

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **3TC**<sup>®</sup>

lamivudine

comprimés à 150 mg, comprimés à 300 mg et solution buvable à 10 mg/mL

Agent antirétroviral

GlaxoSmithKline Shire Canada  
7333 Mississauga Road  
Mississauga, Ontario  
L5N 6L4

Date de révision :  
05 novembre 2009

Numéro de contrôle :

©2009 GlaxoSmithKline Shire Canada. Tous droits réservés.  
<sup>®</sup>3TC est une marque déposée de GlaxoSmithKline Shire Canada.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE .....	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	25
MICROBIOLOGIE.....	28
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES.....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>38</b>

Pr **3TC**<sup>®</sup>

lamivudine

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés à 150 mg	hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.
	Comprimés à 300 mg	oxyde ferrosoferrique, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.
	Solution buvable à 10 mg/mL	arômes artificiels de fraise et de banane, acide citrique (anhydre) acide chlorhydrique, méthylparaben, propylparaben, propylèneglycol, citrate de sodium (dihydraté), hydroxyde de sodium, saccharose et eau.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

3TC<sup>®</sup> (lamivudine) en association avec d'autres agents antirétroviraux est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Essais cliniques).

## CONTRE-INDICATIONS

- 3TC<sup>®</sup> (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 PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**  
On a signalé des cas, dont certains mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris 3TC<sup>®</sup> et d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque. Le traitement à l'aide de 3TC<sup>®</sup> doit être suspendu en présence de toute observation clinique ou biologique évoquant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant comprendre l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases).
- **Exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement**  
Avant d'amorcer le traitement antirétroviral, il est recommandé d'effectuer un test de dépistage du virus de l'hépatite B (HBV) chronique chez tous les patients infectés par le VIH. 3TC<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour le traitement de l'infection à HBV chronique, et l'innocuité et l'efficacité de 3TC<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le HBV et le VIH. Une exacerbation de l'hépatite B a été signalée chez des patients après l'interruption du traitement antirétroviral. Les patients co-infectés par le VIH et le HBV doivent être surveillés de près par des examens cliniques et des analyses de laboratoire pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par 3TC<sup>®</sup>.
- **Pancréatite chez des enfants**  
3TC<sup>®</sup> 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 3TC<sup>®</sup> doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Généralités**

Le profil d'innocuité de l'association thérapeutique faisant appel à 3TC<sup>®</sup> (lamivudine) et à d'autres agents antirétroviraux reflète le profil d'innocuité individuel de chaque composant. Veuillez consulter la monographie de chacun des produits administrés en association avant d'amorcer le traitement.

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

Les concentrations minimales de la lamivudine dans le plasma et du triphosphate au niveau intracellulaire étaient plus basses lors de l'emploi de la posologie unique quotidienne que lors de l'emploi de la posologie biquotidienne. Par ailleurs, la C<sub>max</sub> de la lamivudine dans le plasma était plus élevée lorsque le médicament était administré une fois par jour plutôt que deux fois par jour (voir la section MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

L'état clinique du patient et les effets indésirables de 3TC<sup>®</sup> doivent être pris en ligne de compte lorsqu'on évalue la capacité du patient de conduire ou de manœuvrer des machines.

## **Endocrinien/métabolisme**

### **Redistribution du tissu adipeux**

Une redistribution/accumulation du tissu adipeux se traduisant par une obésité tronculaire, une accumulation graisseuse cervicodorsale (« bosse de bison »), une perte de la masse graisseuse au niveau des membres et du visage, ainsi que par une augmentation de la taille des seins et une « silhouette cushingoïde » a été observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme en cause et les conséquences à long terme de ces effets sont pour l'heure inconnus. Aucun lien de causalité n'a été établi.

L'examen clinique doit comprendre la recherche de signes physiques de redistribution des graisses. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. Toute dyslipidémie doit être traitée si l'état clinique le justifie.

## **Hématologique**

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

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

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

Des études *in vitro* montrent que la ribavirine peut réduire la phosphorylation d'analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, perte de la suppression virologique du VIH et du VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été coadministrée avec la lamivudine chez des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, recevant un traitement antirétroviral d'association pour le VIH et de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine. Les patients recevant de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine et 3TC<sup>®</sup> doivent être surveillés de près afin que tout signe de toxicité associé au traitement, notamment la décompensation hépatique, soit détecté. L'arrêt de 3TC<sup>®</sup> doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical.

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

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux en monothérapie ou en association, comme la lamivudine. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'acidose lactique peut se manifester par les signes cliniques suivants : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexpliquée, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

Il faut toutefois toujours user de prudence pendant l'administration de 3TC<sup>®</sup>, notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Le traitement par 3TC<sup>®</sup> doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité (qui peuvent comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

## **Infection concomitante par le virus de l'hépatite B**

D'après les données recueillies lors des études cliniques et depuis la mise en marché de 3TC<sup>®</sup>, 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 3TC<sup>®</sup>; cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée. Quand on arrête le traitement par 3TC<sup>®</sup> 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.

## **Immunitaire**

Les patients traités à l'aide de 3TC<sup>®</sup> ou de tout autre agent antirétroviral, peuvent tout de même développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, les patients doivent être surveillés étroitement par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies liées au VIH.

## **Reconstitution immunitaire**

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

## **Rénal**

### **Patients présentant une atteinte rénale**

Il se peut que les patients présentant une atteinte de la fonction rénale soient exposés à un risque accru de toxicité par 3TC<sup>®</sup> étant donné la diminution de la clairance rénale du médicament. On doit alors songer à réduire de façon appropriée la dose de lamivudine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte.

Conformément aux données indiquant que le médicament traverse le placenta par diffusion passive, les concentrations de lamivudine dans le sérum des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles qui ont été relevées dans le sérum de la mère et du cordon ombilical. Des cas d'élévations légères et transitoires des taux de lactate sérique ont été signalés et pourraient être attribuables à une anomalie mitochondriale chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés *in utero* ou lors de la phase périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). L'importance clinique des élévations transitoires des taux de lactate sérique est inconnue. De très rares cas de retard du développement, de convulsions et autres troubles neurologiques ont également été signalés. Toutefois, un lien causal entre ces événements et l'exposition *in utero* ou lors de la phase périnatale aux INTI n'a pas été établi. Ces

constatations n'affectent aucunement les recommandations actuelles de recourir au traitement antirétroviral chez les femmes enceintes pour prévenir une transmission verticale du VIH. Des études sur la reproduction animale n'ont pas indiqué d'effets tératogènes et n'ont pas révélé d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle. On a observé des cas d'embryolétalité précoce induite par la lamivudine chez des lapines gravides ayant reçu des doses comparables à celles administrées chez l'humain. Étant donné que les études de toxicité sur la reproduction animale ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, la lamivudine ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels.

