEPTOVIR n'incluaient pas suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer si leur réponse au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence au moment de choisir une dose pour un patient âgé, compte tenu de la plus grande fréquence d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque dans cette population, ainsi que de la présence de maladies ou de traitements concomitants. Comme la lamivudine est excrétée en grande partie par les reins et que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale affaiblie, il convient de surveiller la fonction rénale chez ce groupe de patients et d'ajuster la posologie en conséquence (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

HEPTOVIR a été bien toléré lors des études cliniques menées auprès de patients atteints d'hépatite B chronique. La fréquence des effets indésirables a été semblable chez les patients qui ont reçu un placebo et chez ceux traités à l'aide d'HEPTOVIR. Les effets indésirables le plus souvent signalés ont

été : malaise et fatigue, infections des voies respiratoires, céphalées, douleur et malaise abdominaux, nausées, vomissements et diarrhée. Les effets le plus fréquemment observés ( $\geq 5\%$ ) en cours de traitement dans trois études clés (NUCB3009, NUCA3010 et NUCB3010) sont résumés au tableau ci-dessous :

Effets indésirables les plus fréquents	Nombre de patients (%)	
	PLACEBO n = 144	LAM100 mg n = 297
<b>Durant le traitement</b>		
Malaise et fatigue	36 (25 %)	73 (25 %)
Céphalées	30 (21 %)	63 (21 %)
Infection respiratoire d'origine virale	26 (18 %)	61 (21 %)
Douleur et malaise abdominaux	25 (17 %)	41 (14 %)
Diarrhée	18 (13 %)	41 (14 %)
Toux	14 (10 %)	35 (12 %)
Infections des oreilles, du nez ou de la gorge	15 (10 %)	35 (12 %)
Nausées et vomissements	20 (14 %)	43 (14 %)
Douleur et sensation de malaise à la gorge et au niveau des amygdales	12 (8 %)	35 (12 %)
Infections virales des oreilles, du nez et de la gorge	15 (10 %)	29 (10 %)
Douleur musculo-squelettique	14 (10 %)	23 (8 %)
Signes et symptômes nasaux	10 (7 %)	23 (8 %)
Étourdissements	10 (7 %)	22 (7 %)
Troubles du sommeil	11 (8 %)	20 (7 %)
Troubles de la régulation de la température	10 (7 %)	15 (5 %)
Taux enzymatiques anormaux	8 (6 %)	16 (5 %)

La fréquence des anomalies biochimiques observées chez les patients souffrant d'hépatite B chronique a été semblable dans le groupe HEPTOVIR et le groupe placebo, à l'exception des hausses des taux de CK et d'ALT. Les hausses de CK ( $\geq 7$  fois les taux de départ) ont été plus fréquentes dans le groupe recevant HEPTOVIR durant le traitement. Les hausses d'ALT ( $\geq 2$  fois les taux de départ) ont été plus fréquentes dans les groupes HEPTOVIR (après le traitement). Lors des études cliniques contrôlées, cependant, il n'y a pas eu de différences appréciables, après le traitement, entre les patients qui ont reçu HEPTOVIR et ceux recevant un placebo pour ce qui est des hausses cliniquement sévères des taux d'ALT associées à une augmentation de la bilirubine et/ou à des signes d'insuffisance hépatique. Le lien entre les récurrences de l'hépatite et le traitement par HEPTOVIR ou l'affection sous-jacente précédente demeure incertain (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Des cas de pancréatite et de neuropathie périphérique (paresthésies) ont été signalés chez des patients infectés par le VIH, mais aucun lien avec le traitement par la lamivudine (3TC) n'a été clairement établi. Dans les cas d'hépatite B chronique, aucune différence dans la fréquence de ces affections n'a été observée entre les patients qui ont reçu un placebo et ceux traités à l'aide d'HEPTOVIR.

Des cas d'acidose lactique, généralement accompagnée d'une hépatomégalie sévère et d'une stéatose hépatique, ont été signalés chez des patients infectés par le VIH pendant l'administration d'analogues nucléosidiques en association. De tels cas ont été signalés, de façon sporadique, chez des patients atteints d'hépatite B qui présentaient une hépatopathie décompensée. Toutefois, le lien entre HEPTOVIR et ces effets n'a pas été établi.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :

Très courants (> 1/10), courants (> 1/100, < 1/10), peu courants (> 1/1 000, < 1/100), rares (> 1/10 000, < 1/1 000), très rares (< 1/10 000).

### **Troubles hépatobiliaires**

Très courants : hausses de l'ALT

### **Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif**

Courants : hausses de la CK

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Courants : éruption cutanée, prurit

Plusieurs effets indésirables graves associés à la lamivudine (acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose, exacerbation de l'hépatite B après l'arrêt du traitement, pancréatite, et émergence d'un mutant viral affichant une sensibilité réduite et une réponse thérapeutique atténuée) sont également décrits dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme et Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les manifestations suivantes ont été signalées dans le cadre d'un traitement anti-VIH chez des patients qui avaient reçu la lamivudine seule ou en association avec d'autres antirétroviraux. Comme elles sont signalées sur une base volontaire par une population de taille inconnue, on ne peut faire une estimation précise de leur fréquence. Dans bien des cas, il n'a pas été clairement établi si ces effets étaient liés aux produits médicaux ou s'ils découlaient du processus pathologique sous-jacent.

