

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-LAMIVUDINE

Comprimés de Lamivudine (sous forme de solvate de méthanol de lamivudine)

Comprimés à 150 mg et 300 mg, voie orale

Norme Apotex

Agent antirétroviral

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

Date d'approbation initiale :
27 avril 2012

Date de révision :
2 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271187

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	06/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	[suppression] 06/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	06/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	06/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	[suppression] 06/2023

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.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations Particulières.....	10
7.1.1 Femmes Enceintes	10
7.1.2 Femmes Qui Allaitent.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes Âgées	12

8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu Des Effets Indésirables.....	12
8.2	Effets Indésirables Observés Au Cours Des Essais Cliniques.....	12
8.2.1	Effets Indésirables Observés Au Cours Des Essais Cliniques – Enfants	16
8.3	Effets Indésirables Peu Fréquents Observés Au Cours Des Essais Cliniques	18
8.4	Résultats Anormaux Aux Épreuves De Laboratoire : Données Hématologiques, Biochimiques Et Autres Données Quantitatives	18
8.5	Effets Indésirables Signalés Après La Commercialisation Du Produit.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2	Aperçu Des Interactions Médicamenteuses	21
9.4	Interactions Médicament-Médicament	22
9.5	Interactions Médicament-Aliment.....	23
9.6	Interactions Médicament-Herbe Médicinale.....	23
9.7	Interactions Médicament-Examens De Laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1	Mode D'action	23
10.3	Pharmacocinétique	24
11	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14	ESSAIS CLINIQUES.....	29
14.1	Essais Cliniques Par Indication	29
14.2	Résultats Des Études	32
14.3	Études De Biodisponibilité Comparative.....	35
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	40
17.	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	42
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-LAMIVUDINE (lamivudine) en association avec d'autres agents antirétroviraux est indiqué pour le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : APO-LAMIVUDINE est indiqué en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux chez les enfants ayant un poids égal ou supérieur à 14 kg.

- Avant de prescrire APO-LAMIVUDINE en comprimés à des enfants, on doit évaluer leur capacité à avaler des comprimés. Si un enfant n'est pas toujours en mesure de bien avaler les comprimés APO-LAMIVUDINE, la solution orale doit être prescrite.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté antérieurement une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des ingrédients de ce produit (voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**
Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B a été signalée chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et qui ont cessé le traitement par la lamivudine. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par des suivis cliniques et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui ont cessé leur traitement par APO-LAMIVUDINE. L'instauration d'un traitement anti-hépatite B pourrait être justifiée, s'il y a lieu.
- **Pancréatite chez les enfants**
APO-LAMIVUDINE doit être utilisé avec prudence chez les enfants ayant déjà été exposés à des antirétroviraux nucléosidiques, ayant des antécédents de pancréatite ou

présentant d'autres facteurs de risque importants de pancréatite. Le traitement par APO-LAMIVUDINE doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Différences importantes entre les produits contenant de la lamivudine**

Les comprimés et la solution orale de lamivudine utilisés pour traiter l'infection par le VIH-1 contiennent une dose plus élevée de l'ingrédient actif (lamivudine) que les comprimés et la solution orale de lamivudine utilisés pour traiter l'infection chronique par le VHB. Les patients infectés par le VIH-1 ne doivent recevoir que des formes posologiques appropriées pour le traitement du VIH-1.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

APO-LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture.

Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La posologie orale recommandée d'APO-LAMIVUDINE (lamivudine) chez les adultes et les adolescents pesant au moins 25 kg est de 300 mg par jour, soit un comprimé de 150 mg deux fois par jour, soit un comprimé de 300 mg une fois par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Comprimés sécables

APO-LAMIVUDINE est aussi offert en comprimés sécables à l'intention des enfants infectés par le VIH-1 pesant au moins 14 kg, pour qui une forme pharmaceutique solide est appropriée. Avant de prescrire APO-LAMIVUDINE en comprimés, on doit évaluer la capacité des enfants à avaler des comprimés. Si un enfant ne peut avaler des comprimés d'APO-LAMIVUDINE de façon sûre, on doit lui prescrire la solution orale. Le [tableau 1](#) présente la posologie orale recommandée d'APO-LAMIVUDINE en comprimés pour le traitement des enfants atteints d'une infection par le VIH-1.

Tableau 1 - Posologie recommandée d'APO-LAMIVUDINE en comprimés sécables (150 mg) chez les enfants

Poids (kg)	Schéma posologique unquotidien	Schéma posologique biquotidien		Dose quotidienne totale
		Dose du matin	Dose du soir	
14 à < 20	1 comprimé (150 mg)	½ comprimé (75 mg)	½ comprimé (75 mg)	150 mg
≥ 20 à < 25	1 ½ comprimé	½ comprimé	1 comprimé	225 mg

Poids (kg)	Schéma posologique unquotidien	Schéma posologique biquotidien		Dose quotidienne totale
		Dose du matin	Dose du soir	
	(225 mg)	(75 mg)	(150 mg)	
≥ 25	2 comprimés (300 mg)	1 comprimé (150 mg)	1 comprimé (150 mg)	300 mg

Patients pédiatriques pesant moins de 14 kg

L'APO-LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les enfants ayant un poids inférieur à 14 kg, car il n'est pas possible d'effectuer un ajustement de dose approprié chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave à moins que le patient ne présente aussi une insuffisance rénale.

Insuffisance rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale présentent une augmentation de la C_{max} et de la demi-vie d'élimination de la lamivudine en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine. En outre, la clairance totale apparente de la lamivudine administrée par voie orale diminue à mesure que décroît la clairance de la créatinine. La posologie d'APO-LAMIVUDINE doit être ajustée, comme le montrent le [tableau 2](#) en fonction de la clairance de la créatinine.

APO-LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les adultes et les enfants ayant un poids égal ou supérieur à 25 kg qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, car il n'est pas possible d'effectuer un ajustement posologique approprié chez ces patients.

APO-LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les enfants présentant une atteinte rénale et pesant moins de 25 kg, car il n'est pas possible d'effectuer un ajustement posologique approprié chez ces patients.

Tableau 2 - Modification posologique d'APO-LAMIVUDINE en fonction de la clairance de la créatinine chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg

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

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

L'administration de charbon activé peut être utilisée pour éliminer la substance active non absorbée. On recommande l'administration de mesures de soutien générales.