### **Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse**

Pour connaître les effets de 3TC<sup>®</sup> sur la mère et le fœtus pendant la grossesse, un registre des femmes enceintes soumises à un traitement antirétroviral a été élaboré. On encourage les médecins à inscrire leurs patientes en appelant le Service de pharmacovigilance de GlaxoSmithKline (1-800-387-7374).

### **Femmes qui allaitent**

Après administration par voie orale, la lamivudine a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum (1 à 8 µg/mL). On recommande aux femmes qui prennent de la lamivudine de s'abstenir d'allaiter leur enfant, de façon à éviter le risque de transmission post-natale du VIH au nourrisson et la survenue possible d'effets indésirables attribuables à la lamivudine chez ce dernier.

### **Pédiatrie**

L'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques de 3TC<sup>®</sup> utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 mois.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

### **Adultes**

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

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

<b>Effet indésirable</b>	<b>3TC<sup>®</sup> 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR<sup>®</sup> + éfavirenz (n = 272)</b>	<b>3TC<sup>®</sup> 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR<sup>®</sup> + éfavirenz (n = 273)</b>
Au moins un effet indésirable	94 %	97 %
Nausées	39 %	44 %
Étourdissements	30 %	36 %
Fatigue	31 %	31 %
Rêves	26 %	24 %
Céphalées	25 %	22 %
Éruptions cutanées	24 %	20 %
Infections respiratoires d'origine virale	22 %	21 %
Diarrhée	20 %	21 %
Infection oreilles/nez/gorge	15 %	21 %
Troubles du sommeil	17 %	19 %
Vomissements	14 %	16 %
Douleurs abdominales	10 %	19 %
Anorexie	13 %	9 %
Troubles de l'humeur	12 %	10 %
Douleurs musculosquelettiques	7 %	14 %
Troubles des sinus	9 %	10 %
Fièvre	7 %	12 %

<sup>a</sup> > 10 % des sujets de l'un ou l'autre groupe de traitement.

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

<b>Effet indésirable</b>	<b>3TC<sup>®</sup> 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR<sup>®</sup> + éfavirenz (n = 272)</b>	<b>3TC<sup>®</sup> 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR<sup>®</sup> + éfavirenz (n = 273)</b>
<b>Au moins un effet indésirable sévère</b>	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 %
Douleurs abdominales	1 %	<1 %
Rêves	<1 %	1 %
Élévation des taux d'amylase	1 %	<1 %
Anxiété	1 %	<1 %
Éruptions cutanées	0 %	2 %
Anémie	<1 %	1 %
Troubles dépressifs	<1 %	1 %
Troubles de l'humeur	1 %	<1 %
Infections cutanées	<1 %	<1 %
Infection oreilles/nez/gorge	<1 %	<1 %
Diarrhée	<1 %	<1 %
Céphalées	<1 %	<1 %
Suicide et tentatives de suicide	<1 %	<1 %
Infection des voies respiratoires d'origine virale	<1 %	<1 %
Confusion	<1 %	<1 %
Migraine	<1 %	<1 %
Signes et symptômes généraux	<1 %	<1 %
Malaise	0 %	<1 %
Infection virale	<1 %	0 %
Infection des voies respiratoires inférieures	<1 %	<1 %
Hypotension	0 %	<1 %

<sup>a</sup> Plus d'un sujet dans l'un ou l'autre groupe de traitement

**Tableau 3 : Effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 5 %) dans quatre essais cliniques contrôlés (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001 et NUCB3002)**

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

Les autres effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients dans les essais cliniques contrôlés, et liés à l'administration de 3TC<sup>®</sup> à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) à raison de 600 mg/jour, sont les suivants :

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

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

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

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

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

La pancréatite a été observée chez 9 des 2 613 adultes (0,3 %) participant aux essais cliniques contrôlés EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002 et B3007.

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

La fréquence des anomalies dans les valeurs de laboratoire (anomalies sélectionnées, de degrés 3 et 4) durant la thérapeutique est donnée au tableau 4.

**Tableau 4 : Anomalies dans les valeurs de laboratoire sélectionnées décelées dans des essais sur 3TC<sup>®</sup> réalisés chez des adultes**

Test (taux anormaux)	Étude de 24 semaines sur les marqueurs de substitution (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001, NUCB3002)		Étude portant sur des paramètres cliniques* (B3007)		Étude EPV20001*	
	3TC <sup>®</sup> + RETROVIR <sup>®</sup>	RETROVIR <sup>®</sup>	3TC <sup>®</sup> + traitement courant <sup>†</sup>	Placebo + traitement courant <sup>†</sup>	3TC <sup>®</sup> 300 mg 1 f.p.j. ♣	3TC <sup>®</sup> 150 mg 2 f.p.j. ♣
Neutropénie (NAN < 750/mm <sup>3</sup> )	7 %	5 %	15 %	13 %	6 %	6 %
Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	3 %	2 %	2 %	3 %	<1 %	<1 %
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> )	<1 %	1 %	3 %	4 %	0 %	<1 %
ALT (> 5,0 x LSN)	4 %	4 %	4 %	2 %	3 %	5 %
AST (> 5,0 x LSN)	2 %	2 %	4 %	2 %	2 %	4 %
Bilirubine (>2,5 x LSN)	<1 %	<1 %	n.e.	n.e.	0 %	<1 %
Amylase (>2,0 x LSN)	4 %	2 %	2 %	1 %	3 %	2 %

\*Durée médiane de l'étude : 12 mois

<sup>†</sup> Traitement courant : zidovudine, zidovudine + didanosine, ou encore zidovudine + zalcitabine.

♣ Le traitement était composé de 3TC<sup>®</sup> + RETROVIR<sup>®</sup> + éfavirenz

LSN = limite supérieure de la normale

NAN = Nombre absolu de neutrophiles

n.e. = test non effectué

## Pédiatrie

Le tableau 5 donne la liste de quelques-uns des effets cliniques indésirables et des manifestations physiques dont la fréquence était  $\geq 5\%$  lors d'un traitement d'association à l'aide de 3TC<sup>®</sup> à raison de 4 mg/kg 2 f.p.j. et de RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) à raison de 160 mg/m<sup>2</sup> 3 f.p.j. par rapport à un traitement au moyen de la didanosine chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques ( $\leq 56$  jours de traitement antirétroviral).

