

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrHEPTOVIR®

lamivudine

Comprimés de lamivudine, 100 mg

Solution buvable de lamivudine, 5 mg/mL

Agent antiviral

ViiV Healthcare Shire Canada
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
17 juin 2011

Numéro de contrôle : 147423

© 2011 ViiV Healthcare Shire Canada. Tous droits réservés.

® HEPTOVIR et 3TC sont des marques déposées, utilisées sous licence par ViiV Healthcare Shire Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE.....	21
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES.....	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

PrHEPTOVIR®

lamivudine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 100 mg Solution buvable à 5 mg/mL	aucun méthylparaben, propylparaben <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

HEPTOVIR® (lamivudine) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'hépatite B chronique et qui présentent des signes de réplication du virus de l'hépatite B (VHB).

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

HEPTOVIR[®] (lamivudine) est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà démontré une hypersensibilité cliniquement significative à tout ingrédient des produits (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

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

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris HEPTOVIR[®], 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 d'HEPTOVIR[®] 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**

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

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

Généralités

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

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

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

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

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

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

Endocrinien/métabolisme

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

Hématologique

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux en monothérapie ou en association, y compris la lamivudine, dans le traitement de l'infection par le VIH. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui recevaient des analogues de nucléosides pour le traitement de l'infection par le VIH; les cas d'acidose lactique ont été rares chez les patients qui recevaient de la lamivudine pour le traitement de l'hépatite B. Il faut particulièrement user de prudence pendant l'administration de 3TC[®] ou d'HEPTOVIR[®] chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique (autre que l'hépatite B), bien que certains cas aient été signalés chez des patients qui ne présentaient aucun des facteurs de risque connus. Le traitement par HEPTOVIR[®] doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biochimiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité marquée.

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

Immunitaire

On a observé, lors du traitement prolongé, des sous-populations du VHB (variante YMDD) ayant une sensibilité réduite à la lamivudine. Dans une minorité de cas, cette variante peut mener à la récurrence de l'hépatite.

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

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

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

Rénal

Atteinte rénale

Chez les patients présentant une atteinte rénale modérée ou sévère, les concentrations sériques de lamivudine seront plus élevées en raison de la diminution de la clairance rénale du médicament. La dose de lamivudine doit par conséquent être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/minute (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

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

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

Des études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'effets tératogènes ni d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle. On a observé des cas d'embryolétalité précoce induite par la lamivudine chez des lapines gravides ayant reçu des doses comparables à celles administrées chez l'humain. Conformément aux données indiquant que le médicament traverse le placenta par diffusion passive, les concentrations de lamivudine dans le sérum des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles qui ont été relevées dans le sérum de la mère et du cordon ombilical. Aucun signe d'embryolétalité précoce n'a toutefois été observé chez les rates qui ont reçu des doses équivalant à environ 60 fois la dose utilisée chez l'humain (selon la C_{max}).

L'emploi de la lamivudine durant la grossesse ne doit être envisagé que si l'utilité thérapeutique possible l'emporte sur les risques éventuels. Bien que les études réalisées sur des animaux ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, les résultats obtenus chez des lapines laissent supposer un risque de résorption précoce. Par conséquent, l'administration d'HEPTOVIR[®] n'est pas recommandée pendant les trois premiers mois de la grossesse.

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

On ne dispose d'aucune information sur la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B chez la femme enceinte traitée au moyen d'HEPTOVIR[®]. Il est recommandé de suivre les normes relatives à la vaccination des nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

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

Femmes qui allaitent : Après administration par voie orale, la lamivudine a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles qu'on trouve dans le sérum (plage de 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 la survenue possible d'effets indésirables attribuables à la lamivudine chez ce dernier.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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.

HEPTOVIR[®] (lamivudine) a été bien toléré lors des études cliniques menées auprès de patients atteints d'hépatite B chronique. La fréquence des effets indésirables a été semblable chez les patients qui ont reçu un placebo et chez ceux traités à l'aide d'HEPTOVIR[®]. Les effets indésirables le plus souvent signalés ont été : malaise et fatigue, infections des voies respiratoires, céphalées, douleur et malaise abdominaux, nausées, vomissements et diarrhée. Les effets le plus fréquemment observés ($\geq 5\%$) en cours de traitement dans trois études clés (NUCB3009, NUCA3010 et NUCB3010) sont résumés au tableau ci-dessous :