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

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 150 mg et à 300 mg	Crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde ferreux et ferrique (comprimé à 300 mg), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-LAMIVUDINE à 150 mg : chaque comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé, biconvexe et en forme de losange contient 150 mg de lamivudine. Il porte sur un côté l'inscription « APO », et sur l'autre côté les inscriptions « LMV » et « 150 » séparées par une ligne de sécabilité. Offert en bouteilles de 100 ou 60 comprimés.

APO-LAMIVUDINE à 300 mg : chaque comprimé pelliculé gris, biconvexe et en forme de losange contient 300 mg de lamivudine. Il porte sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre côté l'inscription « LMV 300 ». Offert en bouteilles de 100 et de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

APO-LAMIVUDINE (lamivudine) ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de la lamivudine comprimés de lamivudine et solution orale, comprimés de lamivudine et de zidovudine, comprimés d'abacavir et lamivudine, comprimés dolutégravir, abacavir et lamivudine, ou comprimés de dolutégravir et lamivudine.

APO-LAMIVUDINE ne doit pas non plus être administré en concomitance avec des produits contenant de l'emtricitabine, comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, capsules d'emtricitabine, comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, comprimés d'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, comprimés d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, comprimés d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, comprimés d'emtricitabine/ténofovir alafénamide, comprimés de bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide, comprimés de darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, ou comprimés d'emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide.

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

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

Endocrinologie et métabolisme

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les changements apportés au mode de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. La dyslipidémie et les hausses de la glycémie doivent être traitées si l'état clinique le justifie.

Fonction hématologique

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Pancréatite

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

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux en monothérapie ou en association, comme la lamivudine. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. Le sexe féminin et l'obésité peuvent constituer des facteurs de risque.

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

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

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B

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

Émergence d'une résistance du VHB à la lamivudine

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

par le VIH-1 ayant reçu des associations d'antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite B.

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH et traités par une association d'antirétroviraux, y compris la lamivudine. Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles p. ex. *Mycobacterium avium-intracellulaire* [MAC], cytomégalovirus [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] et tuberculose [TB]) pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

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

Insuffisance rénale

Il se peut que les patients présentant une atteinte de la fonction rénale soient exposés à un risque accru de toxicité par APO-LAMIVUDINE étant donné la diminution de la clairance rénale du médicament. On doit alors envisager de réduire de façon appropriée la dose de lamivudine (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La lamivudine n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit pas utiliser APO-LAMIVUDINE chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé le fœtus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Des cas de retard du développement, de convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont été signalés. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Des signes de toxicité au stade du développement ont également été observés dans des études de toxicologie sur les animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Des cas d'élévations légères et transitoires des taux de lactate sérique pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial ont également été signalés chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs

nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore la signification clinique des élévations transitoires des taux de lactate sérique.

Registre de l'emploi des antirétroviraux durant la grossesse

Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont APO-LAMIVUDINE, sur la mère et le fœtus qui sont exposés en cours de grossesse, on a créé un registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes en utilisant les coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052 et aussi pour inscrire les patientes en appelant le service d'innocuité des médicaments d'Apotex au 1-800-667-4708.

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH-1 doivent s'abstenir d'allaiter afin de prévenir la transmission postnatale du virus à leur enfant. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. **On doit aviser les mères traitées par APO-LAMIVUDINE de ne pas allaiter**, compte tenu du risque de transmission du VIH à leur nourrisson ainsi que du risque d'effets indésirables graves chez ce dernier.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de lamivudine ont été établies chez les enfants ayant un poids égal ou supérieur à 14 kg. L'utilisation de la lamivudine est appuyée par des essais pharmacocinétiques et des données probantes provenant d'essais adéquats et bien contrôlés sur la lamivudine chez des adultes et des enfants (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#), [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#), [14.1 Essais cliniques par indication, Tableau 13](#) et [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études, Étude portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant](#)).

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont abordés dans les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) :

- Acidose lactique et hépatomégalie grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#))
- Exacerbations de l'hépatite B postérieure au traitement (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#))
- Lipides sériques et glycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#))
- Pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Pancréatite chez les enfants](#)).

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 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.

Adultes

On présente aux [tableaux 4](#) et [5](#) certains événements indésirables observés chez des patients n'ayant jamais été traités qui ont reçu soit de la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour soit de la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec zidovudine à 300 mg deux fois par jour et de l'éfavirenz à 600 mg une fois par jour. Les événements indésirables cliniques les plus fréquemment signalés (fréquence $\geq 5\%$) durant le traitement par la lamivudine administrée à raison de 150 mg 2 f.p.j. en association avec zidovudine à 600 mg par jour, comparativement à ceux notés avec zidovudine administré seul, sont indiqués au [tableau 6](#).

Tableau 4 - Événements indésirables les plus fréquents (> 10 %)ª survenus chez des sujets de l'étude EPV20001 dans la population retenue pour l'analyse de l'innocuité de 48 semaines

Événement indésirable	Lamivudine à 300 mg 1 f.p.j. + Zidovudine + Éfavirenz (n = 272)	Lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + Zidovudine + Éfavirenz (n = 273)
Au moins un événement indésirable	94 %	97 %
Nausées	39 %	44 %
Étourdissements	30 %	36 %
Fatigue	31 %	31 %
Rêves	26 %	24 %
Céphalées	25 %	22 %
Éruptions cutanées	24 %	20 %
Infections respiratoires virales	22 %	21 %
Diarrhée	20 %	21 %
Infections oreilles/nez/gorge	15 %	21 %
Troubles du sommeil	17 %	19 %
Vomissements	14 %	16 %
Douleur abdominale	10 %	19 %
Anorexie	13 %	9 %
Troubles de l'humeur	12 %	10 %
Douleurs musculo-squelettiques	7 %	14 %
Troubles des sinus	9 %	10 %
Fièvre	7 %	12 %

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

Tableau 5 - Événements indésirables graves (grade 3 ou 4) survenus chez plus d'un sujet^a de l'étude EPV20001 dans la population retenue pour l'analyse de l'innocuité de 48 semaines