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

Effet indésirable	3TC <sup>®</sup> et RETROVIR <sup>®</sup> (AZT <sup>MC</sup> ) (n = 236)	Didanosine (n = 235)
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Fièvre	25 %	32 %
<b>Gastro-intestinal</b>		
Hépatomégalie	11 %	11 %
Nausées et vomissements	8 %	7 %
Diarrhée	8 %	6 %
Stomatite	6 %	12 %
Splénomégalie	5 %	8 %
<b>Respiratoire</b>		
Toux	15 %	18 %
Bruits respiratoires anormaux ou respiration sifflante	7 %	9 %
<b>Oreilles/nez/gorge</b>		
Signes ou symptômes auriculaires*	7 %	6 %
Écoulement nasal ou congestion	8 %	11 %
<b>Autres</b>		
Éruptions cutanées	12 %	14 %
Lymphadénopathie	9 %	11 %

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

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

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

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

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

On a relevé des cas de pancréatite, parfois mortelle, chez des enfants ayant été exposés à la classe d'agents antirétroviraux nucléosidiques et recevant 3TC<sup>®</sup> seul ou avec d'autres agents antirétroviraux. Lors d'une étude ouverte portant sur la progression posologique (NUCA2002), 14 patients (14 %) ont souffert d'une pancréatite pendant une monothérapie à l'aide de 3TC<sup>®</sup>; trois de ces personnes sont mortes des complications de la pancréatite. Dans une autre étude ouverte (NUCA2005), 12 patients (18 %) ont présenté une pancréatite. Dans l'étude ACTG300, on n'a pas observé de pancréatite chez 236 patients recevant après répartition aléatoire 3TC<sup>®</sup> + RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>). On a noté une pancréatite chez un participant qui a reçu, en mode ouvert, 3TC<sup>®</sup> en association avec RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) 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.

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

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

<b>Appareil digestif :</b>	stomatite
<b>Appareil gastro-intestinal :</b>	diarrhée, douleurs abdominales hautes, élévations de l'amylase sérique, nausées, pancréatite, vomissements
<b>Appareil locomoteur :</b>	arthralgie, troubles musculaires, y compris, très rarement, rhabdomyolyse
<b>Autres :</b>	alopécie
<b>Foie :</b>	augmentations transitoires des enzymes hépatiques
<b>Métabolisme et système endocrinien :</b>	acidose lactique, hyperglycémie, hyperlactatémie et stéatose hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
<b>Organisme dans son ensemble :</b>	anaphylaxie, faiblesse, fatigue, fièvre, malaise, redistribution/accumulation du tissu adipeux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Redistribution du tissu adipeux)
<b>Peau :</b>	éruptions cutanées, prurit, urticaire

**Sang et système lymphatique :** anémie, lymphadénopathie, neutropénie, splénomégalie, thrombocytopenie

**Système hématologique :** érythroblastopénie chronique acquise

**Système nerveux :** céphalées, neuropathie périphérique, paresthésie

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 7: Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Effet	Commentaire
Triméthoprime	L'administration de triméthoprime, constituant du co-trimoxazole, provoque une augmentation de 40 % des taux plasmatiques de lamivudine.	Cependant, à moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du co-trimoxazole. L'administration de co-trimoxazole avec l'association 3TC <sup>®</sup> /RETROVIR <sup>®</sup> (AZT <sup>MC</sup> ) chez les patients accusant une atteinte rénale doit être soigneusement évaluée.  L'effet de l'administration concomitante de 3TC <sup>®</sup> et des doses plus élevées de co-trimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.
Zalcitabine	La lamivudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux agents sont administrés conjointement.	L'administration de 3TC <sup>®</sup> en association avec la zalcitabine n'est pas recommandée.
Zidovudine	La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).	Une augmentation modeste de la C <sub>max</sub> (28 %) de la zidovudine a été observée lors de sa coadministration avec la lamivudine; cependant, l'exposition globale (ASC) n'a pas été significativement altérée.  Les taux plasmatiques de zidovudine ne sont pas significativement altérés lorsque cet agent est administré conjointement avec 3TC <sup>®</sup> .

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Le traitement par 3TC<sup>®</sup> doit être amorcé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

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

3TC<sup>®</sup> peut être pris avec ou sans aliments.

#### **Adultes et adolescents**

La posologie orale recommandée de 3TC<sup>®</sup> (lamivudine) chez les adultes et les adolescents d'au moins 12 ans est de 300 mg par jour, soit un comprimé à 150 mg 2 fois par jour soit un comprimé à 300 mg une fois par jour, administrés en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ESSAIS CLINIQUES).

#### **Enfants de 3 mois à 12 ans**

La posologie orale recommandée de 3TC<sup>®</sup> chez les enfants de 3 mois à 12 ans est de 4 mg/kg 2 fois par jour (jusqu'à concurrence de 150 mg 2 fois par jour), administrés en association avec d'autres agents antirétroviraux.

#### **Enfants de moins de 3 mois**

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

#### **Modification posologique**

Les patients présentant une atteinte rénale accusent une augmentation de la  $C_{max}$  et de la demi-vie d'élimination de la lamivudine en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine. En outre, la clairance totale apparente de la lamivudine administrée par voie orale diminue à mesure que décroît la clairance de la créatinine. La posologie de 3TC<sup>®</sup> peut être ajustée, comme le montrent les tableaux 8 et 9, en fonction de la clairance de la créatinine.

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

Chez les adultes de faible poids corporel (moins de 50 kg ou 110 livres), la dose orale recommandée de 3TC<sup>®</sup> est de 2 mg/kg 2 fois par jour, administrée en association avec d'autres agents antirétroviraux.

**Tableau 8 : Ajustement posologique de 3TC® en fonction de la clairance de la créatinine chez les adultes et les adolescents > 12 ans**

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de 3TC® recommandée
≥ 50	150 mg 2 f.p.j ou 300 mg 1 f.p.j.
30 - 50	150 mg 1 f.p.j.
15 - 29	150 mg première dose, puis 100 mg 1 f.p.j.
5 - 14	150 mg première dose, puis 50 mg 1 f.p.j.
< 5	50 mg première dose, puis 25 mg 1 f.p.j.

**Tableau 9 : Ajustement posologique de 3TC® en fonction de la clairance de la créatinine chez des enfants âgés de 3 mois à 12 ans**

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

### **Oubli d'une dose**

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

### **SURDOSAGE**

Il n'existe pas d'antidote connu pour 3TC® (lamivudine).

En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, l'administration de charbon activé pourrait contribuer à éliminer la portion de médicament non absorbée. Compte tenu qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), par dialyse péritonéale continue ambulatoire et par dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si une hémodialyse continue serait cliniquement bénéfique en cas de surdose de lamivudine.