Effets indésirables les plus fréquents	Nombre de patients (%)	
	PLACEBO n = 144	LAM. 100 mg n = 297
Durant le traitement		
Malaise et fatigue	36 (25 %)	73 (25 %)
Céphalées	30 (21 %)	63 (21 %)
Infection respiratoire d'origine virale	26 (18 %)	61 (21 %)
Douleur et malaise abdominaux	25 (17 %)	41 (14 %)
Diarrhée	18 (13 %)	41 (14 %)
Toux	14 (10 %)	35 (12 %)
Infections des oreilles, du nez ou de la gorge	15 (10 %)	35 (12 %)
Nausées et vomissements	20 (14 %)	43 (14 %)
Douleur et sensation de malaise à la gorge et au niveau des amygdales	12 (8 %)	35 (12 %)
Infections virales des oreilles, du nez et de la gorge	15 (10 %)	29 (10 %)
Douleur musculo-squelettique	14 (10 %)	23 (8 %)
Signes et symptômes nasaux	10 (7 %)	23 (8 %)
Étourdissements	10 (7 %)	22 (7 %)
Troubles du sommeil	11 (8 %)	20 (7 %)
Troubles de la régulation de la température	10 (7 %)	15 (5 %)
Taux enzymatiques anormaux	8 (6 %)	16 (5 %)

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

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

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

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

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

Troubles hépatobiliaires

Très courants : hausses de l'ALT

Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif

Courants : hausses de la CK

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Courants : éruption cutanées, prurit

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

Affections du sang et du système lymphatique

Anémie, neutropénie, érythroblastopénie chronique acquise, thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et troubles nutritionnels

Hyperlactatémie, acidose lactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), redistribution/accumulation du tissu adipeux. La fréquence de cette manifestation dépend de plusieurs facteurs notamment de la combinaison particulière de médicaments antirétroviraux.

Troubles du système nerveux

Céphalées, paresthésie, neuropathie périphérique.

Troubles gastro-intestinaux

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Alopécie

Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif

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

Troubles généraux et problèmes liés au site d'administration

Fatigue, malaise, fièvre

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

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

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire
Triméthoprimé-sulfaméthoxazole 160 mg/800 mg	Augmentation d'environ 40 % de l'ASC de la lamivudine.	La lamivudine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprimé et du sulfaméthoxazole. Cependant, à moins que le patient ne présente une atteinte rénale, aucun ajustement de la posologie de la lamivudine n'est nécessaire.
Zidovudine	On a observé une légère augmentation de la C _{max} (28 %) de la zidovudine lorsqu'elle a été administrée conjointement avec la lamivudine.	L'ASC de la zidovudine n'a pas été significativement modifiée. La zidovudine, pour sa part, n'a pas eu d'effets sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Interféron alpha	La lamivudine ne produit pas d'interactions pharmacocinétiques avec l'interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement.	Aucune étude visant précisément à évaluer ces interactions médicamenteuses avec la lamivudine n'a été réalisée.
Immunosuppresseurs	Aucune interaction défavorable cliniquement significative n'a été observée chez les patients qui ont reçu HEPTOVIR [®] (lamivudine) avec des immunosuppresseurs d'usage courant (cyclosporine A, p. ex.).	Aucune étude visant précisément à évaluer ces interactions médicamenteuses avec la lamivudine n'a été réalisée.
Zalcitabine	La lamivudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux agents sont administrés concurremment.	L'administration concomitante d'HEPTOVIR [®] et de la zalcitabine n'est donc pas recommandée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

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

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'HEPTOVIR[®] chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus est de 100 mg une fois par jour. La durée optimale du traitement n'a pas été établie.

Atteinte rénale :

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

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

* La solution buvable HEPTOVIR[®] contient 5 mg de lamivudine par mL.

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

Oubli d'une dose

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

Administration

HEPTOVIR[®] peut être pris avec ou sans nourriture.

SURDOSAGE

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

Les données dont on dispose sur les conséquences d'un surdosage aigu chez l'humain sont limitées. Dans les cas signalés, aucun décès n'est survenu et les patients se sont rétablis. Aucun signe ni symptôme caractéristique n'a été relevé.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

La lamivudine est métabolisée aussi bien dans les cellules infectées que non infectées en dérivé triphosphate (TP), forme active du composé d'origine. La demi-vie intracellulaire du triphosphate de lamivudine (TP-L) dans les hépatocytes est de 17 à 19 heures *in vitro*. Le TP-L agit comme substrat pour la polymérase virale du VHB. La formation de l'ADN viral est ainsi bloquée par le monophosphate de lamivudine incorporé dans la chaîne naissante qui interrompt l'élongation de celle-ci.

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

Pharmacocinétique

Absorption : La lamivudine est bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

Distribution : La biodisponibilité de la lamivudine par voie orale chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Après l'administration orale, le délai moyen (t_{max}) d'obtention de

la concentration sérique maximale (C_{\max}) est d'environ une heure. La C_{\max} varie de 1,1 à 1,5 µg/mL à la dose thérapeutique de 100 mg une fois par jour.

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés HEPTOVIR[®] (lamivudine) doivent être conservés entre 2 et 30 °C.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

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

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

Composition

Un comprimé HEPTOVIR[®] contient 100 mg de lamivudine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol 400, polysorbate 80, oxyde de fer jaune synthétique et oxyde de fer rouge synthétique.