Événement indésirable	Lamivudine à 300 mg 1 f.p.j. + Zidovudine + Éfavirenz (n = 272)	Lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + Zidovudine + Éfavirenz (n = 273)
Au moins un événement indésirable	24 %	26 %
Élévation des taux de créatine phosphokinase	3 %	4 %
Nausées	3 %	3 %
Élévation des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique	2 %	3 %
Diminution de leucocytes	2 %	2 %
Fatigue	1 %	2 %
Hypertriglycémie	2 %	1 %
Étourdissements	1 %	1 %
Vomissements	1 %	< 1 %
Troubles du sommeil	1 %	1 %
Douleur abdominale	1 %	< 1 %
Rêves	< 1 %	1 %
Élévation des taux d'amylase	1 %	< 1 %
Anxiété	1 %	< 1 %
Éruptions cutanées	0 %	2 %
Anémie	< 1 %	1 %
Troubles dépressifs	< 1 %	1 %
Troubles de l'humeur	1 %	< 1 %
Infections cutanées	< 1 %	< 1 %
Infections oreilles/nez/gorge	< 1 %	< 1 %
Diarrhée	< 1 %	< 1 %
Céphalées	< 1 %	< 1 %
Suicide et tentatives de suicide	< 1 %	< 1 %
Infections respiratoires virales	< 1 %	< 1 %
Confusion	< 1 %	< 1 %
Migraine	< 1 %	< 1 %
Signes et symptômes généraux	< 1 %	< 1 %

Événement indésirable	Lamivudine à 300 mg 1 f.p.j. + Zidovudine + Éfavirenz (n = 272)	Lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + Zidovudine + Éfavirenz (n = 273)
Malaise	0 %	< 1 %
Infection virale	< 1 %	0 %
Infections des voies respiratoires inférieures	< 1 %	< 1 %
Hypotension	0 %	< 1 %

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

Tableau 6 - Événements indésirables cliniques les plus fréquemment signalés (≥ 5 %) dans quatre essais cliniques contrôlés (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001 et NUCB3002)

Événement indésirable	Lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + Zidovudine (n = 251)	Zidovudine (n = 230)
Organisme entier		
Céphalée	35 %	27 %
Malaises et fatigue	27 %	23 %
Fièvre ou frissons	10 %	12 %
Troubles digestifs		
Nausées	33 %	29 %
Diarrhée	18 %	22 %
Nausées et vomissements	13 %	12 %
Anorexie ou diminution de l'appétit	10 %	7 %
Douleur abdominale	9 %	11 %
Crampes abdominales	6 %	3 %
Dyspepsie	5 %	5 %
Système nerveux		
Neuropathie	12 %	10 %
Étourdissements	10 %	7 %
Insomnie et autres troubles du sommeil	11 %	4 %
Troubles dépressifs	9 %	4 %

Événement indésirable	Lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + Zidovudine (n = 251)	Zidovudine (n = 230)
Affections respiratoires		
Signes et symptômes nasaux	20 %	11 %
Toux	18 %	13 %
Peau et annexes		
Éruptions cutanées	9 %	6 %
Appareil locomoteur		
Douleurs musculo-squelettiques	12 %	10 %
Myalgie	8 %	6 %
Arthralgie	5 %	5 %

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Le [tableau 7](#) donne la liste de quelques-uns des événements indésirables cliniques et des manifestations physiques dont la fréquence était $\geq 5\%$ lors d'un traitement par la lamivudine à 4 mg/kg 2 f.p.j. et zidovudine à 160 mg/m² 3 f.p.j. par rapport à un traitement par la didanosine chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours de traitement antirétroviral).

Tableau 7 - Événements indésirables cliniques et manifestations physiques sélectionnés (fréquence $\geq 5\%$) observés chez des enfants au cours de l'étude ACTG300

Événement indésirable	Lamivudine + Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Organisme entier		
Fièvre	25 %	32 %
Troubles digestifs		
Hépatomégalie	11 %	11 %
Nausées et vomissements	8 %	7 %
Diarrhée	8 %	6 %
Stomatite	6 %	12 %
Splénomégalie	5 %	8 %
Affections respiratoires		

Événement indésirable	Lamivudine + Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Toux	15 %	18 %
Bruits respiratoires anormaux ou respiration sifflante	7 %	9 %
Oreilles/nez/gorge		
Signes ou symptômes auriculaires*	7 %	6 %
Écoulement nasal ou congestion	8 %	11 %
Autres		
Éruptions cutanées	12 %	14 %
Lymphadénopathie	9 %	11 %

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

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

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

Administration unquotidienne (ARROW : COL105677)

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

Système digestif :	douleurs et malaises abdominaux (3 %), distension abdominale (3 %), dyspepsie (2 %), douleurs et malaises gastro-intestinaux (3 %), gaz gastro-intestinaux (4 %), hypoptyalisme (2 %) et ulcération de la bouche (1 %).
Troubles de l'appareil locomoteur :	atrophie/faiblesse/fatigue musculaire (1 %), myalgie (2 %)
Système nerveux :	troubles de l'humeur (1 %), troubles du sommeil (4 %), troubles du goût (1 %)
Autre :	troubles respiratoires (2 %), signes et symptômes généraux (1 %), douleur (2 %), troubles de la fonction sexuelle (1 %), troubles de régulation de la température corporelle (1 %)
Peau :	prurit (1 %), éruptions cutanées (1 %), sueurs (1 %)

La pancréatite a été observée chez 9 des 2 613 patients adultes (0,3 %) participant aux essais cliniques contrôlés EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002, et NUCB3007.

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

La fréquence des anomalies dans les valeurs de laboratoire (anomalies sélectionnées, de grades 3 et 4) pendant le traitement est indiquée au [tableau 8](#).

Tableau 8 - Anomalies dans les valeurs de laboratoire sélectionnées observées lors des essais portant sur l'utilisation de la lamivudine chez les adultes

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

* La durée médiane de l'étude était de 12 mois.

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

♠ Le traitement était composé de lamivudine + zidovudine + éfavirenz.

LSN = limite supérieure de la normale.

NAN = nombre absolu de neutrophiles.

n.e. = test non effectué.

Le [Tableau 9](#) énumère certaines des anomalies de laboratoire signalées chez des patients sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours) de traitement antirétroviral.

Tableau 9 : Étude ACTG300 - Pédiatrie - Anomalies de laboratoire choisies

Test (anomalie)	Lamivudine + Zidovudine	Didanosine
Neutropénie (DAC <400/mm ³)	8 %	3 %
Anémie (Hb <7 g/dl)	4 %	2 %
Thrombocytopénie (plaquettes <50 000/mm ³)	1 %	3 %
ALT (>10 x LSN)	1 %	3 %
AST (>10 x LSN)	2 %	4 %
Lipase (>2,5 x LSN)	3 %	3 %
Amylase (>2,5 x LSN)	3 %	3 %

LSN = limite supérieure de la normale.

