

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>**3TC**

lamivudine

comprimés de lamivudine à prise orale, 150 mg

comprimés de lamivudine à prise orale, 300 mg

solution buvable de lamivudine, 10 mg/mL

Agent antirétroviral

ViiV Healthcare ULC  
75, rue Queen, bureau 1400  
Montréal (Québec)  
H3C 2N6

Date de l'autorisation initiale :  
1995-12-08

Date de révision :  
2023-05-03

Numéro de contrôle de la présentation : 270742

© 2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	[Suppression] 2023-05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2022-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	[Suppression] 2023-05

## TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.5 Dose omise .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	11
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	19

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	20
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	21
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>22</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	22
9.4	Interactions médicament-médicament .....	22
9.5	Interactions médicament-aliment .....	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	24
9.7	Interactions médicaments-examens de laboratoire .....	24
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	24
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>29</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>30</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	30
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>37</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>43</b>

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

### 1 INDICATIONS

3TC (lamivudine) en association avec d'autres agents antirétroviraux est indiqué pour le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** 3TC est indiqué chez les enfants de 3 mois ou plus, en association avec d'autres agents antirétroviraux.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les études cliniques évaluant 3TC ne regroupaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au médicament diffère de celle des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence au moment de déterminer la dose pour un patient âgé, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, de maladies et de traitements concomitants dans ce groupe d'âge.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

3TC est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté antérieurement une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des ingrédients de ce produit (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**  
Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B a été signalée chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et qui ont cessé le traitement par 3TC. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par des suivis cliniques et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui ont cessé leur traitement par 3TC. L'instauration d'un traitement anti-hépatite B pourrait être justifiée, s'il y a lieu.
- **Pancréatite chez des enfants**  
3TC 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 doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- **Différences importantes entre les produits contenant de la lamivudine**  
Les comprimés et la solution buvable de lamivudine utilisés pour traiter l'infection par le VIH-1 contiennent une dose plus élevée de l'ingrédient actif (lamivudine) que les comprimés et la solution buvable de lamivudine utilisés pour traiter l'infection chronique par le VHB. Les patients atteints d'une infection par le VIH-1 ne doivent recevoir que des formes posologiques appropriées pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

3TC peut être pris avec ou sans aliments.

#### Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La posologie orale recommandée de 3TC chez les adultes et les adolescents pesant au moins 25 kg 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

#### Enfants (âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg)

La posologie recommandée de 3TC en solution buvable chez les enfants est de 5 mg/kg (0,5 mL/kg) 2 fois par jour ou de 10 mg/kg (1 mL/kg) 1 fois par jour (voir [7.1.3 Enfants, Taux inférieurs de suppression virologique associés aux solutions buvables chez les enfants](#)).

#### Comprimés sécables

3TC est aussi offert en comprimés sécables à l'intention des enfants infectés par le VIH-1 pesant au moins 14 kg, pour qui une forme pharmaceutique solide est appropriée. Avant de prescrire des comprimés 3TC, on doit évaluer la capacité des enfants à avaler des comprimés. Si un enfant ne peut avaler des comprimés 3TC de façon sûre, on doit lui prescrire la solution buvable. Le [Tableau 1](#) présente la posologie recommandée de 3TC en comprimés pour le traitement des enfants atteints d'une infection par le VIH-1. Les patients chez qui les présentations de lamivudine en solution buvable et en comprimés sont substituées l'une à l'autre doivent suivre les recommandations posologiques qui s'appliquent à la présentation utilisée.

**Tableau 1 Posologie recommandée de 3TC en comprimés sécables (150 mg) chez les enfants**

Poids (kg)	Schéma posologique unquotidien	Schéma posologique biquotidien		Dose quotidienne totale
		Dose du matin	Dose du soir	
de 14 à < 20	1 comprimé (150 mg)	½ comprimé (75 mg)	½ comprimé (75 mg)	150 mg
de ≥ 20 à < 25	1 ½ comprimé (225 mg)	½ comprimé (75 mg)	1 comprimé (150 mg)	225 mg
≥ 25	2 comprimés (300 mg)	1 comprimé (150 mg)	1 comprimé (150 mg)	300 mg

#### Enfants de moins de 3 mois

Les données disponibles étant trop fragmentaires, aucune recommandation posologique précise ne peut être proposée (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)).

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 3 mois. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les patients de moins de 3 mois.

### Atteinte hépatique

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.

### Atteinte rénale

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 dose de 3TC doit être ajustée, comme il est indiqué au [Tableau 2](#) et au [Tableau 3](#), en fonction de la clairance de la créatinine.

**Tableau 2 Ajustement posologique de 3TC en fonction de la clairance de la créatinine chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg**

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie 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.

Il n'y a pas de données portant sur l'utilisation de la lamivudine chez des enfants présentant une atteinte rénale. Une réduction de la dose et/ou une augmentation de l'intervalle posologique doivent être envisagées chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. Chez les enfants présentant une atteinte rénale, le même pourcentage de réduction de la dose que chez les adultes est recommandé.