Un millilitre de solution buvable HEPTOVIR[®] contient 5 mg de lamivudine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : arômes artificiels de fraise et de banane, acide citrique (anhydre), méthylparaben, propylparaben, propylène glycol, citrate de sodium et saccharose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

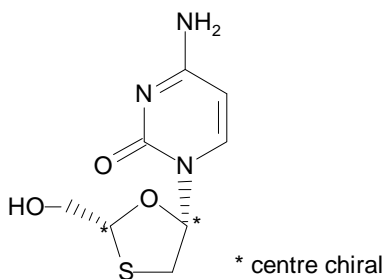
Nom propre : lamivudine

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

Formule moléculaire : $C_8H_{11}N_3O_3S$

Masse moléculaire : 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

pK_a et pH :

Le pH d'une solution à 1 % p/v dans l'eau est d'environ 6,9. Le pK_a 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 liquide à haute performance (HPLC).

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques, méthodologie et résultats d'études

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

L'étude NUCA3010 était un essai à répartition aléatoire mené à double insu, visant à comparer HEPTOVIR[®], administré à raison de 100 mg une fois par jour, à un placebo chez des patients n'ayant jamais été traités. Les traitements duraient 52 semaines, suivies d'un congé thérapeutique de 16 semaines. Le principal paramètre d'évaluation était l'amélioration de l'état histologique du foie. Après 52 semaines de traitement, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR[®] ont obtenu une amélioration de l'indice de l'activité nécro-inflammatoire par comparaison à ceux du groupe placebo (53 % pour la lamivudine contre 24 % pour le placebo; $p < 0,001$). La séroconversion de l'AgHBe s'est produite à une fréquence significativement plus grande chez les patients ayant reçu HEPTOVIR[®] (17 %) que chez les patients traités avec le placebo (6 %) ($p < 0,05$). De plus, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR[®] ont obtenu une baisse soutenue de l'ADN du VHB (quantité non détectable d'ADN du VHB à deux reprises consécutives, sans qu'il y ait deux valeurs positives consécutives jusqu'à la 52^e semaine) par comparaison au groupe placebo (44 % contre 16 % respectivement; $p < 0,001$). De même, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR[®] (41 %) ont obtenu une normalisation soutenue du taux d'ALT (deux valeurs consécutives d'ALT < limite supérieure de la normale, stables jusqu'à la semaine 52) comparativement au placebo (7 %; $p < 0,001$).

NUCB3009 était une étude à répartition aléatoire, effectuée à double insu auprès de sujets asiatiques, visant à comparer la lamivudine à 25 mg par jour, HEPTOVIR[®] à 100 mg par jour et un placebo sur une période de 52 semaines. Le principal paramètre d'évaluation était l'amélioration de l'état histologique du foie. Après 52 semaines de traitement, un nombre significativement plus grand de patients ayant reçu HEPTOVIR[®] ont obtenu une amélioration de l'indice de l'activité nécro-inflammatoire par comparaison avec ceux du groupe placebo (56 % pour la lamivudine contre 25 % pour le placebo; $p < 0,001$). La séroconversion de l'AghBe s'est produite à une fréquence significativement plus grande chez les patients ayant reçu HEPTOVIR[®] à 100 mg (16 %) que chez ceux traités avec le placebo (4 %) ($p < 0,05$). De plus, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR[®] à 100 mg ont obtenu une baisse soutenue de l'ADN du VHB par comparaison au groupe placebo (57 % contre 3 % respectivement; $p < 0,001$). De même, un nombre significativement plus grand de patients du groupe HEPTOVIR[®] à 100 mg (72 %) ont obtenu une normalisation soutenue du taux d'ALT comparativement au placebo (24 %; $p < 0,001$).

NUCB3010 était une étude à répartition aléatoire effectuée partiellement à l'insu, visant à comparer HEPTOVIR[®] à 100 mg une fois par jour pendant 52 semaines, un placebo pris une fois par jour pendant 8 semaines, suivies par le placebo une fois par jour et une monothérapie par l'interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) pendant 16 semaines, et HEPTOVIR[®] à raison de 100 mg une fois par jour pendant 8 semaines, puis HEPTOVIR[®] à 100 mg une fois par jour avec de l'interféron alpha (10 MU par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) pendant 16 semaines. Le principal paramètre d'évaluation était la séroconversion de l'AghBe et la suppression concomitante de l'ADN du VHB. Il n'y avait pas de différence statistique entre les taux de séroconversion de l'AghBe observés dans les trois groupes (18 % HEPTOVIR[®], 19 % interféron alpha, 29 % HEPTOVIR[®] plus interféron alpha). Une plus grande proportion de patients du groupe HEPTOVIR[®] ont obtenu une normalisation soutenue du taux d'ALT que de patients du groupe ayant reçu l'interféron alpha seul (40 % contre 17 % respectivement; $p < 0,01$), mais on n'a observé aucune différence à cet égard entre le groupe sous HEPTOVIR[®] et celui sous le traitement d'association.

