

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**APO-LAMIVUDINE HBV**

Comprimés de lamivudine

comprimés à 100 mg lamivudine (sous forme de solvate de méthanol de lamivudine), voie orale

Norme Apotex

Antiviral

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
14 septembre 2012

Date de révision :
09 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270532

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Aucune

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 16 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	14

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	18
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	22
14.1	Essais cliniques par indication	22
14.2	Études de biodisponibilité comparative	27
15	MICROBIOLOGIE.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-LAMIVUDINE HBV (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 d'un an (voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Résultats des études](#)). On dispose de peu de données sur l'emploi du médicament au-delà d'un an. L'innocuité et l'efficacité d'APO-LAMIVUDINE HBV 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 APO-LAMIVUDINE HBV. 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 antiviral présentant une barrière génétique à la résistance plus élevée n'est pas disponible ou approprié.

Lorsqu'APO-LAMIVUDINE HBV 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 la lamivudine 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

APO-LAMIVUDINE HBV est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà démontré une hypersensibilité cliniquement significative à tout ingrédient du produit (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT, 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 la lamivudine en comprimés à 100 mg. Les comprimés de lamivudine à 100 mg contiennent une dose plus faible de l'ingrédient actif (lamivudine) par rapport aux comprimés de lamivudine à 150 mg et à 300 mg, lesquels sont actifs contre le VIH (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).

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

Une exacerbation aiguë grave de l'hépatite a été signalée chez des patients qui avaient interrompu leur traitement contre l'hépatite B, notamment le traitement par APO-LAMIVUDINE HBV en comprimés à 100 mg (lamivudine). 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 APO-LAMIVUDINE HBV en comprimés à 100 mg.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On peut envisager de cesser le traitement par APO-LAMIVUDINE HBV en comprimés 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 APO-LAMIVUDINE HBV en comprimés sont toutefois limitées. En cas de cessation du traitement par APO-LAMIVUDINE HBV en comprimés, 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, Système immunitaire](#)).

La préparation et la dose de lamivudine contenue dans APO-LAMIVUDINE HBV en comprimés à 100 mg 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 la lamivudine en comprimés à 150 mg et à 300 mg et de la lamivudine en comprimés à 100 mg doivent être consultées.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'APO-LAMIVUDINE HBV chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus est de 100 mg de lamivudine une fois par jour (un comprimé). 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 présentent une atteinte rénale modérée ou grave, 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 la lamivudine à raison de 5 mg/mL en solution orale 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 orale*	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)

* Solution orale contenant 5 mg/mL de lamivudine.

Les données recueillies chez des patients faisant l'objet d'une hémodialyse intermittente (dialyse de ≤ 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'APO-LAMIVUDINE HBV pour compenser la clairance de la créatinine.

4.4 Administration

APO-LAMIVUDINE HBV 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 s'en aperçoit et poursuivre ensuite le traitement comme d'habitude.

5 SURDOSAGE

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

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

En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer le traitement d'appoint 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 de la surdose. Cependant, cette intervention n'a pas été étudiée dans ce contexte.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg	crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge n° 34690, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques et conditionnement

APO-LAMIVUDINE HBV (lamivudine) à 100 mg : Chaque comprimé pelliculé, biconvexe, en forme de gélule, de couleur orange-brun, portant l'inscription « APO » d'un côté et « LMV 100 » de l'autre, contient 100 mg de solvate de méthanol de lamivudine. Offert en bouteilles de 60 et 100 comprimés.

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'APO-LAMIVUDINE HBV 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 APO-LAMIVUDINE HBV 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 événements 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.

Hématologie

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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité et l'efficacité comprimés de lamivudine 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 grave avec stéatose**

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave 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 nucléosidiques 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 des comprimés de lamivudine à 150 et 300 mg ou des comprimés de lamivudine à 100 mg chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique (autre que l'hépatite B). Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun des facteurs de risque connus. Le traitement par les comprimés de lamivudine doit être interrompu en présence de tout signe clinique ou biochimique évoquant une acidose lactique ou une hépatotoxicité marquée.

- **Pancréatite**

Des cas de pancréatite ont été signalés chez des patients qui recevaient des comprimés de lamivudine à 150 and 300 mg (lamivudine). Il s'agissait surtout d'enfants infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un nucléoside.