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

Un cas de surdosage aigu chez un adulte ayant ingéré 6 g de 3TC® a été signalé. On n'a pas constaté de signes ni de symptômes cliniques et les résultats des épreuves hématologiques sont demeurés normaux. Un autre patient adulte a absorbé par erreur 1 200 mg de lamivudine par jour plus 1 200 mg de zidovudine par jour pendant environ 2 semaines; il accusait une diminution de degré 3 dans la numération absolue des neutrophiles qui s'est résorbée après

réduction des doses de lamivudine et de zidovudine. Deux cas de surdosage ont été signalés chez des enfants participant à l'étude ACTG300. L'un a été consécutif à la prise d'une seule dose de 7 mg/kg de 3TC<sup>®</sup> tandis que l'autre a découlé d'une dose de 5 mg/kg de 3TC<sup>®</sup> prise deux fois par jour pendant 30 jours. Dans les deux cas, on n'a noté aucun signe ou symptôme clinique.

Dans les études de phase I, la lamivudine a été administrée à des doses atteignant 20 mg/kg/jour (c.-à-d. environ cinq fois la dose habituelle recommandée chez l'adulte) et n'a pas entraîné de conséquences graves.

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

### **Mode d'action**

La lamivudine est un inhibiteur puissant et sélectif de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. La lamivudine est l'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. 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  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  des mammifères.

### **Pharmacocinétique**

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

Dans le cadre d'une étude avec permutation réalisée chez 60 volontaires en santé, on a comparé les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du comprimé 3TC<sup>®</sup> à 300 mg administré une fois par jour pendant 7 jours à celles du comprimé 3TC<sup>®</sup> à 150 mg administré deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l'ASC<sub>24,éq</sub> plasmatique, le comprimé 3TC<sup>®</sup> à 300 mg administré une fois par jour a entraîné une exposition à la lamivudine similaire à celle notée avec le comprimé à 150 mg administré deux fois par jour. Cependant, la  $C_{max,éq}$  a été supérieure de 66 % et la concentration minimale (creux) inférieure de 53 % à celles obtenues avec le schéma d'administration de 150 mg, deux fois par jour. L'exposition intracellulaire au triphosphate de lamivudine mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique était également équivalente pour ce qui est de l'ASC<sub>24,éq</sub> 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 orale chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Après administration orale, le temps moyen ( $t_{\max}$ ) pour atteindre la concentration sérique maximale ( $C_{\max}$ ) est d'environ une heure.

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

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés 3TC<sup>®</sup> doivent être conservés entre 2° et 30 °C.

La solution buvable 3TC<sup>®</sup> doit être conservée entre 2° et 25 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés 3TC<sup>®</sup> (lamivudine) à 150 mg sont blancs, enrobés, en forme de diamant modifié et sécables. Ils renferment 150 mg de lamivudine et portent sur les deux faces l'inscription « GX CJ7 ». Présentés en flacons de plastique de 60 comprimés.

Les comprimés 3TC<sup>®</sup> à 300 mg sont gris, enrobés et en forme de diamant modifié. Ils renferment 300 mg de lamivudine et portent sur une face l'inscription « GX EJ7 ». Présentés en flacons de plastique de 30 comprimés.

La solution buvable 3TC<sup>®</sup> est un liquide clair incolore à jaune pâle, au goût de banane et de fraise, renfermant 10 mg de lamivudine par mL. Présentée en flacons de plastique de 240 mL.

### **Comprimés**

Chaque comprimé 3TC<sup>®</sup> à 150 mg renferme 150 mg de lamivudine ainsi que les excipients suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé 3TC<sup>®</sup> à 300 mg renferme 300 mg de lamivudine ainsi que les excipients suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde ferrosoferrique, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

### **Solution buvable**

Chaque millilitre de solution buvable 3TC<sup>®</sup> (lamivudine) à 10 mg/mL renferme 10 mg de lamivudine ainsi que les excipients suivants : acide chlorhydrique, acide citrique (anhydre), arômes artificiels de fraise et de banane, citrate de sodium (dihydraté), eau, hydroxyde de sodium, méthylparaben, propylèneglycol, propylparaben et saccharose. Une dose de 150 mg (15 mL) contient 3 g de saccharose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

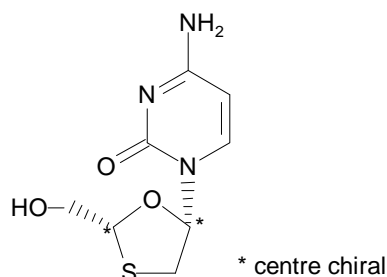
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : lamivudine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_8H_{11}N_3O_3S$  229,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité :

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

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

Coefficient de distribution : Le coefficient de distribution entre le n-octanol et l'eau à un pH de 7,4 est de  $-0,7 \pm 0,2$ , selon les valeurs obtenues par chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC).

## ESSAIS CLINIQUES

### Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'adulte

L'étude B3007 (CAESAR) multicentrique à double insu et contrôlée par placebo comparait le traitement continu courant [RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) employé seul (62 % des patients) ou RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine (38 % des patients)] à ce même traitement auquel on a ajouté 3TC<sup>®</sup> ou 3TC<sup>®</sup> et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) expérimental, selon une répartition aléatoire de 1:2:1. Au total, 1 816 adultes infectés par le VIH ayant au départ entre 25 et 250 cellules CD4/mm<sup>3</sup> (médiane de 122 cellules/mm<sup>3</sup>) ont été admis à l'étude. L'âge médian des participants était de 36 ans, 87 % d'entre eux étaient des hommes, 84 % avaient déjà reçu des inhibiteurs nucléosidiques et 16 % n'avaient jamais été traités. Les patients ont suivi le traitement à l'étude pendant une période médiane de 12 mois. Le tableau 10 résume les résultats de cet essai.

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

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

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

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

EPV20001 est une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo dans laquelle les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 de façon à recevoir 3TC<sup>®</sup> à raison de 300 mg une fois par jour ou 3TC<sup>®</sup> à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec 300 mg de zidovudine deux fois par jour et 600 mg d'éfavirenz une fois par jour. En tout, 554 adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ont participé à l'essai. Les caractéristiques de la population étudiée étaient les suivantes : hommes (79 %), de race blanche (50 %), âge médian de 35 ans, numération initiale de cellules CD4 de 69 à 1 089 cellules/mm<sup>3</sup> (médiane = 362 cellules/mm<sup>3</sup>), concentrations plasmatiques initiales médianes de l'ARN du VIH de 4,66 log<sub>10</sub> copies/mL. Le tableau 11 présente les pourcentages de patients dont l'ARN du VIH était inférieur à 400 copies/mL et l'issue du traitement.