NUCB3018 était une étude à double insu et contrôlée par placebo qui servait de suivi à l'étude NUCB3009. Les patients ont été répartis au hasard de façon à recevoir HEPTOVIR[®] à 100 mg par jour, HEPTOVIR[®] à 25 mg par jour ou un placebo. Le principal paramètre d'évaluation était la suppression soutenue de l'ADN du VHB. Cinquante-deux pour cent des patients ayant reçu HEPTOVIR[®] à 100 mg quotidiennement pendant deux ans ont obtenu une suppression soutenue de l'ADN du VHB jusqu'à la semaine 104, comparativement à 5 % des patients ayant reçu HEPTOVIR[®] pendant un an, suivi d'un placebo ($p < 0,001$). Une normalisation soutenue du taux d'ALT a été manifeste chez 50 % des patients après 104 semaines de traitement par HEPTOVIR[®] à 100 mg, comparativement à 8 % des patients qui ont reçu le placebo de façon aléatoire après les 52 premières semaines de traitement par HEPTOVIR[®] ($p < 0,001$).

Les patients ont poursuivi leur traitement pendant une année de plus (année 3) et étaient ensuite admissibles à une étude ouverte d'une durée de deux ans (années 4 et 5) pendant laquelle ils ont reçu HEPTOVIR[®] à raison de 100 mg par jour. Une cohorte de 280 patients ont participé au volet ouvert la quatrième année, de sorte qu'ils ont reçu un traitement quotidien par HEPTOVIR[®] (100 mg par jour) pendant une période variant de 2 à 5 ans sur la durée totale de l'étude de 5 ans. Une cohorte distincte, composée de 58 patients, a été assignée, après répartition aléatoire, au

traitement par HEPTOVIR[®] à 100 mg par jour dès le début de l'étude et a poursuivi ce traitement jusqu'à la fin de la période de 5 ans. Les patients pouvaient ensuite participer à une période de suivi de six mois. Chez les 58 patients qui avaient reçu le traitement continu par HEPTOVIR[®] (100 mg par jour) pendant 5 ans, le taux de séroconversion de l'AgHBe (perte d'AgHBe et détection de l'AbHBe) et le taux de normalisation de l'ALT étaient de 48 % et de 47 %, respectivement. Les taux initiaux élevés d'ALT étaient un prédicteur favorable de la séroconversion de l'AgHBe chez cette population de patients. En effet, on a enregistré une séroconversion chez 77 % de tous les patients présentant un taux initial d'ALT > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), chez 61 % de ceux présentant un taux > 1 fois la LSN et chez 18 % de ceux présentant un taux 1 fois la LSN, respectivement.

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

NUCB3014 était une étude à répartition aléatoire, effectuée à double insu visant à comparer HEPTOVIR[®] à 100 mg une fois par jour pendant 52 semaines à un placebo pendant 26 semaines (les sujets qui ne répondaient pas au placebo ont été retirés de l'étude à la semaine 26), auprès de patients ne présentant pas d'AgHBe (variante pré-nucléocapsidique). Les principaux paramètres d'évaluation étaient la disparition de l'ADN du VHB et le retour à la normale des taux d'ALT. La suppression soutenue de l'ADN du VHB à la semaine 52 a été observée à une fréquence significativement plus élevée au sein du groupe HEPTOVIR[®] (71 %) par rapport au groupe placebo (15 %) ($p < 0,001$), ce qui montre que HEPTOVIR[®] est efficace pour supprimer la réplication du VHB chez les patients porteurs de la variante pré-nucléocapsidique du virus. La normalisation soutenue des taux sériques d'ALT s'est produite chez un nombre significativement plus grand de patients traités par HEPTOVIR[®] (67 %) que de patients qui ont reçu le placebo (5 %) ($p < 0,001$).

Dans les études NUCB3009 et NUCA3010, la fibrose semblait avoir progressé davantage dans le groupe placebo, même si pour la plupart des sujets de tous les groupes de traitement, l'évaluation qualitative ne révélait aucune évolution de la fibrose. On ne connaît pas la signification clinique à long terme de ces résultats.

À l'heure actuelle, on ignore la signification clinique à long terme d'une réduction de deux points de l'indice de l'activité nécro-inflammatoire. Cependant, il existe peut-être un lien entre les chances d'obtenir une réduction de deux points sur l'échelle Knodell de l'activité nécro-inflammatoire et les valeurs initiales.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

L'administration de la lamivudine avec de la nourriture prolonge le t_{max} et réduit la C_{max} (dans une proportion pouvant atteindre 47 %), mais ne modifie nullement l'importance de l'absorption (selon l'ASC). Par conséquent, HEPTOVIR[®] (lamivudine) peut être administré avec ou sans nourriture.