Système 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^e semaine de traitement ou après.

Si le traitement par comprimés de lamivudine 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 comprimés de lamivudine 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 comprimés de lamivudine. 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 essais de laboratoire

S'il faut cesser le traitement par APO-LAMIVUDINE HBV, 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 si l'état clinique le justifie. On dispose actuellement de données insuffisantes sur les bienfaits de la reprise du traitement par APO-LAMIVUDINE HBV chez les patients qui ont présenté des signes de récurrence de l'hépatite après l'arrêt du traitement.

Fonction rénale

Patients présentant une atteinte de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, 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 Posologie 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 comprimés de lamivudine et qui deviennent enceintes, on doit tenir compte de la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt du traitement par comprimés de lamivudine.

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 comprimés de lamivudine. Il est recommandé de suivre les normes relatives à la vaccination des nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

Registre des grossesses : Afin de surveiller les effets maternels/fœtaux d'APO-LAMIVUDINE HBV chez les femmes enceintes, un Registre des grossesses a été créé. Les médecins sont encouragés à y inscrire les patientes en communiquant avec le Registre des grossesses pour femmes sous traitement antirétroviral au 1-800-258-4263.

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 deux fois par jour, le médicament a été excrété dans le lait maternel (0,5 à 8,2 mcg/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 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

(≥ 65 ans) : Les études cliniques sur comprimés de lamivudine 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des 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 renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

La lamivudine a été bien tolérée lors des études cliniques menées auprès de patients atteints d'hépatite B chronique. La fréquence des événements indésirables a été semblable chez les patients qui ont reçu un placebo et chez ceux traités à l'aide comprimés de lamivudine. 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 événements indésirables le plus fréquemment observés (≥ 5 %) en cours de traitement dans trois études clés (NUCB3009, NUCA3010 et NUCB3010) sont résumés au tableau ci-dessous :

Événements indésirables les plus fréquents	Nombre de patients (%)	
	PLACEBO n = 144	LAM100 mg n = 297
Durant le traitement		
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 lamivudine et le groupe placebo, à l'exception des hausses des taux de CK et d'ALT. Les hausses de CK (≥ 7 fois les taux de départ) ont été plus fréquentes dans le groupe recevant la lamivudine durant le traitement. Les hausses d'ALT (≥ 2 fois les taux de départ) ont été plus fréquentes dans les groupes recevant la lamivudine (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 la lamivudine 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 la lamivudine ou l'affection sous-jacente précédente demeure incertain (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Des cas de pancréatite et de neuropathie périphérique (ou paresthésie) ont été signalés chez des patients infectés par le VIH, mais aucun lien avec le traitement par la lamivudine (comprimés de lamivudine à 150 mg et 300 mg) 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 des comprimés de lamivudine

à 100 mg.

Des cas d'acidose lactique, généralement accompagnée d'une hépatomégalie grave 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 la lamivudine et ces effets n'a pas été établi.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables :
Très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100), rares (> 1/10 000, < 1/1 000), très rares (< 1/10 000).

Troubles hépatobiliaires

Très fréquents : Hausses d'ALT

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : Hausses de CK

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquent : éruption cutanée, prurit

Plusieurs événements indésirables graves associés à la lamivudine (acidose lactique et hépatomégalie grave 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](#), Endocrinologie et métabolisme et Fonction hépatique/biliaire/pancréatique.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les événements suivants ont été signalés 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 ils sont signalés 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 hématologiques et du système lymphatique

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperlactatémie, hyperglycémie, acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

[Endocrinologie et métabolisme et Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)), redistribution/accumulation du tissu adipeux. La fréquence de cet événement 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'amylase sérique, douleur dans le haut de l'abdomen, vomissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Alopécie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fatigue, malaise, fièvre

Troubles respiratoires

Bruits respiratoires anormaux ou respiration sifflante

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les risques d'interactions métaboliques sont faibles 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 (p. ex. ranitidine, cimétidine) 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 triméthoprime (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'influer sur 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 (gp-P), 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 CI_{50} de 17 et 33 mcM, respectivement; toutefois, son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats d'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