### **Affections du sang et du système lymphatique**

Anémie, neutropénie, érythroblastopénie chronique acquise, thrombocytopénie, lymphadénopathie, splénomégalie

### **Troubles du métabolisme et troubles nutritionnels**

Hyperlactatémie, hyperglycémie, acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme et Hépatique/biliaire/pancréatique](#)), redistribution/accumulation du tissu

adipeux. La fréquence de cette manifestation dépend de plusieurs facteurs notamment de la combinaison particulière de médicaments antirétroviraux.

### **Troubles du système nerveux**

Céphalées, paresthésie, neuropathie périphérique

### **Troubles gastro-intestinaux**

Diarrhée, nausées, pancréatite, augmentation de l'amylose sérique, douleur dans le haut de l'abdomen, vomissements

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Alopécie

### **Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif**

Arthralgie, affections musculaires, y compris myalgie et crampes, rhabdomyolyse

### **Troubles généraux et problèmes liés au site d'administration**

Fatigue, malaise, fièvre

### **Troubles respiratoires**

Bruits respiratoires anormaux / respiration sifflante

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Les risques d'interactions métaboliques sont minces en raison du métabolisme limité du médicament, de sa faible liaison aux protéines plasmatiques et de son élimination rénale presque complète sous forme inchangée.

La lamivudine est principalement éliminée par transport actif des cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés conjointement doit être envisagée surtout s'ils sont principalement éliminés par sécrétion rénale, par l'intermédiaire du système de transport actif des cations organiques, comme c'est le cas pour le triméthoprime. D'autres médicaments (ranitidine, cimétidine, p. ex.) dont l'élimination ne se fait qu'en partie par cette voie n'ont produit aucune interaction avec la lamivudine.

Le risque d'interactions cliniquement significatives entre la lamivudine et des médicaments dont l'élimination se fait principalement par transport actif des anions organiques ou par filtration glomérulaire est faible.

### **Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de la lamivudine**

*In vitro*, la lamivudine est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2-K et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprim (un inhibiteur de ces transporteurs), lorsqu'il est administré en association avec le sulfaméthoxazole, a fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine (voir le [Tableau 2](#)).

La lamivudine est un substrat du transporteur de captage hépatique OCT1. Comme l'élimination hépatique joue un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, il est peu probable que les interactions médicamenteuses attribuables à l'inhibition d'OCT1 soient importantes sur le plan clinique.

*In vitro*, la lamivudine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP, toutefois en raison de sa grande biodisponibilité, il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, l'administration concomitante de médicaments de la classe des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

### **Effet de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents**

*In vitro*, la lamivudine n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs d'anion organique 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou glycoprotéine P (Pgp), les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1, MATE2-K ou le transporteur-3 de cations organiques (OCT3). Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que la lamivudine modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

La lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 *in vitro* avec des valeurs de CI50 de 17 et 33 µM, respectivement, toutefois son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de OCT1 et OCT2 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg, ce qui représente trois fois la dose maximale recommandée pour le traitement du VHB) est faible.

## **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

<b>Nom propre</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Triméthoprimé-sulfaméthoxazole 160 mg/800 mg	Augmentation d'environ 40 % de l'ASC de la lamivudine	La lamivudine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprimé et du sulfaméthoxazole. À moins que le patient ne présente une atteinte rénale, aucun ajustement de la posologie de la lamivudine n'est nécessaire.
Zidovudine	On a observé une légère augmentation de la C <sub>max</sub> (28 %) de la zidovudine lorsqu'elle a été administrée conjointement avec la lamivudine.	L'ASC de la zidovudine n'a pas été significativement modifiée. La zidovudine, pour sa part, n'a pas eu d'effets sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir <a href="#">10.3 Pharmacocinétique</a> ).
Immunosuppresseurs	Aucune interaction défavorable cliniquement significative n'a été observée chez les patients qui ont reçu HEPTOVIR avec des immunosuppresseurs d'usage courant (cyclosporine A, p. ex.).	Aucune étude visant précisément à évaluer ces interactions médicamenteuses avec la lamivudine n'a été réalisée.
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments.	L'administration concomitante d'HEPTOVIR et de l'emtricitabine n'est pas recommandée.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
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 (dose quotidienne pour le traitement du VIH chez les adultes) s'est traduite par des réductions proportionnelles à la dose de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine (ASC <sub>∞</sub> ) et de 28 %, 52 % et 55 % de la C <sub>max</sub> de la lamivudine chez les adultes.	Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante de médicaments contenant du sorbitol et de lamivudine ou envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale du VHB lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée.
Interféron alpha	La lamivudine ne produit pas d'interactions pharmacocinétiques avec l'interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement.	Aucune étude visant précisément à évaluer ces interactions médicamenteuses avec la lamivudine n'a été réalisée.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

HEPTOVIR peut être pris avec ou sans nourriture (voir [10 Pharmacologie clinique, Absorption](#)).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La lamivudine a fait preuve d'une activité antivirale contre le virus de l'hépatite B (VHB) dans toutes les lignées cellulaires évaluées et chez les animaux infectés en laboratoire.

### 10.2 Pharmacodynamie

La lamivudine est métabolisée aussi bien dans les cellules infectées que non infectées en dérivé triphosphate (TP), forme active du composé d'origine. La demi-vie intracellulaire du triphosphate de lamivudine (TP-L) dans les hépatocytes est de 17 à 19 heures *in vitro*. Le TP-L agit comme substrat pour

la polymérase virale du VHB. La formation de l'ADN viral est ainsi bloquée par le monophosphate de lamivudine incorporé dans la chaîne naissante qui interrompt l'élongation de celle-ci.