DAN = décompte absolu des neutrophiles.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Organisme entier : anaphylaxie, fatigue, fièvre, malaise, faiblesse

Appareil digestif : stomatite

Endocrinologie et métabolisme : hyperglycémie, hyperlactatémie, acidose lactique et stéatose hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#))

Affections gastro-intestinales : diarrhée, douleurs abdominales hautes, élévations de l'amylase sérique, nausées, pancréatite, vomissements

Fonction hématologique : érythroblastopénie chronique acquise

Foie : augmentations transitoires des enzymes hépatiques
Sang et système lymphatique : anémie, lymphadénopathie, neutropénie, splénomégalie, thrombocytopénie
Système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#))

Appareil locomoteur : arthralgie, troubles musculaires, y compris, très

	rarement, rhabdomyolyse
Système nerveux :	céphalées, neuropathie périphérique, paresthésie
Autres :	alopécie
Peau :	éruptions cutanées, prurit, urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La lamivudine est principalement éliminée par sécrétion active de cations organiques.

La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

Effet de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, la lamivudine n'a 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 CI50 de 17 et 33 mcM, respectivement; toutefois, son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de OCT1 et OCT2 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg) 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) a fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine; toutefois, cette interaction n'est pas jugée cliniquement significative étant donné qu'aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

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.

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 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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur des interactions possibles en raison de l'intensité et de la gravité attendues des interactions (c.-à-d. celles identifiées comme des associations contre-indiquées)..

Tableau 10 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. De plus, pour la lamivudine ainsi que l'emtricitabine, le mécanisme de résistance virale se développe par la mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V); par conséquent, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments pris en association pourrait être limitée.	L'emploi concomitant de la lamivudine et de l'emtricitabine ou avec des associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé.
Sorbitol	L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g et 13,4 g) et d'une dose unique de solution orale de lamivudine à 300 mg s'est traduite par des réductions 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 la lamivudine ou envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
Triméthoprim	L'administration de triméthoprim, constituant du triméthoprim-sulfaméthoxazole, provoque une augmentation de 40 % des taux plasmatiques de lamivudine.	Cependant, à moins que le patient ne souffre d'insuffisance rénale, aucune modification posologique de la lamivudine n'est nécessaire. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprim-sulfaméthoxazole. L'administration de triméthoprim-sulfaméthoxazole en association avec

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
		<p>lamivudine et zidovudine chez les patients présentant une insuffisance rénale doit être soigneusement évaluée.</p> <p>L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et des doses plus élevées de triméthoprime-sulfaméthoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (aussi appelée PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.</p>
Zidovudine	La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).	<p>Une augmentation modeste de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée lors de son administration concomitante avec la lamivudine; cependant, l'exposition globale (ASC) n'a pas été significativement altérée.</p> <p>Les taux plasmatiques de zidovudine ne sont pas significativement altérés lorsque cet agent est administré conjointement avec la lamivudine.</p>

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique, un énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. L'anneau de sucre de la lamivudine est une nouveauté, car il renferme un atome de soufre à la position 3' comme second hétéroatome. La lamivudine est métabolisée par des kinases intracellulaires en triphosphate (TP), son fragment actif (triphosphate de lamivudine ou TP-L). Appartenant à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase

inverse (INTI), la lamivudine est un puissant inhibiteur sélectif de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. *In vitro*, le TP-L a une demi-vie intracellulaire d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le TP-L est un substrat et un inhibiteur compétitif de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la transcriptase inverse se produit par l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. Le TP-L a beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérase de la cellule hôte; il est un faible inhibiteur des ADN polymérase α , β , et γ des mammifères.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques atteints d'une infection par le VIH, après l'administration d'une seule dose orale et de multiples doses orales et intraveineuses (i.v.) variant de 0,25 à 10 mg/kg. Après l'administration orale de 2 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la lamivudine est de $1,5 \pm 0,5$ mcg/mL (moyenne \pm É-T) et la demi-vie d'élimination de $2,6 \pm 0,5$ heure. On n'a pas observé de différences significatives entre les valeurs de la demi-vie sur toute la gamme des doses uniques étudiées (de 0,25 à 8 mg/kg). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose, pour des doses variant de 0,25 à 10 mg/kg.

Dans le cadre d'une étude avec permutation réalisée chez 60 volontaires en santé, on a comparé les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la lamivudine en comprimés à 300 mg administrée une fois par jour pendant 7 jours à celles de la lamivudine en comprimés à 150 mg administrée deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l'ASC_{24,éq} plasmatique, la lamivudine en comprimés à 300 mg administrée une fois par jour a entraîné une exposition à la lamivudine similaire à celle notée avec la lamivudine en comprimés à 150 mg administrée deux fois par jour. Cependant, la $C_{max,éq}$ a été supérieure de 66 % et la concentration minimale (creux) inférieure de 53 % à celles obtenues avec la posologie de 150 mg deux fois par jour. L'exposition intracellulaire au triphosphate de lamivudine mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique était également équivalente pour ce qui est de l'ASC_{24,éq} et de la $C_{max24,éq}$. Par contre, la concentration minimale (creux) était inférieure à celle enregistrée avec la posologie de 150 mg deux fois par jour.

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

La lamivudine est bien absorbée par l'intestin et la biodisponibilité de la lamivudine administrée 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. Des différences d'absorption ont été observées entre les populations d'adultes et d'enfants (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants](#)).

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

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

Absorption et biodisponibilité

La lamivudine a été rapidement absorbée après administration orale chez des patients atteints d'une infection par le VIH. Après l'administration orale de 2 mg/kg à neuf adultes porteurs du VIH, la concentration plasmatique maximale de lamivudine (C_{max}) était de $1,5 \pm 0,5$ mcg/mL (moyenne \pm É-T). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps (ASC) et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose, pour des doses variant de 0,25 à 10 mg/kg. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes a été de $86 \% \pm 16 \%$ (moyenne \pm É-T) pour le comprimé à 150 mg.