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	Augmentation d'environ 40 % de l'ASC de la lamivudine	La lamivudine n'a pas eu d'effet sur la

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
160 mg/800 mg		pharmacocinétique du triméthoprime 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_{max} (28 %) de la zidovudine lorsqu'elle a été administrée conjointement avec la lamivudine.	Dans l'ensemble, l'ASC n'a pas été significativement modifiée. La zidovudine n'a pas eu d'effets sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir 10.3 Pharmacocinétique).
Immunosuppresseurs	Aucune interaction défavorable cliniquement significative n'a été observée chez les patients qui ont reçu la lamivudine avec des immunosuppresseurs d'usage courant (p. ex. cyclosporine A).	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'APO-LAMIVUDINE HBV et de l'emtricitabine n'est pas recommandée.
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 orale 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_{∞}), 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 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	Aucune étude visant précisément à évaluer ces

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
	avec l'interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement.	interactions médicamenteuses avec la lamivudine n'a été réalisée.

9.5 Interactions médicament-aliment

La APO-LAMIVUDINE HBV peut être prise avec ou sans nourriture (voir [10 Pharmacologie clinique, Absorption](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens 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 subséquentement 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 mcg/mL, alors que la concentration minimale varie de 0,015 à 0,020 mcg/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, APO-LAMIVUDINE HBV peut être administré avec ou sans nourriture.

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 est 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 particulières et états pathologiques

- **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 Posologie 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 insuffisance hépatique modérée ou grave.
- **Insuffisance rénale** : Des études réalisées chez des patients présentant une insuffisance rénale révèlent un effet sur l'élimination de la lamivudine. Par conséquent, il est nécessaire de réduire la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15° à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : lamivudine

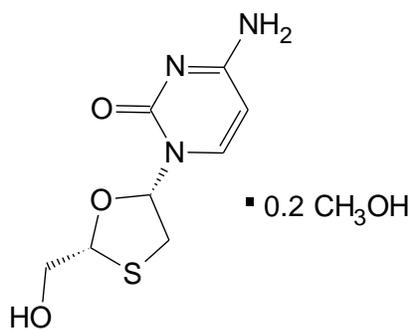
Nom chimique : Solvate de méthanol 4-amino-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]pyrimidin-2(1H)-one

Solvate de méthanol (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone

(-)-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]cytosine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{11}N_3O_3S \cdot 0.2CH_4O$ 235,66 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le solvate de méthanol de lamivudine est une poudre blanc ou blanc cassé

Le point de fusion du solvate de méthanol de lamivudine est de 177-178 °C; le produit est très soluble dans l'eau. Le pKa de la lamivudine protonée est de 4,3. Le pH d'une solution à 1 % sans solvant est de 6,9.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

L'innocuité et l'efficacité de la lamivudine 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 de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (% hommes)
NUCA3010	Essai à répartition aléatoire, à double insu visant à comparer la lamivudine 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 suivie 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	25 mg par jour par voie orale comparativement à	358	31	73

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (% hommes)
	la lamivudine à 25 mg par jour à la lamivudine 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.	la lamivudine à 100 mg par jour par voie orale et à un placebo pendant 52 semaines			
NUCB3010	Essai à répartition aléatoire, partiellement à l'insu, visant à comparer la lamivudine à 100 mg une fois par jour pendant 52 semaines, un placebo pris une fois par jour pendant 8 semaines, suivie 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 la lamivudine à 100 mg une fois par jour pendant 8 semaines, suivie de la lamivudine à 100 mg une fois par jour et une monothérapie par l'interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par	100 mg une fois par jour par voie orale pendant 52 semaines comparativement à un placebo pris une fois par jour pendant 8 semaines, suivie 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 la lamivudine à 100 mg une fois par jour par voie orale pendant 8 semaines, suivie de la lamivudine à 100 mg une fois par jour et une monothérapie par l'interféron alpha (10 MU par voie sous-	230	34	74

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (% hommes)
	semaine) pendant 16 semaines. Le principal paramètre d'évaluation était la séroconversion de l'AgHBe et la suppression concomitante de l'ADN du VHB.	par semaine) pendant 16 semaines			
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 la lamivudine à 100 mg par jour, la lamivudine 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 de lamivudine par voie orale, 25 mg par jour de lamivudine par voie orale ou un placebo	334	31	75
NUCB3014	Essai à répartition aléatoire, mené à double insu visant à comparer la lamivudine 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	La lamivudine 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

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (% hommes)
	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.				