Le TP-L constitue également un substrat pour l'ADN polymérase des cellules de mammifères, et s'incorpore subséquemment dans l'ADN des cellules de mammifères. Cependant, la lamivudine ainsi incorporée est éliminée de l'ADN des mammifères par les exonucléases 3'-5' de réparation de l'ADN. Les polymérases virales n'ont pas cette fonction de réparation au sein de l'ADN. Par conséquent, à des concentrations *in vitro* inhibant la réplication de l'ADN du VHB dans les cellules infectées, la lamivudine n'exerce aucun effet sur la synthèse de l'ADN mitochondrial des mammifères et n'exerce aucun effet cytotoxique. Les concentrations *in vitro* de lamivudine pouvant provoquer une réduction de l'ADN des mammifères ainsi qu'une cytotoxicité représentent environ 1 000 fois et plus celles qui permettent d'inhiber la réplication du VHB. La lamivudine présente donc une fenêtre thérapeutique élevée.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

La lamivudine est bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal, et la biodisponibilité de la lamivudine par voie orale chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Après l'administration orale, le délai moyen ( $t_{max}$ ) d'obtention de la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) est d'environ une heure. À la dose thérapeutique (100 mg une fois par jour), la  $C_{max}$  est de l'ordre de 1,1 à 1,5 µg/mL, alors que la concentration minimale varie de 0,015 à 0,020 µg/mL.

L'administration de la lamivudine avec de la nourriture entraîne une prolongation du  $t_{max}$  et une diminution de la  $C_{max}$  (pouvant atteindre 47 %), mais ne modifie nullement l'ampleur de l'absorption (selon l'aire sous la courbe [ASC] mesurée). Par conséquent, HEPTOVIR peut être administré avec ou sans nourriture.

Une étude a été réalisée en vue de comparer la biodisponibilité de la solution buvable de lamivudine (20 mL de solution à 5 mg/mL) à celle des comprimés de lamivudine à 100 mg. D'après l'ASC<sub>t</sub> obtenue (3 214 ng·h/mL pour la solution buvable et 3 295 ng·h/mL pour les comprimés), la biodisponibilité de la solution buvable de lamivudine est comparable à celle des comprimés, bien que la  $C_{max}$  enregistrée avec la solution ait été légèrement plus élevée (1 223 ng/mL comparativement à 998 ng/mL).

#### Distribution

Les résultats d'études réalisées sur la lamivudine administrée par voie intraveineuse révèlent que son volume de distribution moyen est de 1,3 L/kg. La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et fait preuve d'un faible taux de liaison à l'albumine dans le plasma.

Des données limitées révèlent que la lamivudine pénètre dans le système nerveux central et atteint le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le rapport des concentrations moyennes de lamivudine dans le LCR et le sérum (LCR/sérum) a été d'environ 0,12 de 2 à 4 heures après l'administration du médicament par voie orale.

## Métabolisme

La lamivudine est principalement éliminée par excrétion rénale, sous forme inchangée. Avec la lamivudine, le risque d'interactions médicamenteuses d'origine métabolique est faible en raison de son métabolisme hépatique limité (de 5 à 10 %) et de son faible taux de liaison aux protéines plasmatiques.

## Élimination

La clairance générale moyenne de la lamivudine est d'environ 0,3 L/h/kg et sa demi-vie d'élimination de 18 à 19 heures. La plus grande partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, par l'intermédiaire des mécanismes de filtration glomérulaire et de sécrétion active (système de transport des cations organiques). La lamivudine est éliminée en majeure partie (71 % ± 16 %) inchangée dans l'urine dans les 4 heures suivant l'administration.

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Chez les personnes âgées, le tableau pharmacocinétique de la lamivudine permet de croire que le vieillissement normal, avec le ralentissement de la fonction rénale qui s'ensuit, n'a pas d'effets cliniques significatifs sur l'ASC de la lamivudine, à moins que la clairance de la créatinine ne soit inférieure à 50 mL/min (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).
- **Grossesse et allaitement** : 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. Les concentrations de lamivudine dans le sérum des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles qui ont été relevées dans le sérum de la mère et du cordon ombilical au moment de l'accouchement.
- **Insuffisance hépatique** : Les données obtenues chez un petit nombre de patients qui présentaient un dysfonctionnement hépatique important, notamment chez ceux atteints d'hépatopathie en phase terminale et qui étaient en attente d'une greffe, portent à croire que les troubles hépatiques ne modifient pas de façon significative les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine, à moins qu'ils ne soient accompagnés d'une atteinte de la fonction rénale. Selon les données pharmacocinétiques de l'ASC, il semble qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients qui présentent une atteinte hépatique modérée ou sévère.
- **Insuffisance rénale** : Des études réalisées chez des patients présentant une atteinte rénale révèlent un effet sur l'élimination de la lamivudine. Aussi est-il nécessaire de réduire la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés HEPTOVIR doivent être conservés entre 2 et 30 °C.

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

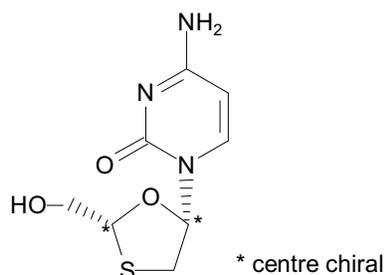
#### Substance pharmaceutique

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 : C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 229,3 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

*Description* : La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé dont le point de fusion est de 176 °C.