Une étude a été réalisée en vue de comparer la biodisponibilité de la solution buvable de lamivudine (20 mL de solution à 5 mg/mL) à celle des comprimés de lamivudine à 100 mg. D'après l'ASC_t obtenue (3 214 ng·h/mL pour la solution buvable et 3 295 ng·h/mL pour les comprimés), la biodisponibilité de la solution buvable de lamivudine est comparable à celle des comprimés, bien que la C_{max} enregistrée avec la solution ait été légèrement plus élevée (1 223 ng/mL comparativement à 998 ng/mL).

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

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

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

Élimination : La clairance générale moyenne de la lamivudine est d'environ 0,3 L/h/kg et sa demi-vie d'élimination de 5 à 7 heures. La plus grande partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, par l'intermédiaire des mécanismes de filtration glomérulaire et de sécrétion active (système de transport des cations organiques). La lamivudine perorale est éliminée en majeure partie (71 % \pm 16 %) inchangée dans l'urine dans les 4 heures suivant l'administration.

Populations particulières :

Des études réalisées chez des patients présentant une atteinte rénale révèlent un effet sur l'élimination de la lamivudine. Aussi est-il nécessaire de réduire la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les données obtenues chez un petit nombre de patients qui présentaient un dysfonctionnement hépatique important, notamment chez ceux atteints d'hépatopathie en phase terminale et qui étaient en attente d'une greffe, portent à croire que les troubles hépatiques ne modifient pas de façon significative les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine, à moins qu'ils ne soient accompagnés d'une atteinte de la fonction rénale. Selon les données pharmacocinétiques de l'ASC, il semble qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients qui présentent une atteinte hépatique modérée ou sévère.

Chez les personnes âgées, le tableau pharmacocinétique de la lamivudine permet de croire que le vieillissement normal, avec le ralentissement de la fonction rénale qui s'ensuit, n'a pas d'effets cliniques significatifs sur l'ASC de la lamivudine, à moins que la clairance de la créatinine ne soit inférieure à 50 mL/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Activité antivirale

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

Cytotoxicité et sélectivité

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

Résistance

Les mutations résultant de modifications d'acides aminés dans la région YMDD du site catalytique de la polymérase virale confèrent au VHB une sensibilité réduite à la lamivudine. Les deux principales mutations identifiées sont la méthionine 552 en valine et la leucine 528 en méthionine, ou la méthionine 552 en isoleucine. Les variantes YMDD semblent posséder un pouvoir de réplication plus faible que le virus sauvage. Aucune donnée ne permet de croire que le virus variant présente un pouvoir pathogène plus grand que le virus sauvage.

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

En général, les patients chez qui on a décelé des variantes YMDD du VHB ont continué d'afficher des taux d'ADN du VHB et d'ALT inférieurs à ceux notés avant le traitement, même si les variantes YMDD étaient présentes depuis 52 semaines ou plus. Les taux de séroconversion observés chez les patients infectés par des variantes YMDD du virus ont été semblables à ceux notés avec le placebo. Après la constitution d'une variante YMDD, l'arrêt du traitement par la lamivudine s'est traduit par la réémergence rapide du virus sauvage, qui est sensible à la lamivudine. À l'heure actuelle, l'avantage du traitement continu par HEPTOVIR® (lamivudine) en présence des variantes YMDD du VHB n'est pas encore déterminé, mais le traitement peut maintenir la suppression du virus sauvage.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité à long terme

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

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

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

Cancérogénicité et mutagénicité

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

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

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

La lamivudine ne s'est pas révélée active lors d'un dépistage de la mutagénicité microbienne ni lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a fait preuve d'une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules du lymphome chez la souris. Cependant, la lamivudine n'a pas exercé d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales atteignant 4 000 mg/kg par jour (30 à 40 fois plus élevées que les taux plasmatiques prévus en clinique).

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 deux fois par jour), la performance globale de reproduction des animaux des générations F₀ et F₁ ainsi que le développement des générations F₁ et F₂, n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine.