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

Résultat	3TC <sup>®</sup> 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR <sup>®</sup> + éfavirenz (n = 278)	3TC <sup>®</sup> 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR <sup>®</sup> + éfavirenz (n = 276)
ARN du VIH < 400 copies/mL	64 %	63 %
ARN du VIH ≥ 400 copies/mL*	2 %	2 %
Abandon dû à l'évolution clinique	<1 %	0 %
Abandon dû aux effets indésirables	6 %	12 %
Abandon dû à un échec virologique tel que défini dans le protocole	2 %	2 %
Abandon dû à une réponse insuffisante de la charge virale	1 %	<1 %
Abandon pour d'autres motifs <sup>a</sup>	24 %	20 %

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

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

Dans le groupe recevant 3TC<sup>®</sup> 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<sup>e</sup> semaine était semblable chez les sujets dont la charge virale initiale était > 100 000 copies/mL et chez ceux dont la charge virale initiale était ≤ 100 000 copies/mL, soit 68 % et 62 % respectivement. Dans le groupe recevant 3TC<sup>®</sup> deux fois par jour, la proportion de patients qui présentaient un taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL à la 48<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> semaine était similaire chez les participants recevant 3TC<sup>®</sup> à raison de 300 mg une fois par jour (61 %) et ceux qui le recevaient à raison de 150 mg deux fois par jour (62 %). On a observé des augmentations semblables du nombre médian de cellules CD4+ à la 48<sup>e</sup> semaine chez les patients recevant 3TC<sup>®</sup> à raison de 300 mg une fois par jour (144 cellules/mm<sup>3</sup>) et chez ceux recevant 150 mg deux fois par jour (146 cellules/mm<sup>3</sup>).

### **Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant**

L'étude ACTG300, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire comparait l'association 3TC<sup>®</sup> + RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) à la monothérapie par la didanosine. En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques (≤ 56 jours) de traitement antirétroviral ont été admis à cet essai. L'âge médian des participants était de 2,7 ans (de 6 semaines à 14 ans), 58 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 86 % n'étaient pas de race blanche. Le nombre moyen de cellules CD4/mm<sup>3</sup> au départ était de 868 (moyenne de 1 060 cellules/mm<sup>3</sup> et plage de 0 à 4 650 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients de 5 ans ou moins; moyenne de 419 cellules/mm<sup>3</sup> et plage de 0 à 1 555 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients de plus de 5 ans). Le taux plasmatique moyen de l'ARN du VIH au départ était de 5,0 log<sub>10</sub> copies/mL. Les patients qui recevaient 3TC<sup>®</sup> et RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) ont été traités

pendant une période médiane de 10,1 mois tandis que ceux qui recevaient seulement la didanosine l'ont été pendant 9,2 mois. Le tableau 12 résume les résultats de l'étude.

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

Paramètre	3TC <sup>®</sup> + RETROVIR <sup>®</sup> (AZT <sup>MC</sup> ) (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 %)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Propriétés pharmacocinétiques chez l'adulte

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

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

Dans le cadre d'une étude avec permutation réalisée chez 60 volontaires en santé, on a comparé les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du comprimé 3TC<sup>®</sup> (lamivudine) à 300 mg administré une fois par jour pendant 7 jours à celles du comprimé 3TC<sup>®</sup> à 150 mg administré deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l'ASC<sub>24,éq</sub> plasmatique, le comprimé 3TC<sup>®</sup> à 300 mg administré une fois par jour a entraîné une exposition à la lamivudine équivalente à celle notée avec le comprimé à 150 mg administré 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<sub>24,éq</sub> et de la  $C_{max24,éq}$ .

Les comprimés 3TC<sup>®</sup> ont été administrés par voie orale à 12 sujets asymptomatiques, infectés par le VIH, en deux occasions, une fois à jeun et une autre fois avec de la nourriture. Il n'y a pas eu de différence significative dans l'exposition générale (ASC) chez les sujets à jeun et chez les sujets qui avaient pris de la nourriture. Par conséquent, les comprimés et la solution buvable de lamivudine 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.

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

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

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

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

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

### **Populations particulières : adultes présentant une atteinte rénale**

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes souffrant d'une infection par le VIH et présentant une atteinte de la fonction rénale. Elles sont résumées au tableau 13.

**Tableau 13 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne  $\pm$  ET) après la prise d'une dose orale unique de 300 mg de lamivudine chez trois groupes d'adultes présentant différents degrés d'atteinte rénale ( $Cl_{cr} > 60$  mL/min,  $Cl_{cr} = 10-30$  mL/min et  $Cl_{cr} < 10$  mL/min)**

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

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

### **Interactions médicamenteuses**

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

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

### **Propriétés pharmacocinétiques chez les enfants**

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été évaluées lors d'une étude menée auprès de 102 patients atteints d'une infection par le VIH. Parmi ces patients, un sous-groupe de 57 sujets a été soumis à une évaluation pharmacocinétique après administration par voie orale ou i.v. de 1, 2, 4, 8, 12 et 20 mg/kg par jour. Ces patients étaient âgés de 4,8 mois à 16 ans et pesaient de 5 à 66 kg. Chez les 9 nourrissons et enfants recevant 8 mg/kg/jour (soit la dose habituellement recommandée chez les enfants), la biodisponibilité absolue a été de  $66 \% \pm 26 \%$  (moyenne  $\pm$  ET), ce qui est inférieur aux  $86 \% \pm 16 \%$  (moyenne  $\pm$  ET) observés chez les adolescents et les adultes. Le mécanisme provoquant la diminution de la biodisponibilité absolue de la lamivudine chez les nourrissons et les enfants est inconnu. La clairance générale chez les enfants était plus élevée que celle observée chez les adultes et diminuait avec l'âge des enfants.

Après administration par voie orale de 8 mg/kg de lamivudine à 12 sujets en pédiatrie, la  $C_{\max}$  a été de  $1,2 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$ , et la demi-vie de  $2,1 \pm 0,6 \text{ h}$ . (Chez les adultes présentant un échantillonnage de sang similaire, la demi-vie a été de  $3,7 \pm 1 \text{ h}$ .) On n'a pas constaté de différences significatives dans les propriétés pharmacocinétiques chez les nourrissons comparativement aux enfants, pas plus que pour la  $T_{1/2}$ , dans toute la gamme de doses étudiées. L' $ASC$  et la  $C_{\max}$  ont augmenté en fonction de la dose, pour des doses variant de 1 à 20 mg/kg. L'exposition générale à la lamivudine, mesurée par l' $ASC$ , a été comparable chez les enfants recevant une dose de 8 mg/kg et chez les adultes recevant une dose de 4 mg/kg.