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

NUCA3010

Après 52 semaines de traitement, un nombre significativement plus grand de patients du groupe lamivudine 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 la lamivudine (17 %) que chez les patients sous placebo (6 %) ($p < 0,05$). De plus, un nombre significativement plus grand de patients du groupe lamivudine 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^e semaine) par comparaison au groupe placebo (44 % contre 16 % respectivement; $p < 0,001$). De même, un nombre significativement plus grand de patients du groupe lamivudine (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 la lamivudine 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 la lamivudine à 100 mg (16 %) que chez ceux sous placebo (4 %) ($p < 0,05$). De plus, un nombre significativement plus grand de patients du groupe lamivudine 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 lamivudine 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 % lamivudine, 19 % interféron alpha, 29 % lamivudine plus interféron alpha). Une plus grande proportion de patients du groupe lamivudine 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 lamivudine et celui sous le traitement d'association.

NUC3018

Cinquante-deux pour cent des patients ayant reçu la lamivudine 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 la lamivudine pendant un an, suivie 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 la lamivudine à 100 mg, comparativement à 8 % des patients qui ont reçu le placebo de façon aléatoire après les 52 premières semaines de traitement par la lamivudine ($p < 0,001$).

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 la lamivudine 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 la lamivudine (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 la lamivudine 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 la lamivudine (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 % contre 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 % contre 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 lamivudine (71 %) par rapport au groupe placebo (15 %) ($p < 0,001$), ce qui montre que la lamivudine 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 la lamivudine (67 %) que de patients qui ont reçu le placebo (5 %).

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés d'APO-LAMIVUDINE HBV 100 mg (Apotex Inc.) et des comprimés Epiriv-HBV^{MD} 100 mg (GlaxoSmithKline, USA) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 24 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lamivudine (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	4 910,92 5 009,07 (20)	4 879,80 4 986,07 (21)	100,6	95,8 – 105,7
ASC _i (ng•h/mL)	5 074,57 5 173,25 (20)	5 050,32 5 155,33 (21)	100,5	95,8 – 105,4
C _{max} (ng/mL)	973,53 1 014,27 (30)	1 042,12 1 083,72 (28)	93,4	85,4 – 102,2
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,50 – 3,00)	1,00 (0,50 – 1,75)		
T _{1/2} ⁴ (h)	8,64 (12)	8,94 (14)		

Lamivudine (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
¹ APO-LAMIVUDINE HBV (lamivudine sous forme de solvate de méthanol de lamivudine) en comprimés de 100 mg (Apotex Inc.)				
² Epivir-HBV ^{MD} (lamivudine) en comprimés de 100 mg (GlaxoSmithKline)				
³ Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.				
⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).				

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 répllication 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 γ 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 γ 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^e 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), de la chimie clinique, 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 du taux corpusculaire moyen d'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 carcinogène 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. 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 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 carcinogène 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 capacité globale de reproduction des animaux des générations F0 et F1, ainsi que le développement des générations F1 et F2, n'ont pas été altérés 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 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 équivalant à environ 60 fois la dose utilisée chez l'humain (selon la C_{max}).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Heptovir^{MD} comprimés de lamivudine de 100 mg, numéro de contrôle de la présentation : 254986, Monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (2021-12-17).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-LAMIVUDINE HBV

Comprimés de lamivudine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-LAMIVUDINE HBV** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de 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'**APO-LAMIVUDINE HBV**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Aggravation de votre hépatite** : Votre hépatite B peut s'aggraver après l'arrêt du traitement par APO-LAMIVUDINE HBV. 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 APO-LAMIVUDINE HBV. Si vous cessez de prendre APO-LAMIVUDINE HBV, 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, APO-LAMIVUDINE HBV peut compliquer le traitement de l'infection par le VIH. Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LAMIVUDINE HBV si vous êtes infecté par le VIH ou pensez l'être.

Pourquoi APO-LAMIVUDINE HBV est-il utilisé?