*Solubilité* :

Solvant	Température (°C)	Solubilité (mg/mL)
Eau	15	61,3
Eau	25	98,1
Méthanol	25	33,4
Éthanol	25	11,4
Acétone	25	0,94

*pK<sub>a</sub> et pH* :

Le pH d'une solution à 1 % p/v dans l'eau est d'environ 6,9. Le pK<sub>a</sub> déterminé par UV est de 4,30.

*Coefficient de distribution* :

Le coefficient de distribution entre le n-octanol et l'eau à un pH de 7,4 est de -0,7 ± 0,2, selon les valeurs obtenues par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

**Méthodologie et caractéristiques démographiques de l'étude : traitement des patients atteints d'hépatite B chronique et présentant des signes de répllication du virus de l'hépatite B (VHB)**

L'innocuité et l'efficacité d'HEPTOVIR ont été évaluées dans le cadre de cinq études contrôlées réalisées auprès de 856 sujets atteints d'hépatite B chronique compensée. Quatre de ces études étaient contrôlées par placebo et la cinquième (NUCB3010) visait à comparer la lamivudine à l'interféron alpha et à une association lamivudine-interféron alpha. L'une des études (NUCB3014) a été menée auprès de patients infectés par des variantes du VHB pré-nucléocapsidiques. Les sujets de l'étude NUCB3009 ont été inclus dans une étude de suivi (NUCB3018), au cours de laquelle ils ont été traités pendant une période supplémentaire pouvant atteindre deux années. La méthodologie et les résultats des études sont résumés ci-après (voir le [Tableau 3](#)).

**Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques d'essais cliniques menés auprès de patients atteints d'hépatite B chronique et présentant des signes de réplication du virus de l'hépatite B (VHB)**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (% hommes)
NUCA3010	Essai à répartition aléatoire, à double insu visant à comparer HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour à un placebo sur une période de 52 semaines suivie d'un congé thérapeutique de 16 semaines chez des patients n'ayant jamais été traités. Le principal paramètre d'évaluation était l'amélioration de l'état histologique du foie.	100 mg une fois par jour par voie orale pendant 52 semaines suivies d'un congé thérapeutique de 16 semaines chez des patients n'ayant jamais été traités	143	41	83

NUCB3009	Essai à répartition aléatoire, à double insu visant à comparer la lamivudine à 25 mg par jour à HEPTOVIR à 100 mg par jour et à un placebo sur une période de 52 semaines chez des sujets asiatiques. Le principal paramètre d'évaluation était l'amélioration de l'état histologique du foie.	25 mg par jour par voie orale comparativement à HEPTOVIR à 100 mg par jour par voie orale et à un placebo pendant 52 semaines	358	31	73
----------	--	---	-----	----	----

NUCB3010	Essai à répartition aléatoire, partiellement à l'insu, visant à comparer HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour pendant 52 semaines, un placebo pris une fois par jour pendant 8 semaines, suivies par le placebo une fois par jour et une monothérapie par l'interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) pendant 16 semaines, par rapport à HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour pendant 8 semaines, suivies d'HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour et une monothérapie par l'interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) pendant 16 semaines. Le principal paramètre d'évaluation était la séroconversion de l'AgHBe et la suppression concomitante de l'ADN du VHB.	100 mg une fois par jour par voie orale pendant 52 semaines comparativement à un placebo pris une fois par jour pendant 8 semaines, suivies par le placebo une fois par jour et une monothérapie par interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) pendant 16 semaines, par rapport à HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour par voie orale pendant 8 semaines, suivies d'HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour et une monothérapie par l'interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) pendant 16 semaines	230	34	74
----------	---	--	-----	----	----

NUC3018	Essai à double insu et contrôlé par placebo servant de suivi à l'étude NUCB3009. Les patients ont été répartis au hasard de façon à recevoir HEPTOVIR à 100 mg par jour, HEPTOVIR à 25 mg par jour ou un placebo. Le principal paramètre d'évaluation était la suppression soutenue de l'ADN du VHB.	100 mg par jour d'HEPTOVIR par voie orale, 25 mg par jour d'HEPTOVIR par voie orale ou un placebo	334	31	75
NUCB3014	Essai à répartition aléatoire, mené à double insu visant à comparer HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour pendant 52 semaines à un placebo pendant 26 semaines (les sujets qui ne répondaient pas au placebo ont été retirés de l'étude à la semaine 26) auprès de patients ne présentant pas d'AgHBe (variante pré-nucléocapsidique). Les principaux paramètres d'évaluation étaient la disparition de l'ADN du VHB et le retour à la normale des taux d'ALT.	HEPTOVIR à 100 mg une fois par jour par voie orale pendant 52 semaines comparativement à un placebo pendant 26 semaines (les sujets qui ne répondaient pas au placebo ont été retirés de l'étude à la semaine 26)	125	43	80

### Résultats des études : traitement de patients atteints d'hépatite B chronique et présentant des signes de répllication du virus de l'hépatite B (VHB)

#### NUCA3010

Après 52 semaines de traitement, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR ont obtenu une amélioration de l'indice de l'activité nécro-inflammatoire par comparaison à ceux du groupe placebo (53 % pour la lamivudine contre 24 % pour le placebo;  $p < 0,001$ ). La séroconversion de l'AgHBe s'est produite à une fréquence significativement plus grande chez les patients ayant reçu HEPTOVIR (17 %) que chez les patients traités avec le placebo (6 %) ( $p < 0,05$ ). De plus, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR ont obtenu une baisse

soutenue de l'ADN du VHB (quantité non détectable d'ADN du VHB à deux reprises consécutives, sans qu'il y ait deux valeurs positives consécutives jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine) par comparaison au groupe placebo (44 % contre 16 % respectivement;  $p < 0,001$ ). De même, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR (41 %) ont obtenu une normalisation soutenue du taux d'ALT (deux valeurs consécutives d'ALT < limite supérieure de la normale, stables jusqu'à la semaine 52) comparativement au placebo (7 %;  $p < 0,001$ ).