Dans le cadre d'une étude avec permutation réalisée chez 60 volontaires en santé, on a comparé les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la lamivudine en comprimés à 300 mg administrée une fois par jour pendant 7 jours à celles de la lamivudine en comprimés à 150 mg administrée deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l' $ASC_{24, \text{éq}}$ plasmatique, la lamivudine en comprimés à 300 mg administrée une fois par jour a entraîné une exposition à la lamivudine équivalente à celle notée avec la lamivudine en comprimés à 150 mg administrée deux fois par jour. Les concentrations intracellulaires de triphosphate de lamivudine mesurées dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient également équivalentes pour ce qui est de l' $ASC_{24, \text{éq}}$ et de la $C_{max24, \text{éq}}$.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

La plus grande partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Dans les 4 heures suivant la prise d'une dose orale unique, 71 % \pm 16 % (moyenne \pm É-T) de la dose sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine. La clairance totale et la demi-vie d'élimination terminale sont indépendantes de la dose et du poids corporel, pour des doses orales variant de 0,25 à 10 mg/kg.

La demi-vie plasmatique de la lamivudine après l'administration orale est de 18 à 19 heures et la fraction active, le triphosphate intracellulaire de lamivudine, a une demi-vie terminale prolongée dans la cellule (16 à 19 heures).

Populations particulières et états pathologiques

Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants : La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de lamivudine chez 210 enfants. Chez les enfants ayant reçu la lamivudine en comprimés selon le schéma posologique recommandé, les concentrations plasmatiques de la lamivudine ont été semblables à celles enregistrées chez les adultes. La biodisponibilité absolue de la lamivudine en comprimés est plus faible chez les enfants que chez les adultes.

La pharmacocinétique de la lamivudine administrée une fois par jour à des enfants âgés de 3 mois à 12 ans infectés par le VIH-1 a été évaluée dans le cadre de l'étude ARROW PK (n = 35). Il s'agissait d'une étude de pharmacocinétique ouverte et croisée comptant deux périodes et visant à comparer la prise biquotidienne et la prise unquotidienne de l'abacavir et de la lamivudine. Cette étude a montré qu'à la même dose quotidienne totale, l'ASC0-24 obtenue après la prise unquotidienne de la lamivudine était équivalente à celle observée après la prise biquotidienne. La C_{max} moyenne était de 80 % plus élevée environ lorsque la lamivudine était prise une fois par jour plutôt que deux fois par jour.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [IC à 95 %]) après l'administration de doses répétées de Lamivudine dans une études menées chez des enfant

	Étude (nombre de sujets)	
	ARROW PK (n = 35)	
Fourchette d'âges	3-12 ans	
Préparation	Comprimé	
Paramètre	1 fois par jour	2 fois par jour
C_{max} (mcg/mL)	3,17 (de 2,76 à 3,64)	1,80 (de 1,59 à 2,04)
AUC₍₀₋₂₄₎ (mcg·h/mL)	13 (de 11,4 à 14,9)	12 (de 10,7 à 13,4)

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

Femmes enceintes ou qui allaitent : 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.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes souffrant d'une infection par le VIH et présentant une atteinte de la fonction rénale. Elles sont résumées au [tableau 12](#).

Tableau 12 - Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± É-T) après la prise d'une dose orale unique de 300 mg de lamivudine chez trois groupes d'adultes présentant différents degrés d'atteinte rénale (Clcr > 60 mL/min, Clcr = 10 à 30 mL/min et Clcr < 10 mL/min)

Nombre de sujets	6	4	6
Clairance de la créatinine (critère)	> 60 mL/min	10 à 30 mL/min	< 10 mL/min
Clairance de la créatinine (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2
C _{max} (mcg/mL)	2,6 ± 0,5	3,6 ± 0,8	5,8 ± 1,2

Nombre de sujets	6	4	6
Clairance de la créatinine (critère)	> 60 mL/min	10 à 30 mL/min	< 10 mL/min
ASC _∞ (mcg·h/mL)	11,0 ± 1,7	48,0 ± 19	157 ± 74
Cl/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

Ces résultats montrent que la C_{max} et la demi-vie augmentent à mesure que diminue la clairance de la créatinine. La clairance totale apparente (Cl/F) de la lamivudine diminue à mesure que diminue la clairance de la créatinine. Le T_{max} n'est pas significativement modifié par la fonction rénale. Compte tenu de ces observations, on recommande de modifier la posologie de la lamivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est réduite (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

11 ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction spéciale relative à la manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

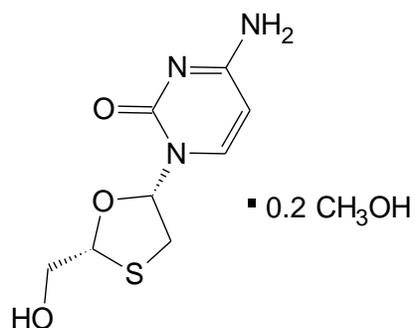
Nom propre : Lamivudine (sous forme de solvate de méthanol de lamivudine)

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

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{11}N_3O_3S \cdot 0.2 CH_3OH$ 235,66 g/mol

Formule développée :



Description : Le solvate de méthanol de lamivudine est une poudre blanche à blanc cassé.

Propriétés physicochimiques : Son point de fusion est compris entre 177 °C et 178 °C et il est très soluble dans l'eau. Le pKa de la lamivudine protonée a été établi à 4,3. Le pH de la solution à 1 % sans solvant est de 6,9.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

APO-LAMIVUDINE (lamivudine) en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 13 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur le traitement de l'infection par le VIH

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'adulte NUCB3007 (CAESAR)	Étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo comparant le traitement continu courant [zidovudine employé seul (62 % des patients) ou zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine (38 % des patients)] auquel on a ajouté lamivudine ou lamivudine et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) expérimental, selon une répartition aléatoire de 1:2:1	Posologie : Les sujets admissibles ont été répartis au hasard pour recevoir une des trois associations d'antirétroviraux à l'étude ci-dessous pendant 52 semaines : <ul style="list-style-type: none"> • Traitement courant + placebo de lamivudine 2 fois par jour (f.p.j.) + placebo de loviride (LOV) 3 f.p.j. • Traitement courant + lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + placebo de LOV 3 f.p.j. • Traitement courant + lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. + LOV à 100 mg 3 f.p.j. Voie d'administration : orale Durée de l'étude : durée médiane de l'étude de 12 mois	Au total, 1 816 adultes infectés par le VIH ayant au départ entre 25 et 250 cellules CD4/mm ³ (médiane de 122 cellules/mm ³) ont été admis à l'étude. 84 % avaient déjà reçu des inhibiteurs nucléosidiques et 16 % n'avaient jamais été traités.	36 ans	87 %
Essai sur des marqueurs de substitution réalisé chez des adultes n'ayant jamais été traités EPV20001	Étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo dans laquelle les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 de façon à recevoir lamivudine à raison de 300 mg 1 f.p.j. ou lamivudine à raison de 150 mg 2 f.p.j. en association avec 300	Posologie : lamivudine à 300 mg 1 f.p.j. ou lamivudine à 150 mg 2 f.p.j. en association avec 300 mg de zidovudine 2 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j. Voie d'administration : orale Durée de l'étude : 48 semaines	En tout, 554 adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ont participé à l'essai : sujets de race blanche (50 %), numération initiale de cellules CD4 de 69 à 1 089 cellules/mm ³ (médiane = 362 cellules/mm ³),	35 ans	79 %