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

### **Propriétés pharmacocinétiques chez les femmes enceintes**

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

## **MICROBIOLOGIE**

### **Virologie**

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

### **Activité *in vitro***

Le rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain ou la réponse clinique, fait encore l'objet de recherches. L'activité anti-VIH *in vitro* des analogues de nucléosides peut varier selon la souche virale, le type de cellule et la méthode de dosage utilisés pour mesurer cette activité. Pour évaluer l'activité de la lamivudine, un certain nombre de combinaisons virus-cellules sont utilisées, et l'activité inhibitrice est mesurée par différentes méthodes de dosage en déterminant la  $CI_{50}$  et la  $CI_{90}$ . 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 (zidovudine, zalcitabine et didanosine) en utilisant des cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Le dosage MTT formazan a démontré une activité antirétrovirale synergique entre la lamivudine et la zidovudine, une activité antirétrovirale additive entre la lamivudine et la zalcitabine, et une activité antirétrovirale additive entre la lamivudine et la didanosine. L'association lamivudine-zidovudine a également fait preuve d'une activité synergique lors d'une étude à ratio variable.

## **Résistance**

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

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

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

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

### **Étude EPV20001**

Analyse génotypique et phénotypique d'isolats du VIH-1 recueillis pendant le traitement chez des patients ayant connu un échec virologique (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, essais cliniques). Les données indiquent que, tout au long des 48 semaines, 3TC<sup>®</sup> à posologie unique quotidienne s'est avéré aussi efficace que 3TC<sup>®</sup> à posologie biquotidienne. Par ailleurs, l'emploi de 3TC<sup>®</sup> une fois par jour pendant 48 semaines n'a pas augmenté la fréquence ni le délai d'émergence de la résistance à 3TC<sup>®</sup> ou à d'autres médicaments du régime thérapeutique. La pertinence clinique des modifications génotypiques et phénotypiques associées au traitement par la lamivudine n'est pas pleinement établie.

Cinquante-trois des 554 (10 %) patients admis à l'étude EPV20001 ont connu un échec virologique (concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1  $\geq$  à 400 copies/mL) à la 48<sup>e</sup> 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 de une fois par jour et de deux fois par jour étaient respectivement de 4,9 log<sub>10</sub> copies/mL et de 4,6 log<sub>10</sub> copies/mL.

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

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

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

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

### **Cytotoxicité**

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

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

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

L'administration intraveineuse d'une dose massive de lamivudine (2 000 mg/kg) a été bien tolérée par la souris et le rat et n'a pas entraîné de toxicité sur les organes cibles. Un certain

nombre de signes cliniques non spécifiques ont été observés, ils étaient plus sévères chez le rat, mais étaient tous d'une durée relativement courte.

### **Toxicité à long terme**

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

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

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

### **Cancérogénicité et mutagénicité**

Des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois ont été menées au cours desquelles on a administré de la lamivudine à des souris et à des rats, à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles observées chez les humains aux doses thérapeutiques recommandées. Les données qui suivent doivent être prises en considération. Chez les souris, la lamivudine a semblé entraîner une fréquence plus élevée de sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). À noter que la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux similaire à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence

d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la signification statistique et, de fait, la représentativité clinique des résultats groupés sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel cancérigène pour les humains.

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

### **Reproduction et tératologie**

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

Dans une étude sur la fertilité du rat, à l'exception de quelques altérations mineures chez les animaux traités à fortes doses (2 000 mg/kg 2 f.p.j.), la performance globale de reproduction des animaux de génération F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub>, ainsi que le développement de la génération F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>, n'a pas été altérée par le traitement par la lamivudine.

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Angel JB, Hussey EK, Hall ST, Donn KH, Morris DM, McCormack JP *et al.* Pharmacokinetics of 3TC<sup>®</sup> (GR109714X) administered with and without food to HIV-infected patients. *Drug Invest.* 1993;6(2):70-4.
2. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IVD. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 340-344.
3. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003;17 (12): 1769-85.
4. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furreri T, Haensel A, Hirschel B *et al.* Hyperlactatemia and Antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *HIV/AIDS CID* 2000; 33: 1931-1937.
5. Cammack N, Rouse P, Marr CLP, Reid PJ, Boehme RE, Coates JAV *et al.* Cellular metabolism of (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine. *Biochemical Pharmacology* 1992;43(10):2059-64.
6. Carr A. Lactic Acidemia in Infection with Human Immunodeficiency Virus. *CID* 2003; 36 (suppl 2): S96-100.
7. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 (suppl 1): S141-S148.
8. Coates JAV, Cammack N, Jenkinson HJ, Jowett AJ, Jowett MI, Pearson BA *et al.* (-)-2'-Deoxy-3'-Thiacytidine is a potent, highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992;36(4):733-39.
9. Coates JAV, Cammack N, Jenkinson HJ, Mutton IM, Pearson BA, Storer R *et al.* The separated enantiomers of 2'-Deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992; 36(1):202-5.
10. DeSimone JA; Pomerantz RJ & Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 447-454.
11. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB *et al.* Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *New Engl J Med* 1995; 333: 1662-9.
12. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New Eng J Med* 1997; 337: 725-33.

13. Hart GJ, Orr DC, Penn CR, Figueiredo HT, Gray NM, Boehme RE *et al.* Effects of (-)-2'-Deoxy-3'-Thiacytidine (3TC<sup>®</sup>)5'-Triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992;36(8):1688-94.
14. Hirsch H, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-infected Patients. *Clinical Infectious Disease* 2004; 38(8): 1159-66.
15. Horton CM, Yuen G, Mikolich DM *et al.* Pharmacokinetics of oral lamivudine administered alone and with oral zidovudine (ZDV) in asymptomatic patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 198. (Résumé PIII-64).
16. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC<sup>®</sup> combination therapy. *Science* 1995; (269): 696-9.
17. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A *et al.* Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a Phase I/II study. *Journal of Infectious Diseases*, juillet 1996. 174(1):16-25.
18. Lonergan JT, Havlir D, Barber E, Mathews WC. Incidence of symptomatic hyperlactatemia in HIV-infected adults on NRTI's. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, É-U, 24 au 28 février 2002: 2002; 35.
19. Majluf-Cruz A, Luna-Castaños G, Teviño-Pérez S, Santoscoy M, Nieto-Cisnero L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *American J of Hematology* 2000; 65(3): 189-191.
20. McKinney RE Jr, Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ *et al.* A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr* 1998 Oct:133(4):500-8.
21. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: A manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 285-6.
22. Moodley J, Moodley D, Pillay K, Coovadia H, Saba J, van Leewen R. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type I-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998; 178: 1327-33.
23. Moore KHP, Yuen GJ, Raasch RH, Eron JJ, Martin D, Mydlow PK *et al.* Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59 550-8.
24. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility, and possible risk factors. *AIDS*: 2002; 16(10):1341-49.