### **NUCB3009**

Après 52 semaines de traitement, un nombre significativement plus grand de patients ayant reçu HEPTOVIR ont obtenu une amélioration de l'indice de l'activité nécro-inflammatoire par comparaison avec ceux du groupe placebo (56 % pour la lamivudine contre 25 % pour le placebo;  $p < 0,001$ ). La séroconversion de l'AgHBe s'est produite à une fréquence significativement plus grande chez les patients ayant reçu HEPTOVIR à 100 mg (16 %) que chez ceux traités avec le placebo (4 %) ( $p < 0,05$ ). De plus, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR à 100 mg ont obtenu une baisse soutenue de l'ADN du VHB par comparaison au groupe placebo (57 % contre 3 % respectivement;  $p < 0,001$ ). De même, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR à 100 mg (72 %) ont obtenu une normalisation soutenue du taux d'ALT comparativement au placebo (24 %;  $p < 0,001$ ).

### **NUCB3010**

Il n'y avait pas de différence statistique entre les taux de séroconversion de l'AgHBe observés dans les trois groupes (18 % HEPTOVIR, 19 % interféron alpha, 29 % HEPTOVIR plus interféron alpha). Une plus grande proportion de patients du groupe HEPTOVIR ont obtenu une normalisation soutenue du taux d'ALT que de patients du groupe ayant reçu l'interféron alpha seul (40 % contre 17 % respectivement;  $p < 0,01$ ), mais on n'a observé aucune différence à cet égard entre le groupe sous HEPTOVIR et celui sous le traitement d'association.

### **NUC3018**

Cinquante-deux pour cent des patients ayant reçu HEPTOVIR à 100 mg quotidiennement pendant deux ans ont obtenu une suppression soutenue de l'ADN du VHB jusqu'à la semaine 104, comparativement à 5 % des patients ayant reçu HEPTOVIR pendant un an, suivi d'un placebo ( $p < 0,001$ ). Une normalisation soutenue du taux d'ALT a été manifeste chez 50 % des patients après 104 semaines de traitement par HEPTOVIR à 100 mg, comparativement à 8 % des patients qui ont reçu le placebo de façon aléatoire après les 52 premières semaines de traitement par HEPTOVIR ( $p < 0,001$ ).

Les patients ont poursuivi leur traitement pendant une année de plus (année 3) et étaient ensuite admissibles à une étude ouverte d'une durée de deux ans (années 4 et 5) pendant laquelle ils ont reçu HEPTOVIR à raison de 100 mg par jour. Une cohorte de 280 patients ont participé au volet ouvert la quatrième année, de sorte qu'ils ont reçu un traitement quotidien par HEPTOVIR (100 mg par jour) pendant une période variant de 2 à 5 ans sur la durée totale de l'étude de 5 ans. Une cohorte distincte, composée de 58 patients, a été assignée, après répartition aléatoire, au traitement par HEPTOVIR à 100 mg par jour dès le début de l'étude et a poursuivi ce traitement jusqu'à la fin de la période de 5 ans. Les patients pouvaient ensuite participer à une période de suivi de six mois. Chez les 58 patients qui avaient reçu le traitement continu par HEPTOVIR (100 mg par jour) pendant 5 ans, le taux de séroconversion de l'AgHBe (perte d'AgHBe et détection de l'AbHBe) et le taux de normalisation de l'ALT étaient de 48 % et de 47 %, respectivement. Les taux initiaux élevés d'ALT étaient un prédicteur favorable de la séroconversion de l'AgHBe chez cette population de patients. En effet, on a enregistré une séroconversion chez 77 % de tous les patients présentant un taux initial d'ALT > 2 fois la limite

supérieure de la normale (LSN), chez 61 % de ceux présentant un taux > 1 fois la LSN et chez 18 % de ceux présentant un taux 1 fois la LSN, respectivement.

La séroconversion de l'AgHBe a été observée chez certains patients présentant une variante YMDD du VHB, quoique la séroconversion ait été plus fréquente chez les patients ne présentant pas de variante du virus (72 % vs 38 % respectivement). La séroconversion de l'AgHBe a été maintenue chez 29 des 33 patients (88 %) suivis pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. La durabilité de la séroconversion a été semblable chez les patients présentant la variante YMDD et chez ceux qui ne la présentaient pas (91 % vs 82 % respectivement).

#### **NUCB3014**

La suppression soutenue de l'ADN du VHB à la semaine 52 a été observée à une fréquence significativement plus élevée au sein du groupe HEPTOVIR (71 %) par rapport au groupe placebo (15 %) ( $p < 0,001$ ), ce qui montre que HEPTOVIR est efficace pour supprimer la réplication du VHB chez les patients porteurs de la variante pré-nucléocapsidique du virus. La normalisation soutenue des taux sériques d'ALT s'est produite chez un nombre significativement plus grand de patients traités par HEPTOVIR (67 %) que de patients qui ont reçu le placebo (5 %).