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
	mg de zidovudine 2 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j.		concentrations plasmatiques initiales médianes de l'ARN du VIH de 4,66 log ₁₀ copies/mL.		
Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant ACTG300	Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire comparant l'association lamivudine + zidovudine à la monothérapie par la didanosine. En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques, sans ou pratiquement sans antécédents de traitement antirétroviral (≤ 56 jours), ont été admis à cet essai. Le nombre moyen de cellules CD4/mm ³ au départ était de 868 (moyenne de 1 060 cellules/mm ³ et plage de 0 à 4 650 cellules/mm ³ chez les patients de 5 ans ou moins les patients de plus de 5 ans; moyenne de 419 cellules/mm ³ et plage de 0 à 1 555 cellules/mm ³ chez les patients de plus de 5 ans). Le taux plasmatique moyen de l'ARN du VIH au départ était de 5,0 log ₁₀	Posologie : <i>non disponible</i> Voie d'administration : orale Durée : La durée médiane du traitement à l'étude a été de 10,1 mois chez les patients sous lamivudine et zidovudine et de 9,2 mois chez les patients sous didanosine en monothérapie.	En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques, sans ou pratiquement sans antécédents de traitement antirétroviral (≤ 56 jours), ont été admis à cet essai. 58 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 86 % n'étaient pas de race blanche.	2,7 ans (fourchette d'âges de 6 semaines à 14 ans)	42 %

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
	copies/mL.				
Administration Uniquotidienne ARROW (COL105677)	Essai multicentrique avec répartition aléatoire d'une durée de cinq ans au cours duquel on a évalué de multiples aspects de la prise en charge clinique de l'infection par le VIH-1 chez des enfants. Des sujets âgés de 3 mois à 17 ans infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités ont été inscrits et ont reçu un traitement de première intention renfermant lamivudine et de l'abacavir, administré 2 f.p.j., selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé.	Posologie : non disponible Voie d'administration : orale Durée : Après 36 semaines de traitement, les sujets ont eu la possibilité de participer à la troisième répartition aléatoire de l'essai ARROW visant à comparer, pendant 96 semaines supplémentaires, l'innocuité et l'efficacité de l'administration unique et de l'administration biquotidienne de lamivudine et de l'abacavir, en association avec un troisième médicament antirétroviral.	Sur les 1 206 sujets initialement inscrits à l'étude, 669 ont participé à la troisième répartition aléatoire. La suppression virologique n'était pas une exigence pour la participation : au début de l'étude (après un minimum de 36 semaines de traitement à raison de deux prises par jour), 76 % des sujets de la cohorte prenant deux doses par jour présentaient une suppression virologique, comparativement à 71 % des sujets de la cohorte prenant une dose par jour.	Fourchette : 3 mois à 17 ans	<i>Non disponible</i>

14.2 Résultats des études

Étude portant sur des paramètres cliniques chez l'adulte

Le [tableau 14](#) résume les résultats de cette étude.

Tableau 14 - Nombre de patients (%) ayant connu au moins un événement qui témoigne de la progression de l'infection par le VIH ou étant décédés

Paramètre	Traitement actuel (n = 460)	Lamivudine + traitement actuel (n = 896)	Lamivudine + un INNTI* + traitement actuel (n = 460)

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

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

Étude sur les marqueurs de substitution réalisée chez des adultes n'ayant jamais été traités

Le [tableau 15](#) présente les pourcentages de patients dont l'ARN du VIH était inférieur à 400 copies/mL et les résultats du traitement.

Tableau 15 - Résultats du traitement à 48 semaines avec répartition aléatoire (analyse en intention de traiter)

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

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

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

Dans le groupe recevant la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour, la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL à la 48^e semaine était semblable chez les patients dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL et chez ceux dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/mL, soit 68 % et 62 %, respectivement. Dans le

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

Étude portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant

Le [tableau 16](#) résume les résultats de cette étude.

Tableau 16 - Nombre de patients (%) qui atteignent un paramètre clinique principal (progression de l'infection ou décès)

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

Administration unquotidienne

La proportion de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 a été inférieur à 80 copies/mL pendant les 96 semaines figure au [tableau 17](#). Les différences entre les deux groupes de traitement au chapitre de la réponse virologique étaient comparables lorsqu'on prenait en compte les caractéristiques initiales (sexe et âge).

Tableau 17 - Proportions de sujets ayant répondu au traitement, par copies d'ARN du VIH-1, pendant les 96 semaines (à partir de la répartition aléatoire pour recevoir le traitement une fois par jour ou deux fois par jour – analyse ponctuelle)

	Lamivudine + abacavir 2 fois par jour n = 333 N (%)	Lamivudine + abacavir 1 fois par jour n = 336 N (%)
Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		

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

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

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée et bidirectionnelle croisée des comprimés d'APO-LAMIVUDINE, 300 mg (APOTEX INC.) et des comprimés d'EPIVIR^{MD}, 300 mg (GlaxoSmithKline, USA) a été menée chez 24 sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lamivudine (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	L'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/ml)	13071.0 13312,2 (20)	13582,5 13813.0 (19)	96,2	90,5 – 102,3