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

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

RÉFÉRENCES

1. Bain VG, Kneteman NM, Ma MM, Gutfreund K, Shapiro JA, Fischer K *et al.* Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62 (10): 1456-1462.
2. Bartholomew MM, Jansen RW, Jeffers LJ, Reddy KR, Johnson LC, Bunzendahl H *et al.* Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1997; 349: 20-22.
3. Ben-Ari Z, Shmueli D, Mor E, Shaharabani E, Bar-Nathan N, Shapira Z *et al.* Beneficial effect of lamivudine pre- and post-liver transplantation for hepatitis B infection. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl. 1): 294 (C13/06).
4. Ben-Ari Z, Shmueli D, Mor E, Shaharabani E, Bar-Nathan N, Shapira Z *et al.* Beneficial effect of lamivudine in recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63 (3): 393-396.
5. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, Coutellier A, Dohin E, Hamm N *et al.* Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996; 125 (9): 705-712.
6. Carr, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 (suppl. 1):S141-S148.
7. De Man RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC, Fevery J, Nevens F *et al.* A dose ranging study to determine the antiviral activity and safety of lamivudine (2'-deoxy-3'-thiacytidine) in patients with chronic hepatitis B infection. *Gut* 1993; 34: S5 (W19).
8. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *New Eng J Med* 1995; 333 (25): 1657-1661.
9. Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, Casey DE Jr., Gitlin N, Lissos T *et al.* Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1996; 24 (4 Pt 2): 188A (245).
10. 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.
11. Fujioka S-I, Shimomura H, Fujio K, Ikeda F, Miyake M, Ishii Y *et al.* Two cases of chronic hepatitis B with emergence of lamivudine-resistant virus during long-term therapy. *Hepatology Research* 1999;13:97-104.

12. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K *et al.* Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-1215.
13. 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.
14. Honkoop P, de Man RA, Zondervan PE, Schalm SW. Histological improvement in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with lamivudine is associated with a decrease in HBV-DNA by PCR. *Hepatology* 1995; 22 (4 Pt 2): 328A (887).
15. Honkoop P, de Man RA, Zondervan PE, Schalm SW. Histological improvement in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with lamivudine. *Liver* 1997;17:103-06.
16. Honkoop P, Mutimer D, Naoumov N, de Man RA, Ahmed M, Marinos G *et al.* Alpha-interferon and lamivudine combination therapy for alpha-interferon resistant chronic HBV-infection. *J Hepatology* 1997; 26 (1): 81 (P/C01/19).
17. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* 1999 Jan;36(1) :41-66.
18. Lai CL, Ching CK, Tung AK, Li E, Young J, Hill A *et al.* Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: A placebo-controlled trial. *Hepatology* 1997; 25 (1): 241-244.
19. Lai CL, Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI *et al.* 12 months of lamivudine (100 mg od) therapy improves liver histology: Results of a placebo controlled multicentre study in Asia. *J Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 7 (P/C01/10).
20. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI *et al.* A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998 Jul 9;339(2):61-8.
21. Lewis LL, Venxon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A *et al.* Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1996; 174: 16-25.
22. Ling R, Mutimer D, Ahmed M, Boxall EH, Elias E, Dusheiko GH *et al.* Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 1996; 24 (3): 711-713.
23. Majluf-Cruz A, Luna-Castanos G, Trevino-Perez S, Santoscoy M, Nieto-Cisneros L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *American J of Hematology* 2000; 65: 189-191.

24. Markowitz J, Pakrasi A, Hollis P, Martin P, Goldstein L, Busuttill R. Efficacy of lamivudine for prophylaxis and treatment of hepatitis B in liver transplant patients. *Hepatology* 1996; 24 (4 Pt. 2): 182A (222).
25. McKinney RE, Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ, Brouwer P *et al.* A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. *J Pediatr* 1998; 133: 500-8.
26. Mutimer D, Tang H, Dragon B, Gutekunst K, Barmat S, Ahmed M *et al.* Antiviral treatment of hepatitis B virus (HBV) infected patients: evaluation of response using a sensitive quantitative polymerase chain reaction (QPCR) assay. *Gastroenterol* 1997; 112 (4): A1341.
27. Nevens F, Tyrrell DL, de Man RA, Main J, Beranek P, Sidar S *et al.* A six month dose-ranging study of the safety and efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995; 23: 91 (P/C1/19).
28. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martin P, Wright T *et al.* Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group. *Hepatology* 1999 May;29(5):1581-6.
29. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R *et al.* A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001 Feb;33(2):424-32.
30. 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.
31. 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.
32. Ter Borg F, Smorenburg S, de Man RA, Chamuleau R, Jones EA. Successful treatment with lamivudine for fulminant hepatic failure caused by chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Gastroenterol* 1997; 112 (4): A1399.
33. Tyrrell DLJ, Mitchell MC, de Man RA, Schalm SW, Main J, Thomas HC *et al.* Phase II trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18 (4 Pt 2): 112A (224).
34. 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.

35. Van Thiel DH, Friedlander L, Kania RJ, Molloy PJ, Hassanein T, Wahlstrom E, *et al.* Lamivudine treatment of advanced decompensated liver disease due to hepatitis B. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44:808-12.
36. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M *et al.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000 Jan;31(1):207-10.
37. Zeuzem S, de Man RA, Honkoop P, Roth WK, Schalm SW, Schmidt JM. Dynamics of hepatitis B virus infection *in vivo*. *J Hepatol* 1997;27:431-436.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr^{HEPTOVIR}[®]
lamivudine**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de HEPTOVIR[®] (lamivudine) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'HEPTOVIR[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Pour de plus amples renseignements ou pour des conseils, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'HEPTOVIR[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce feuillet. Ne le jetez donc pas avant d'avoir fini de prendre HEPTOVIR[®].