## **15 MICROBIOLOGIE**

### **Activité antivirale**

La lamivudine est un inhibiteur puissant de la production extracellulaire d'ADN viral par les hépatocytes transfectés par le VHB *in vitro*. Elle a aussi fait preuve d'activité antivirale dans les modèles animaux d'infection au VHB, diminuant les concentrations sériques d'ADN viral chez les chimpanzés atteints d'hépatite B chronique et réduisant l'activité de l'ADN polymérase du VHB. Les concentrations sériques d'AgHBe ont chuté de moitié chez les chimpanzés atteints d'hépatite B chronique qui ont reçu de la lamivudine pendant 28 jours. On a cependant assisté à une reprise de la réplication virale après l'arrêt du traitement dans les études réalisées *in vitro* et *in vivo*. La lamivudine est métabolisée à l'intérieur des hépatocytes en 5'-triphosphate de lamivudine (TP-L), dont la demi-vie intracellulaire est longue (de 17 à 19 heures). La lamivudine agit principalement en s'incorporant – sous forme de monophosphate de lamivudine – à la chaîne d'ADN viral en formation, mettant ainsi fin à son élongation.

### **Cytotoxicité et sélectivité**

Le TP-L exerce, sur la polymérisation de la chaîne d'ADN, un pouvoir d'inhibition plus puissant à l'égard de l'ADN viral que de l'ADN des mammifères. En outre, bien que le TP-L agisse comme substrat pour l'ADN polymérase  $\gamma$  de l'hôte, et qu'il s'incorpore à l'ADN, le produit formé constitue également un substrat pour l'activité de l'exonucléase-3',5' de l'ADN polymérase  $\gamma$  des mitochondries. La lamivudine n'agit donc pas comme terminateur caténaire dans la synthèse de l'ADN mitochondrial. Elle n'a qu'un faible effet sur le contenu de l'ADN mitochondrial des cellules des mammifères et n'interfère pas avec le métabolisme normal des désoxynucléotides cellulaires. Ces données permettent de croire que le pouvoir de toxicité mitochondriale de la lamivudine est faible. La cytotoxicité de la lamivudine est également faible pour une vaste gamme de lignées cellulaires *in vitro*, y compris les cellules souches de la moelle osseuse. En raison de sa faible toxicité mitochondriale et cellulaire, la lamivudine présente un indice thérapeutique élevé. La spécificité de la lamivudine pour le VHB a été démontrée par son absence d'activité sur un certain nombre de virus à ADN et à ARN (à l'exception du VIH) et d'autres micro-organismes, dont les bactéries et les champignons. Ces données révèlent que la lamivudine est un inhibiteur puissant et spécifique du VHB.

## **Résistance**

Les mutations résultant de modifications d'acides aminés dans la région YMDD du site catalytique de la polymérase virale confèrent au VHB une sensibilité réduite à la lamivudine. Les deux principales mutations identifiées sont la méthionine 552 en valine et la leucine 528 en méthionine, ou la méthionine 552 en isoleucine.

Au cours d'études de phase III, les variantes YMDD du VHB ont été détectées à une fréquence de 16 à 32 % après une année de traitement par la lamivudine. La fréquence de la variante YMDD augmente avec la durée du traitement (42 % à 2 ans, 53 % après 3 ans, 69 % après 4 ans, 59 % après 5 ans — NUCB3018 et peut être plus élevée chez les patients immunodéprimés). Bien que le traitement ait permis d'obtenir une meilleure réponse que le placebo, des variantes YMDD ont été associées à des observations indiquant une réduction de la réponse à 52 semaines, par rapport à ce qui a été observé chez des patients traités par la lamivudine qui ne présentaient pas de variantes YMDD.

En général, les patients chez qui on a décelé des variantes YMDD du VHB ont continué d'afficher des taux d'ADN du VHB et d'ALT inférieurs à ceux notés avant le traitement, même si les variantes YMDD étaient présentes depuis 52 semaines ou plus. Les taux de séroconversion observés chez les patients infectés par des variantes YMDD du virus ont été semblables à ceux notés avec le placebo. Étant donné le risque de mutant YMDD du VHB, le maintien de la monothérapie par la lamivudine n'est pas approprié chez les patients dont l'ADN du VHB est décelable dans le sérum à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement ou après.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

**Toxicité aiguë :** Des études de toxicité aiguë ont été effectuées chez la souris et le rat. L'administration orale rapide 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 d'effet toxique 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 rapide 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 d'effet toxique sur les organes cibles. Un certain nombre de signes cliniques non spécifiques ont été observés; ils étaient plus sévères chez le rat, mais ils ont tous été 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 deux fois par jour pendant six mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), du chimisme sanguin, des résultats des analyses d'urine, ainsi qu'à une hyperplasie de la muqueuse du cæcum (au cours de l'étude de six mois). L'effet zéro (quant à l'importance sur le plan toxicologique) correspondait à la dose de 450 mg/kg deux fois par jour.

Chez le chien, des doses orales de 1 500 mg/kg deux fois par jour chez les mâles et de 1 000 mg/kg deux fois par jour 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 total de leucocytes, 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 deux fois par jour au cours d’une étude de trois mois, mais pas dans une étude de 12 mois portant sur une posologie de 1 000 mg/kg deux fois par jour.