25. Paediatric European Network of AIDS. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children - The PENTA-4 Trial. *AIDS*, octobre 1998 12(14):F151-F160.
26. Pluda JM, Cooley TP, Montaner JS, Shay LE, Reinhalter NE, Warthan SN *et al.* A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995, Jun;171(6).
27. Ramos A, Asensio A, Perales I, Montero MC, Martin T. Prolonged paradoxical reaction of tuberculosis in an HIV-infected patient with initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2003; 22(6): 374-376.
28. Rana KZ, Horton GM, Yuen GI, Pivarnik PE, Mikolich DM, Fisher ME *et al.* Effect of lamivudine on zidovudine pharmacokinetics in asymptomatic HIV-infected individuals. 34<sup>th</sup> ICAAC, Orlando, US, 1994. Résumé A26.
29. Rouleau D, Conway B, Raboud J, Rae S, Fransen S, Shillington A *et al.* Stavudine plus lamivudine in advanced human immunodeficiency virus disease: a short-term pilot study. *J Infect Dis* 1997; 176: 1156-60.
30. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency type-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35(10): 1250-7.
31. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary *Mycobacterium avium* Complex infection in patients with Human Immunodeficiency Virus infection: case reports and literature review. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37(3): 374-376.
32. Schinazi RF, Chu CK, Peck A, McMillan A, Mathis R, Cannon D *et al.* Activities of the four optical isomers of 2', 3-Dideoxy-3'-Thiacytidine (BCH-189) against human immunodeficiency virus type 1 in human lymphocytes. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1992; 36(3): 672-6.
33. Schuurman R, Nijhuis M, VanLeeuwen R, Schipper P, deJong D, Collis P *et al.* Rapid Changes in Human Immunodeficiency Virus Type I RNA Load and Appearance of Drug-Resistant Virus Populations in Persons Treated with Lamivudine (3TC<sup>®</sup>). *J. of Infectious Diseases* 1995; 171(6): 1411-9.
34. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DM *et al.* Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Medicine* 2002; 81(3): 213-227.
35. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellamonica P, Skinhoj P, Johnson MA *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. *JAMA* 1996; 276: 111-7.

36. Sweeney KR, Hsyu PH, Statkevich P, Taft D. The renal disposition of lamivudine (3TC) in the isolated perfused rat kidney (IPK). *Pharm Res* 1993; 10:S-368.
37. Thaker H, Ong LC. Localised Mycobacterium avium complex infection in a patient on HAART. *Clin Microbiol Inf* 2000; 6 (10): 564-566.
38. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003; 79: 535-538.
39. Dépliant de conditionnement d'Epivir (3TC<sup>®</sup>), États-Unis.
40. Van Leeuwen R, Lange JMA, Hussey EK, Donn KH, Hall ST, Harker AJ *et al.* The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. *AIDS* 1992; 6: 1471-5.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr  
3TC<sup>®</sup>  
lamivudine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de 3TC<sup>®</sup> pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre 3TC<sup>®</sup>. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de 3TC<sup>®</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

3TC<sup>®</sup> (lamivudine) est administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Avant de prendre 3TC<sup>®</sup>, veuillez lire également les renseignements qui accompagnent ces autres médicaments.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle 3TC<sup>®</sup>. 3TC<sup>®</sup> ne peut être obtenu que sur ordonnance de votre médecin. 3TC<sup>®</sup> est un médicament antirétroviral. Il est utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux pour retarder la progression de l'infection par le VIH.

##### Les effets de ce médicament :

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

3TC<sup>®</sup> est un médicament antirétroviral. Il est utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux pour retarder la progression de l'infection par le VIH.

3TC<sup>®</sup> ne guérit pas le sida ni n'élimine le VIH, mais il contribue à prévenir une détérioration accrue du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus.

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

Ne prenez pas 3TC<sup>®</sup> si vous êtes allergique à un de ses ingrédients. (Voir les sections « L'ingrédient médicamenteux est » et « Les ingrédients non médicamenteux importants sont ».)

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Chaque comprimé 3TC<sup>®</sup> (150 mg) renferme 150 mg de lamivudine.

Chaque comprimé 3TC<sup>®</sup> (300 mg) renferme 300 mg de lamivudine.

La solution buvable 3TC<sup>®</sup> renferme 150 mg de lamivudine par cuillerée à table (10 mg par millilitre).

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Chaque comprimé 3TC<sup>®</sup> (150 mg) contient également de la cellulose microcristalline, du dioxyde de titane, du glycolate d'amidon sodique, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80 et du stéarate de magnésium.

Chaque comprimé 3TC<sup>®</sup> (300 mg) contient également de la cellulose microcristalline, du dioxyde de titane, du glycolate d'amidon sodique, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'oxyde ferrosferrique, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80 et du stéarate de magnésium.

La solution buvable 3TC<sup>®</sup> contient également de l'acide chlorhydrique, de l'acide citrique (anhydre), des arômes artificiels de fraise et de banane, du citrate de sodium (dihydraté), de l'eau, de l'hydroxyde de sodium, du méthylparabène, du propylène glycol, du propylparabène et du saccharose. Une dose de 150 mg (15 mL) contient 3 g de saccharose.

##### La présentation :

3TC<sup>®</sup> se présente en comprimés à 150 mg et 300 mg ainsi qu'en solution buvable à 10 mg/mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

- Une acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang) et une augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie (hépatomégalie avec stéatose), ayant causé la mort dans certains cas, ont été signalées chez des patients prenant des analogues nucléosidiques, seuls ou en association. Si vous avez des symptômes (voir le tableau des effets secondaires graves), contactez votre médecin.
- Si vous avez une hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre 3TC<sup>®</sup> à moins d'avoir reçu des directives de votre médecin, car votre hépatite pourrait s'aggraver ou resurgir. Votre médecin vous surveillera de près pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par 3TC<sup>®</sup>.