Lamivudine (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	L'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _i (ng·h/ml)	13327,9 13566,3 (20)	13829,1 14060,2 (19)	96,4	90,8 – 102,3
C _{max} (ng/mL)	2990,4 3093,4 (25)	3074,9 3152,0 (23)	97,3	87,7 – 107,9
T _{max} ³ (h)	0,75 (0,5 – 2,0)	0,75 (0,5 – 3,0)		
T _{1/2} ⁴ (h)	7,47 (15)	7,41 (12)		
¹ APO-LAMIVUDINE (sous forme de solvate de méthanol de lamivudine) Comprimés, 300mg (APOTEX INC.) ² EPIVIR ^{MD} (lamivudine) comprimés, 300mg (GlaxoSmithKline, achetés aux États-Unis). ³ Moyenne (fourchette) seulement. ⁴ Moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

Virologie

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

Activité *in vitro*

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

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

Résistance

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

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

Résistance croisée

La possibilité d'un phénomène de résistance croisée entre les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase agissant contre le VIH est faible, puisque la cible enzymatique visée par ces deux groupes de médicaments n'est pas la même. Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine maintiennent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir maintient son activité antirétrovirale contre le VIH-1 lamivudino-résistant et présentant seulement la mutation M184V. Le mutant M184V de la transcriptase inverse présente une sensibilité réduite (< 4 fois) à la didanosine et à la zalcitabine. La portée clinique de ces constatations est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* n'ont pas été standardisés et les résultats peuvent varier en fonction des facteurs méthodologiques. Des isolats du VIH présentant une polypharmacorésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine, à la stavudine et à la lamivudine ont été recueillis chez un petit nombre de patients qui avaient reçu de la zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine pendant un an ou plus. Le profil de mutations associé au phénomène de résistance dans le cadre du traitement

d'association était différent (Ala62→Val, Val75→Ile, Phe77→Leu, Phe116→Tyr et Gln151→Met) de ce qu'on avait observé avec la monothérapie, la mutation 151 ayant été la plus importante pour la polypharmacorésistance. Des études de mutagenèse dirigée par le site ont montré que ces mutations pouvaient également entraîner la résistance à la zalcitabine, à la lamivudine et à la stavudine.

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

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

Étude EPV20001

Analyse génotypique et phénotypique d'isolats du VIH-1 recueillis pendant le traitement chez des patients ayant connu un échec virologique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les données indiquent que, tout au long des 48 semaines, la lamivudine à posologie unique quotidienne s'est avérée aussi efficace que la lamivudine à posologie biquotidienne. Par ailleurs, l'emploi de lamivudine une fois par jour pendant 48 semaines n'a pas augmenté la fréquence ni le délai d'émergence de la résistance à la lamivudine ou à d'autres médicaments du régime thérapeutique. La pertinence clinique des modifications génotypiques et phénotypiques associées au traitement par la lamivudine n'est pas pleinement établie.

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

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

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

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

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

Cytotoxicité

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

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

Lors d'études *in vitro* sur la myélotoxicité, la lamivudine n'a pas entraîné d'effets toxiques sur les cellules souches érythrocytaires, granulocytaires/monocytaires, pluripotentes ou du stroma prélevés chez des donneurs humains en bonne santé. La lamivudine n'est pas toxique pour les cellules hématopoïétiques non adhérentes, pour les cellules hématopoïétiques soutenant le stroma chez l'humain, ou pour les fibroblastes du stroma, et n'a entraîné que des altérations minimales sur la production de cytokine (GM-CSF) à partir des cellules du stroma de la moelle osseuse stimulées par des mitogènes. La lamivudine s'est révélée moins toxique que la zidovudine, la zalcitabine, l'ara-C, le 3FT et la stavudine dans ces études. Dans une autre étude, la lamivudine n'a montré aucune toxicité sur les lymphocytes T humains activés.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité à long terme

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

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

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

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

sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). À noter que la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux semblable à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55 et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la signification statistique et, de fait, la représentativité clinique des résultats groupés sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel 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 2 000 mg/kg (environ 65 fois la dose recommandée chez l'humain compte tenu de la surface corporelle).

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 2 f.p.j.), la capacité globale de reproduction des animaux de génération F₀ et F₁, ainsi que le développement de génération 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 des doses de 2 000 mg/kg et a été attribuée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

17. MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}3TC comprimés à 150 mg et 300 mg, solution buvable de lamivudine, 10 mg/mL, contrôle de soumission 270742, monographie de produit, ViiV Healthcare ULC. (3 mai 2023).

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT**

Pr APO-LAMIVUDINE

Lamivudine en comprimés

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-LAMIVUDINE** 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'**APO-LAMIVUDINE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Aggravation de l'hépatite B** : Si vous avez également une infection par le virus de l'hépatite B, votre hépatite pourrait s'aggraver après l'arrêt du traitement par APO-LAMIVUDINE. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par APO-LAMIVUDINE.
- **Pancréatite chez les enfants et les adolescents** : Les enfants et les adolescents doivent être surveillés pour déceler des signes et des symptômes d'une pancréatite (inflammation du pancréas) (voir le tableau Effets secondaires graves). Si des symptômes de pancréatite surviennent, les enfants et les adolescents doivent obtenir immédiatement des soins médicaux.

Pour quoi APO-PAROXETINE est-il utilisé?

APO-LAMIVUDINE est utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez :

- Les adultes
- Les enfants (d'un poids supérieur ou égal à 14 kg) et les adolescents.

Il est utilisé en association avec d'autres médicaments employés pour traiter le VIH.

Comment APO-LAMIVUDINE agit-il?

APO-LAMIVUDINE est un type de médicament qu'on appelle antirétroviral. APO-LAMIVUDINE ne guérit pas l'infection par le VIH ni le sida; il réduit la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un faible niveau. En outre, APO-LAMIVUDINE maintient ou augmente le nombre de lymphocytes CD4 dans votre sang. Les lymphocytes CD4+ sont des globules blancs qui jouent un rôle important, car ils aident votre corps à lutter contre l'infection.

Quels sont les ingrédients d'APO-LAMIVUDINE?

Ingrédients médicinaux : Lamivudine

Ingrédients non médicinaux (150 mg) : crosprovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylèneglycol,

silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Ingrédients non médicinaux (300 mg) : crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, oxyde ferreux et ferrique, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-LAMIVUDINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 150 mg et 300 mg.