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Votre médicament s'appelle HEPTOVIR[®]. Il ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

HEPTOVIR[®] est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'hépatite B chronique et qui présentent des signes de réplication du virus de l'hépatite B (VHB).

Les effets de ce médicament :

L'hépatite B est une maladie du foie provoquée par un virus. Le traitement par HEPTOVIR[®] peut permettre de réduire la quantité de virus de l'hépatite B dans le corps. Il pourrait aussi réduire d'éventuels dommages au foie et améliorer le fonctionnement du foie.

HEPTOVIR[®] est un type de médicament mieux connu comme un antiviral. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

HEPTOVIR[®] nuit à la réplication du virus dans les cellules infectées et permet donc de réduire la quantité de virus de l'hépatite B dans le corps et de maîtriser la maladie. Si vous prenez HEPTOVIR[®] selon les indications de votre médecin, vous pouvez contribuer, à long terme, à atténuer les problèmes de santé associés à votre foie.

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

Vous ne devez pas utiliser HEPTOVIR[®] :

- si vous avez une hypersensibilité connue à la lamivudine ou à tout autre ingrédient de la préparation (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »).

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif d'HEPTOVIR[®] est la lamivudine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Un comprimé HEPTOVIR[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, hydroxypropyl-méthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, polysorbate, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

La solution buvable HEPTOVIR[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : arômes artificiels de fraise et de banane, citrate de sodium, acide citrique (anhydre), méthylparaben, propylparaben, propylène glycol et saccharose.

La présentation :

HEPTOVIR[®] est offert en comprimés de 100 mg et en solution buvable à 5 mg/mL.

Les comprimés de 100 mg sont de couleur caramel, pelliculés et en forme de capsule portant sur une face l'inscription « GX CG5 ».

La solution buvable HEPTOVIR[®] est un liquide clair incolore à jaune pâle, au goût de banane et de fraise.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hépatite (inflammation du foie) s'est fortement aggravée chez des patients qui avaient arrêté leur traitement contre l'hépatite B (y compris HEPTOVIR®). Si cela se produit, votre médecin surveillera votre état et pourrait décider de reprendre le traitement.
- Chez les patients infectés par le VIH qui n'ont pas reçu de diagnostic ou qui ne sont pas traités, une résistance du VIH peut survenir lorsqu'ils sont traités par HEPTOVIR®. HEPTOVIR® contient une dose plus faible du même ingrédient actif (lamivudine) que l'on trouve dans des médicaments (comme le 3TC®) employés pour traiter le VIH.
- On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang) et d'hépatomégalie sévère avec stéatose (accumulation de graisses dans le foie qui devient plus gros) chez des patients utilisant des médicaments comme HEPTOVIR®, seul ou avec d'autres médicaments. (Voir « Effets secondaires graves : Fréquence et procédures à suivre »)

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser HEPTOVIR® si :

- vous avez déjà cessé de prendre ce médicament, ou d'autres médicaments contre cette maladie, à cause d'une allergie ou d'un effet secondaire;
- vous avez déjà eu, ou avez actuellement, une maladie du rein ou d'autres problèmes de foie;
- vous avez d'autres problèmes de santé;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir bientôt, ou encore vous allaitez. Votre médecin vous indiquera si vous devez poursuivre votre traitement à l'aide d'HEPTOVIR® pendant la grossesse. HEPTOVIR® n'est pas recommandé durant les 3 premiers mois de la grossesse. N'interrompez pas votre traitement sans son avis. Il vous indiquera de plus si vous pouvez allaiter votre enfant pendant le traitement par HEPTOVIR®. Les ingrédients contenus dans HEPTOVIR® peuvent passer dans le lait maternel;
- vous souffrez de diabète. La solution buvable contient du saccharose (4 g/20 mL).

Ce médicament aide à maîtriser l'hépatite B, mais on ne sait pas s'il permet de la guérir. Vous pouvez transmettre le virus de l'hépatite B à d'autres personnes par contact sexuel ou par voie sanguine. Vous devez donc prendre les précautions appropriées pour éviter que cela ne se produise. Il existe un vaccin efficace qui permet de protéger les personnes à risque contre l'infection par le virus de l'hépatite B.

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 et ceux que vous avez achetés vous-même sans ordonnance.