Administrée par voie orale pendant un mois, à raison de 1 000 mg/kg deux fois par jour, la lamivudine a démontré un faible pouvoir hématotoxique chez la souris et n’a pas augmenté de façon significative l’hématotoxicité de la zidovudine ni de l’interféron  $\alpha$ .

**Cancérogénicité et génotoxicité :** Des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine menées chez les souris et les rats n’ont révélé aucun potentiel cancérigène à des expositions atteignant 34 fois (souris) et 200 fois (rats) celles observées chez les humains (selon l’ASC) aux doses thérapeutiques recommandées.

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). Fait à noter, la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, semblable à celle observée 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 (2 rates sur 55) et de 300 mg/kg/jour (1 rate sur 55) n’ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales. Fait à noter, 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 de l’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 pertinence 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 ni lors d’un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a fait preuve d’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 4 000 mg/kg par jour (30 à 40 fois plus élevées que les taux plasmatiques prévus en clinique).

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : 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 deux fois par jour), la performance globale de reproduction des animaux des générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub> ainsi que le développement des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>, n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine.

La lamivudine n'était pas tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses allant respectivement jusqu'à 2 000 mg/kg deux fois par jour et à 500 mg/kg deux fois par jour. 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 deux fois par jour et plus, ce qui indique la possibilité d'un effet embryolétal précoce. 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 entraînent des taux plasmatiques comparables à ceux obtenus chez les humains.

Dans une étude de toxicité périnatale, postnatale et juvénile chez le rat, des altérations histologiques de nature inflammatoire à la jonction anorectale ainsi qu'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 la dose de 2 000 mg/kg, et a été attribuée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

Des études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'effets tératogènes ni d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle. On a observé des cas d'embryolétalité précoce induite par la lamivudine chez des lapines gravides ayant reçu des doses comparables à celles administrées chez l'humain.

Conformément aux données indiquant que le médicament traverse le placenta par diffusion passive, les concentrations de lamivudine dans le sérum des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles qui ont été relevées dans le sérum de la mère et du cordon ombilical. Aucun signe d'embryolétalité précoce n'a toutefois été observé chez les rates qui ont reçu des doses équivalent à environ 60 fois la dose utilisée chez l'humain (selon la C<sub>max</sub>).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### <sup>PR</sup>HEPTOVIR

#### comprimés de lamivudine

#### solution buvable de lamivudine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **HEPTOVIR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**HEPTOVIR**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Aggravation de votre hépatite** : Votre hépatite B peut s'aggraver après l'arrêt du traitement par HEPTOVIR. La situation peut être critique. Votre professionnel de la santé surveillera l'hépatite de près si vous mettez fin au traitement. Consultez la section « Autres mises en garde à connaître » pour de plus amples renseignements.
- **Surveillance chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB)** : Si vous êtes infecté par le VIH et le VHB, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HEPTOVIR. Si vous cessez de prendre HEPTOVIR, votre professionnel de la santé fera un suivi rigoureux de votre santé pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
- **Résistance du VIH chez les personnes infectées par le VIH qui n'ont pas reçu de diagnostic ou qui ne sont pas traitées** : Si vous avez contracté une infection par le VIH qui n'est pas traitée, ou si vous ignorez que vous en êtes infecté, HEPTOVIR peut compliquer le traitement de l'infection par le VIH. Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HEPTOVIR si vous êtes infecté par le VIH ou pensez l'être.

#### Pourquoi HEPTOVIR est-il utilisé?

HEPTOVIR est utilisé pour traiter les patients ayant contracté une infection chronique à l'hépatite B et qui présentent des signes de répllication du virus de l'hépatite B.

On ne sait pas si HEPTOVIR est sûr :

- Chez les patients ayant contracté une infection chronique à l'hépatite B et dont le foie gravement atteint ne fonctionne pas adéquatement. On parle alors d'une maladie hépatique décompensée.
- Chez les patients de moins de 16 ans.

### **Comment HEPTOVIR agit-il?**

L'hépatite B est une maladie du foie provoquée par un virus. HEPTOVIR est un type de médicament qu'on appelle antiviral. HEPTOVIR peut réduire la propagation du virus en agissant sur les cellules infectées. Cela peut ainsi permettre de réduire la quantité de virus de l'hépatite B dans le corps. Cela pourrait aussi réduire d'éventuels dommages au foie et améliorer le fonctionnement du foie.

### **Quels sont les ingrédients dans HEPTOVIR?**

Ingrédients médicinaux : lamivudine

Ingrédients non médicinaux du **comprimé** : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, polysorbate et stéarate de magnésium

Ingrédients non médicinaux de la **solution buvable** : acide citrique (anhydre), acide chlorhydrique, arômes artificiels de fraise et de banane, citrate de sodium, eau purifiée, hydroxyde de sodium, méthylparaben, propylène glycol, propylparaben et saccharose

### **HEPTOVIR est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

En comprimés contenant 100 mg de lamivudine

En solution buvable contenant 5 mg/mL de lamivudine

### **Ne prenez pas HEPTOVIR si :**

- vous êtes allergique à la lamivudine ou à tout autre ingrédient d'HEPTOVIR.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HEPTOVIR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez déjà cessé de prendre ce médicament, ou d'autres médicaments pour traiter l'hépatite B, à cause d'une allergie ou d'un effet secondaire;
- avez contracté une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- avez déjà eu, ou avez actuellement, des problèmes de rein;
- avez d'autres problèmes de foie ou êtes susceptible d'avoir des problèmes de foie;
- êtes obèse;
- prenez de l'emtricitabine, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- souffrez de diabète, car la solution buvable contient 4 grammes de saccharose pour chaque dose de 20 mL;
- avez d'autres problèmes de santé.