APO-LAMIVUDINE HBV est utilisé pour traiter les patients ayant contracté une infection chronique par le virus de l'hépatite B et qui présentent des signes de réplication du virus de l'hépatite B.

On ne sait pas si APO-LAMIVUDINE HBV est sûr :

- Chez les patients ayant contracté une infection chronique par le virus de 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 APO-LAMIVUDINE HBV agit-il?

L'hépatite B est une maladie du foie provoquée par un virus. APO-LAMIVUDINE HBV est un type de médicament qu'on appelle antiviral. APO-LAMIVUDINE HBV 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 d'APO-LAMIVUDINE HBV?

Ingrédient médicinal : lamivudine (sous forme de solvate de méthanol de lamivudine)

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge – ton orange n° 34690, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-LAMIVUDINE HBV est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés contenant 100 mg de lamivudine

Ne prenez pas APO-LAMIVUDINE HBV si :

- vous êtes allergique à la lamivudine ou à tout autre ingrédient d'APO-LAMIVUDINE HBV.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LAMIVUDINE HBV, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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;
- 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 APO-LAMIVUDINE HBV. 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 : APO-LAMIVUDINE HBV 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 APO-LAMIVUDINE HBV 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 : Avertissez 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 APO-LAMIVUDINE HBV pendant votre grossesse.

Registre des grossesses : Il existe un registre pour les femmes qui prennent APO-LAMIVUDINE HBV 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 APO-LAMIVUDINE HBV, 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. Lamivudine 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 APO-LAMIVUDINE HBV.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec APO-LAMIVUDINE HBV :

- l'emtricitabine, utilisée pour traiter l'infection par le VIH. Vous ne devez pas prendre APO-LAMIVUDINE HBV si vous prenez de l'emtricitabine;
- les médicaments contenant du sorbitol. Ils sont généralement sous forme liquide; le triméthoprim-sulfaméthoxazole (appelé aussi co-trimoxazole ou TMP/SMX), 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 APO-LAMIVUDINE HBV :

- Prenez toujours APO-LAMIVUDINE HBV 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 APO-LAMIVUDINE HBV.
- Vous pouvez prendre APO-LAMIVUDINE HBV avec ou sans nourriture.
- Les comprimés APO-LAMIVUDINE HBV doivent être avalés entiers avec de l'eau.
- Votre professionnel de la santé vous renseignera sur la durée de votre traitement par APO-LAMIVUDINE HBV.

Posologie habituelle :

La posologie habituelle chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus est d'un comprimé une fois par jour. Votre professionnel de la santé pourrait devoir réduire votre dose d'APO-LAMIVUDINE HBV si vous avez des problèmes de reins. La solution orale est offerte de sorte qu'on peut réduire avec précision la dose de votre médicament.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-LAMIVUDINE HBV, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le 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 APO-LAMIVUDINE HBV?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-LAMIVUDINE HBV. 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	
PEU FRÉQUENT			
Thrombopénie (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.		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, essoufflement, faiblesse.		✓	
Neutropénie (faible numération des globules blancs) : fatigue, fièvre, infections.		✓	
RARE			
Réactions allergiques : 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.		✓	
Rhabdomyolyse (lésion musculaire) : sensibilité ou douleur musculaire, faiblesse, urine de couleur brun rougeâtre ou thé.		✓	
Neuropathie périphérique (lésion nerveuse) : sensation d'engourdissement dans les mains et les pieds.		✓	
Acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) : perte de poids, fatigue, sensation d'étourdissement ou de tête légère, malaise, perte d'appétit, douleur abdominale,			✓

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	
essoufflement, hépatomégalie grave et stéatose hépatique (enflure du foie) avec symptômes de problèmes de foie tels que nausées, vomissements, douleur abdominale, faiblesse et diarrhée.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : crampes abdominales intenses, nausées et vomissements.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

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

Conservation :

Conservez les comprimés APO-LAMIVUDINE HBV entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Comme avec tout autre médicament, gardez APO-LAMIVUDINE HBV hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur la bouteille.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LAMIVUDINE HBV :

- 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 <http://www.apotex.com/ca/fr/products>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 09 mai 2023