Ne prenez pas APO-LAMIVUDINE si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LAMIVUDINE, 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 des problèmes de reins
- vous avez une maladie du foie (y compris l'hépatite B ou C)
- vous avez déjà pris un médicament de la classe des INTI
- vous êtes obèse

Autres mises en garde à connaître :

Acidose lactique et troubles hépatiques : APO-LAMIVUDINE peut causer une affection grave appelée acidose lactique avec hépatomégalie (enflure et hypertrophie du foie). L'acidose lactique signifie que vous avez une trop grande quantité d'acide lactique dans votre sang. Voici quelques-uns des symptômes de l'acidose lactique : faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicée, maux d'estomac et difficulté respiratoire ou respiration rapide. Consultez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'acidose lactique. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes et chez les personnes obèses. Si vous avez des problèmes de foie, vous pourriez aussi être plus susceptible de souffrir d'acidose lactique. Pendant votre traitement par APO-LAMIVUDINE, votre professionnel de la santé vous surveillera étroitement pour déceler tout signe d'acidose lactique.

Analyses de sang : Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) dans votre sang ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Vos valeurs d'enzymes hépatiques pourraient également changer. Votre médecin pourrait vous demander de vous soumettre à des analyses de sang et il en interprétera les résultats.

Infection par le virus de l'hépatite B résistante : Si vous êtes également infecté par le virus de l'hépatite B, le virus peut changer pendant votre traitement par APO-LAMIVUDINE. Cela pourrait compliquer le traitement (résistance au traitement). Si cela se produit, votre hépatite pourrait s'aggraver.

Grossesse et anomalies congénitales : Avisez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre APO-LAMIVUDINE pendant que vous êtes enceinte, sauf si votre professionnel de la santé vous le demande. APO-LAMIVUDINE peut nuire à l'enfant à naître.

Registre des grossesses : Il existe un registre de grossesse pour les femmes qui prennent des médicaments antirétroviraux pendant qu'elles sont enceintes. 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 que vous prenez APO-LAMIVUDINE, parlez à votre professionnel de la santé de votre inscription à ce registre.

Allaitement : Évitez d'allaiter votre enfant pendant le traitement par APO-LAMIVUDINE. Les femmes porteuses du VIH ne doivent pas allaiter parce que l'infection par le VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel. APO-LAMIVUDINE peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé. Demandez à votre professionnel de la santé des conseils sur la meilleure façon de nourrir votre nourrisson.

Changements du système immunitaire : Des changements touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.

Des troubles auto-immuns (lorsque le système immunitaire s'attaque aux tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir après que vous ayez commencé à prendre des médicaments contre l'infection par le VIH. Voici quelques exemples : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Ces troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Surveillez tout symptôme comme :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- de la fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement ou une faiblesse commençant par les mains et les pieds et se déplaçant vers le tronc;
- des palpitations (douleur thoracique) ou une fréquence cardiaque rapide.

Si vous remarquez ces symptômes ou tout autre symptôme d'inflammation ou d'infection, veuillez en informer immédiatement votre professionnel de la santé.

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 les médicaments alternatifs.

Vous ne devez pas prendre APO-LAMIVUDINE :

- avec d'autres produits contenant de la lamivudine comprimés de lamivudine et solution orale, comprimés de lamivudine et de zidovudine, comprimés d'abacavir et lamivudine, comprimés dolutégravir, abacavir et lamivudine, ou comprimés de dolutégravir et lamivudine;
- avec des produits contenant de l'emtricitabine, comprimés d'éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, capsules d'emtricitabine, comprimés d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, comprimés d'emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, comprimés d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, comprimés d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, comprimés d'emtricitabine/ténofovir alafénamide, comprimés de bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide, comprimés de darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide, ou comprimés d'emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-LAMIVUDINE :

- les médicaments contenant du sorbitol, qui sont généralement sous forme liquide;
- le triméthoprime-sulfaméthoxazole (appelé aussi co-trimoxazole), un antibiotique utilisé dans le traitement de la pneumonie.

Comment prendre APO-LAMIVUDINE :

- Prenez toujours APO-LAMIVUDINE en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre APO-LAMIVUDINE avec ou sans nourriture.
- Avalez les comprimés APO-LAMIVUDINE entiers avec de l'eau.

Dose habituelle

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) : Prise biquotidienne : avaler un comprimé (150 mg) deux fois par jour.

Prise unquotidienne : avaler un comprimé (300 mg) une fois par jour.

Schéma posologique	Comprimés
Uniquotidien	Un comprimé à 300 mg
Biquotidien	Un comprimé à 150 mg

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

Enfants (pesant de 14 kg à moins de 25 kg) : Si vous donnez APO-LAMIVUDINE à un enfant, suivez attentivement les instructions du professionnel de la santé.

Comprimés

Pour les enfants capables d'avaler des comprimés selon l'évaluation du professionnel de la santé ou du parent :

Enfants pesant de 14 kg à moins de 20 kg : la moitié d'un comprimé sécable APO-LAMIVUDINE deux fois par jour ou un comprimé une fois par jour.

Enfants pesant au moins 20 kg et moins de 25 kg : la moitié d'un comprimé sécable APO-LAMIVUDINE le matin et un comprimé entier le soir ou un comprimé et demi une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de d'APO-LAMIVUDINE, 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 un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Puis, continuez comme auparavant. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-LAMIVUDINE?

Les effets secondaires possibles d'APO-LAMIVUDINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- maux de tête
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales hautes
- diarrhée
- fièvre
- éruption cutanée

- perte de cheveux ou amincissement des cheveux
- fatigue
- sensation générale de malaise
- engourdissement
- sensation de picotement ou sensation de faiblesse dans les membres

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	
RARE			
Réactions allergiques : gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge, sifflement respiratoire soudain, douleur et serrement à la poitrine, eruption cutanée ou urticaire n'importe où sur le corps			✓
Acidose lactique (taux élevé d'acide lactique dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, nausées, vomissements, douleurs abdominales et essoufflement			✓
Hépatomégalie grave avec stéatose (augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie) : nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée			✓
Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, essoufflement, faiblesse		✓	
Thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes [les plaquettes sont des cellules qui permettent la coagulation du sang]) : susceptibilité accrue aux		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ecchymoses (bleus) (à cause du nombre réduit de plaquettes)			
Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : fatigue, fièvre, infections		✓	
Dégradation des tissus musculaires : sensibilité ou douleur musculaire, faiblesse		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale, nausées, vomissements			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Changements touchant le système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles autoimmuns) : fièvre, rougeur, eruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine, rythme cardiaque rapide		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste 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 d'un produit de santé :

- 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 savoir comment faire une déclaration 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.

Entreposage :

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

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

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

- 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 rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 2 juin 2023