### **Autres mises en garde à connaître :**

**Infection par le virus de l'hépatite B résistante :** Le virus de l'hépatite B peut changer pendant votre traitement par HEPTOVIR. Cela pourrait compliquer le traitement (résistance au traitement). Si cela se produit, votre hépatite pourrait s'aggraver.

**Infection d'autres personnes par le virus de l'hépatite B :** HEPTOVIR ne protège pas contre la transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Vous devez éviter de transmettre le virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Utilisez toujours un condom lorsque vous avez des relations sexuelles. Ne réutilisez et ne partagez jamais les aiguilles, les seringues ou d'autre matériel d'injection.

**Aggravation de votre hépatite B :** N'arrêtez pas de prendre HEPTOVIR sans avoir reçu de directives de votre professionnel de la santé, car l'hépatite peut s'aggraver. Si vous cessez le traitement, votre professionnel de la santé surveillera l'hépatite de près. Il surveillera également les enzymes de votre foie.

**Grossesse :** Avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez continuer de prendre HEPTOVIR pendant votre grossesse.

**Registre des grossesses :** Il existe un registre pour les femmes qui prennent HEPTOVIR pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de la santé des femmes enceintes et de leurs bébés. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par HEPTOVIR, demandez à votre professionnel de la santé comment procéder pour vous inscrire à ce registre.

**Allaitement :** Si vous allaitez ou prévoyez allaiter, vous devez en informer votre professionnel de la santé. HEPTOVIR peut passer dans le lait maternel et peut nuire au nourrisson. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez allaiter votre nourrisson pendant votre traitement par HEPTOVIR.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec HEPTOVIR :**

- l'emtricitabine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH. Vous ne devez pas prendre HEPTOVIR si vous prenez de l'emtricitabine;
- les médicaments contenant du sorbitol. Ils sont généralement sous forme liquide;
- le triméthoprime-sulfaméthoxazole (appelé aussi co-trimoxazole), un antibiotique utilisé dans le traitement de la pneumonie;
- la zidovudine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH;
- l'interféron alpha, utilisé pour traiter les infections virales.

### **Comment prendre HEPTOVIR :**

- Prenez toujours HEPTOVIR en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé ou pharmacien.
- Vous devez être suivi par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hépatite B pendant que vous prenez HEPTOVIR.
- Vous pouvez prendre HEPTOVIR avec ou sans nourriture.
- Les comprimés HEPTOVIR doivent être avalés entiers avec de l'eau.
- Votre professionnel de la santé vous renseignera sur la durée de votre traitement par HEPTOVIR.

### **Dose habituelle :**

La posologie habituelle d'HEPTOVIR pour les adultes et les adolescents de 16 ans ou plus est de un comprimé par jour ou de quatre cuillerées à thé (20 mL) de solution buvable.

Votre professionnel de la santé devra peut-être réduire la dose d'HEPTOVIR si vous avez des troubles de rein. La solution buvable permet de réduire la dose avec précision.

### **Surdosage :**

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous constatez cet oubli. Puis, continuez comme auparavant. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HEPTOVIR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez HEPTOVIR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- fatigue
- infections des voies respiratoires
- maux de tête
- maux ou malaise d'estomac
- nausées
- vomissements et diarrhée
- toux
- infections aux oreilles, au nez et à la gorge

- douleur musculo-squelettique
- signes et symptômes nasaux
- étourdissements
- troubles du sommeil
- troubles de régulation de la température
- élévation des enzymes hépatiques
- taux élevé des enzymes produits dans les muscles (créatine phosphokinase)
- éruption cutanée
- troubles musculaires (y compris douleur musculaire et crampes)
- perte de cheveux

#### Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Thrombocytopénie</b> (diminution du nombre de plaquettes dans le sang) : petites taches rouges sous la peau, saignement durant plus longtemps qu'à l'habitude, contusions (bleus) se produisant plus facilement.		✓	
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, essoufflement, faiblesse.		✓	
<b>Neutropénie</b> (faible numération des globules blancs) : fatigue, fièvre, infections.		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, douleur et oppression à la poitrine, éruption cutanée ou urticaire sur une partie du corps.		✓	

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Rhabdomyolyse</b> (lésion musculaire) : sensibilité ou douleur musculaire, faiblesse, urine de couleur brun rougeâtre ou thé.		✓	
<b>Neuropathie périphérique</b> (lésion nerveuse) : sensation d'engourdissement dans les mains et les pieds.		✓	
<b>Acidose lactique</b> (excès d'acide lactique dans le sang) : perte de poids, fatigue, sensation d'étourdissement ou de tête légère, malaise, perte d'appétit, douleur abdominale, essoufflement, hépatomégalie sévère et stéatose hépatique (enflure du foie) <b>avec symptômes de problèmes de foie</b> tels que nausées, vomissements, douleur abdominale, faiblesse et diarrhée.			✓
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : crampes abdominales intenses, nausées et vomissements.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conservez les comprimés HEPTOVIR entre 2 et 30 °C, et la solution buvable HEPTOVIR entre 15 et 25 °C.

Garder 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 sur la boîte.

### **Pour en savoir davantage au sujet d'HEPTOVIR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 17 décembre 2021

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.