Avant de prendre 3TC<sup>®</sup>, prévenez votre médecin si :

- Vous avez déjà dû cesser de prendre ce médicament ou d'autres médicaments contre cette maladie parce que vous étiez allergique ou parce qu'ils vous ont causé des problèmes.
- Vous avez actuellement ou avez déjà eu une maladie du rein ou du foie y compris une hépatite B.

N'oubliez pas que le traitement à l'aide de 3TC<sup>®</sup> ne réduit pas le risque de transmettre l'infection à d'autres. Vous pouvez toujours transmettre le VIH par contact sexuel ou par transfusion sanguine. Vous devriez donc prendre les précautions appropriées.

En prenant 3TC<sup>®</sup>, ou tout autre médicament contre le VIH, vous pouvez continuer à souffrir d'autres infections et d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, vous devriez demeurer en contact avec votre médecin traitant.

Comme votre médicament contribue à maîtriser votre état sans le guérir, vous devez le prendre chaque jour. Ne cessez pas de l'utiliser sans d'abord en parler à votre médecin.

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

Si vous êtes diabétique, notez que chaque dose de 150 mg (15 mL) de solution buvable 3TC<sup>®</sup> renferme 3 g de sucre.

Étant donné le contenu en sucre de la solution buvable 3TC<sup>®</sup>, vous devez vous brosser les dents régulièrement pour réduire le risque de caries.

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir bientôt, ou encore si vous allaitez, veuillez en informer votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit, y compris 3TC<sup>®</sup>.

Les nouveau-nés et les nourrissons exposés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) durant la grossesse ou l'accouchement présentent de faibles élévations temporaires des taux de lactate dans le sang. L'importance clinique de ces élévations temporaires est inconnue.

De très rares cas d'affections touchant le système nerveux comme le retard du développement et des convulsions ont été signalés.

Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission du VIH au bébé.

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin de ne pas lui transmettre le virus. On retrouve la substance active de 3TC<sup>®</sup> dans le lait maternel. C'est pourquoi nous vous recommandons de **ne pas** allaiter votre enfant pendant votre traitement par 3TC<sup>®</sup>.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez, de façon que vous receviez le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin quels sont ces médicaments, y compris les suppléments vitaminiques, les remèdes homéopathiques ou à base de plantes médicinales, y compris ceux que vous avez achetés vous-même sans ordonnance. 3TC<sup>®</sup> ne doit pas être employé avec la zalcitabine.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Prenez votre médicament comme vous l'a indiqué votre médecin. L'étiquette vous indiquera généralement la quantité de médicament à prendre et la fréquence à laquelle vous devez le faire. Si tel n'est pas le cas, ou si vous avez des doutes, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez prendre 3TC<sup>®</sup> avec ou sans aliments.

**Adultes et adolescents (âgés d'au moins 12 ans) :** en général, la prise biquotidienne est d'un comprimé (150 mg) ou une cuillerée à table (15 mL) de solution buvable deux fois par jour. La prise unquotidienne est d'un comprimé (300 mg) ou deux cuillerées à table (30 mL) de solution buvable une fois par jour.

Schéma posologique	Comprimés	Solution buvable
Unquotidien	Un comprimé à 300 mg	Deux cuillerées à table = 30 mL de solution
Biquotidien	Un comprimé à 150 mg	Une cuillerée à table = 15 mL de solution

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

**Enfants (âgés d'au moins 3 mois) :** si vous donnez 3TC® à un enfant, suivez attentivement les instructions du médecin.

**Surdose :**

Si vous prenez accidentellement une trop forte dose de votre médicament, il est peu probable que cela ait des conséquences graves. Cependant, vous devriez **immédiatement** contacter votre médecin, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

**Oubli d'une dose :**

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

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Tous les médicaments peuvent causer des effets indésirables (effets secondaires).

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

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

3TC® peut aussi abaisser le nombre de certains types de globules dans le sang (y compris des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes), ainsi qu'une augmentation de certaines enzymes hépatiques.

Des changements dans la répartition des graisses ont été observés chez certains patients recevant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent se traduire par une augmentation de la masse graisseuse dans la partie supérieure du dos et du cou (« bosse de bison ») ainsi qu'au niveau des seins et du tronc. Une perte de gras affectant les jambes, les bras et le visage peut aussi se produire. La cause de ces changements et leurs effets à long terme sur la santé du patient sont pour l'heure inconnus.

Il faut toujours informer votre médecin ou votre pharmacien de tout effet indésirable que vous avez ressenti, même s'il n'est pas mentionné dans ce feuillet.

Par ailleurs, si vous ne vous sentez pas bien ou si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas, vous devriez immédiatement entrer en contact avec votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Fréquence	Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rares	Réactions allergiques et symptômes comme le gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge, un sifflement respiratoire soudain, une douleur et un serrement à la poitrine, une éruption cutanée ou de l'urticaire n'importe où sur le corps			✓
	Acidose lactique (taux élevé d'acide lactique dans le sang) et symptômes comme une perte de poids, une fatigue, un malaise, des douleurs abdominales et un essoufflement			✓
	Augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie (hépatomégalie grave avec stéatose) et symptômes comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse et de la diarrhée			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Fréquence	Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Problèmes de sang et symptômes comme l'anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang), ce qui entraîne de la fatigue, un essoufflement; baisse du nombre de globules blancs, ce qui vous rend plus sujet aux infections		✓	
	Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes comme des maux de ventre intenses, des nausées et vomissements			✓

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les comprimés 3TC<sup>®</sup> entre 2 et 30 °C, et la solution buvable 3TC<sup>®</sup> entre 2 et 25 °C.

Comme avec tout autre médicament, gardez 3TC<sup>®</sup> hors de la portée des enfants.

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

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si 3TC<sup>®</sup> cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SUSPECTÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à [www.santécanada.gc.ca/medeffet](http://www.santécanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffect<sup>MC</sup> Canada au [www.santécanada.gc.ca/medeffet](http://www.santécanada.gc.ca/medeffet)

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

**POUR DE PLUS AMPLES  
RENSEIGNEMENTS**

**N'oubliez pas que ce médicament est pour vous. N'en donnez jamais à d'autres. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.**

Ce feuillet ne vous dit pas tout sur votre médicament. Si vous avez des questions ou des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. Ne le jetez donc pas tant que vous prenez 3TC<sup>®</sup>.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :  
<http://www.gsk.ca>  
ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Shire Canada.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
1-800-387-7374.

GlaxoSmithKline Shire Canada a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 05 novembre 2009

©2009 GlaxoSmithKline Shire Canada. Tous droits réservés.  
®3TC est une marque déposée de GlaxoSmithKline Shire Canada.