HEPTOVIR® ne doit pas être pris en même temps que la zalcitabine.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. La fréquence et le type des effets secondaires signalés jusqu'à maintenant avec HEPTOVIR® ont été semblables à ceux observés avec un composé inactif (placebo). Les plus fréquents ont été : fatigue, infections des voies respiratoires, maux de tête, maux ou malaise d'estomac, nausées, vomissements et diarrhée, toux, infections aux oreilles, au nez et à la gorge, douleur musculo-squelettique, signes et symptômes nasaux, étourdissements, troubles du sommeil, troubles de régulation de la température, élévation des enzymes hépatiques, taux élevé des enzymes produits dans les muscles (créatine phosphokinase), troubles musculaires (y compris douleur musculaire et crampes). Ils ont généralement été légers.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Pour être efficace, HEPTOVIR® doit être pris tous les jours. Comme la réponse au traitement varie d'une personne à l'autre, il est impossible de savoir pendant combien de temps vous devrez prendre ce médicament. Votre médecin évaluera votre réponse au traitement par des prises de sang régulières. Les résultats des analyses de sang lui permettront de savoir quand il sera temps de cesser votre traitement.

Si vous avez une maladie du rein, il se peut que le médecin doive réduire la dose, puisque HEPTOVIR® est principalement éliminé par les reins. HEPTOVIR® est offert en solution buvable, ce qui permet à votre médecin de le prescrire à dose réduite au besoin.

L'ingrédient actif d'HEPTOVIR® est la lamivudine. Si vous prenez déjà ce médicament pour le traitement de l'infection par le VIH (3TC®), votre médecin continuera de vous prescrire la dose la plus élevée, généralement 150 mg deux fois par jour étant donné que la dose plus faible de 100 mg de lamivudine ne suffit pas à traiter l'infection par le VIH.

Dose habituelle :

Prenez votre médicament comme vous l'a indiqué votre médecin. L'étiquette vous donnera généralement des renseignements sur la quantité de médicament à prendre et la fréquence des prises. Si tel n'est pas le cas, ou si vous n'êtes pas certain, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

La posologie recommandée pour les adultes et les adolescents de 16 ans et plus est de un comprimé ou de quatre cuillères à thé (20 mL) de solution buvable (100 mg de lamivudine) d'HEPTOVIR[®], une fois par jour. Le comprimé doit être avalé tout rond avec de l'eau. HEPTOVIR[®] peut être pris avec ou sans nourriture. Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devez prendre ce médicament.

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

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Oubli d'une dose :

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

N'arrêtez pas de prendre HEPTOVIR[®] avant que votre médecin ne vous recommande de le faire, car il y a dans ce cas un léger risque d'aggravation de l'hépatite. Lorsque vous arrêterez de prendre HEPTOVIR[®], votre médecin évaluera votre état pendant les quatre mois qui suivront, en vue de déceler tout problème de santé éventuel. Des échantillons de sang seront en outre prélevés pour déceler la présence d'anomalies des enzymes hépatiques, signe d'atteinte du foie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Effet / symptôme	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	
Peu courants	Une diminution du nombre des cellules intervenant dans la coagulation sanguine (thrombocytopénie), symptômes pouvant inclure petites taches rouges sous la peau, saignement durant plus longtemps qu'à l'habitude ou contusions (bleus) se produisant plus facilement.		✓	
	Problèmes sanguins et symptômes tels anémie (diminution du nombre de globules rouges) donnant lieu à la fatigue, à l'essoufflement.		✓	
	Faible numération des globules blancs vous rendant plus susceptible aux infections.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet / symptôme	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	Symptômes et réactions allergiques par ex. : gonflement des paupières, du visage, des lèvres, de la gorge, sifflement respiratoire soudain, douleur et oppression à la poitrine, éruption cutanée ou urticaire sur une partie du corps.		✓	
	Rhabdomyolyse (fonte musculaire) et neuropathie périphérique (atteinte des nerfs).		✓	
	Acidose lactique (taux élevé d'acide lactique dans le sang) et symptômes comme : perte de poids, fatigue, malaise, nausées, vomissements, douleur abdominale, essoufflement.			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet / symptôme	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	
	Hépatomégalie sévère avec stéatose (enflure du foie) avec symptômes de problèmes de foie comme nausées, vomissements, douleur abdominale, faiblesse et diarrhée.			✓
	Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes comme crampes abdominales intenses, nausées et vomissements.			✓

Si vous ne vous sentez pas bien d'une façon ou d'une autre, ou si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas, contactez immédiatement votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si HEPTOVIR® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Comme avec tout autre médicament, gardez HEPTOVIR® hors de la portée des enfants.

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

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.santecanada.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 : 0701E
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 MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.com> ou en communiquant avec le promoteur,
ViiV Soins de santé Shire Canada
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

ViiV Healthcare Shire Canada a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 17 juin 2011

© 2011 ViiV Healthcare Shire Canada. Tous droits réservés.

® HEPTOVIR et 3TC sont des marques déposées, utilisées sous licence par ViiV Healthcare Shire Canada.