**Tableau 3 Ajustement posologique de 3TC en fonction de la clairance de la créatinine chez des enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant moins de 25 kg**

Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de 3TC recommandée
30 - 50	5 mg/kg 1 f.p.j.
15 - 29	5 mg/kg première dose puis 3,25 mg/kg 1 f.p.j.
5 - 14	5 mg/kg première dose puis 1,63 mg/kg 1 f.p.j.
< 5	1,63 mg/kg première dose puis 0,88 mg/kg 1 f.p.j.

#### **4.5 Dose omise**

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

### **5 SURDOSAGE**

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

L'administration de charbon activé peut être utilisée pour éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

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

Aucun signe ou symptôme particulier, autre que ceux qui figurent parmi les effets indésirables, n'a été associé à une surdose aiguë de lamivudine.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 150 mg	hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.
	Comprimés à 300 mg	oxyde ferrosoferrique, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, 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, propylène glycol, citrate de sodium (dihydraté), hydroxyde de sodium, saccharose et eau. Une dose de 150 mg (15 mL) contient 3 g de saccharose.

### Formes posologiques

#### Comprimés

Les comprimés 3TC à 150 mg sont blancs, enrobés, en forme de diamant modifié et sécables. Ils portent sur les deux faces l'inscription « GX CJ7 ». Les comprimés 3TC à 300 mg sont gris, enrobés et en forme de diamant modifié. Ils portent sur une face l'inscription « GX EJ7 ».

#### Solution buvable

La solution buvable 3TC est un liquide clair incolore à jaune pâle, au goût de banane et de fraise.

### Emballage

#### Comprimés

Comprimés à 150 mg : présentés en flacons de 60 comprimés.

Comprimés à 300 mg : présentés en flacons de 30 comprimés.

#### Solution buvable

Présentée en flacons de plastique de 240 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section 3 Encadré sur les « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### Généralités

3TC ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de la lamivudine, y compris HEPTOVIR en comprimés et en solution buvable, COMBIVIR en comprimés, KIVEXA en comprimés, TRIUMEQ en comprimés ou DOVATO en comprimés.

De même, il ne doit pas être administré en concomitance avec des produits contenant de l'emtricitabine, y compris ATRIPLA en comprimés, EMTRIVA en capsules, TRUVADA en comprimés, COMPLERA en comprimés, STRIBILD en comprimés, GENVOYA en comprimés, DESCOVY en comprimés, BIKTARVY en comprimés, SYMTUZA en comprimés ou ODEFSEY en comprimés.

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

Même pendant le traitement par 3TC ou tout autre agent antirétroviral, les patients pourraient contracter des infections opportunistes et subir d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, ils doivent continuer à faire l'objet d'une surveillance étroite par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement des maladies associées au VIH.

Les patients diabétiques doivent être informés qu'une dose pour adultes de la solution buvable 3TC renferme 3 g de saccharose.

### Endocrinien/métabolisme

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

### 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

#### **Pancréatite**

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

### **Acidose lactique et hépatomégalie 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. Le sexe féminin et l'obésité peuvent constituer des facteurs de risque.

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

On doit user de prudence pendant l'administration de 3TC ou d'autres analogues nucléosidiques, notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Le traitement par 3TC doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique accompagnée ou non d'hépatite (qui peuvent comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

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

D'après les données recueillies lors des études cliniques et depuis la mise en marché de 3TC, 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; cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée. Quand on arrête le traitement par 3TC chez un patient infecté à la fois par le VIH et le VHB, on doit envisager d'assurer une surveillance périodique de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB.

### **Émergence d'une résistance du VHB à la lamivudine**

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

### **Immunitaire**

#### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris 3TC. 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. complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose [TB]), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

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

## 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 étant donné la diminution de la clairance rénale du médicament. On doit alors songer à réduire de façon appropriée la dose de lamivudine (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

3TC n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit pas utiliser 3TC chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé le fœtus (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

Des cas d'élévations légères et transitoires des taux de lactate sérique ont aussi 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.

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

Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont 3TC, sur la mère et le fœtus qui sont exposés en cours de grossesse, on a créé un registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes à l'aide des coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

Plus de 11 000 cas d'exposition à la lamivudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 4200 cas d'exposition durant le premier trimestre (qui ont donné lieu à 135 anomalies congénitales) et plus de 6900 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 198 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,6; 3,7 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,8 % (2,4; 3,2 %). Chez les femmes enceintes de la population de référence, le taux habituel d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de lamivudine comparativement au taux habituel.

#### 7.1.2 Femmes qui allaitent

**Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH.** La lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. **On doit aviser les mères traitées par 3TC de ne pas allaiter**, compte tenu du risque de transmission du VIH à leur nourrisson ainsi que du risque de réaction

indésirable grave chez ce dernier.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de 3TC ont été établies chez les enfants de 3 mois et plus. L'utilisation de 3TC est étayée par des études de pharmacocinétique et des données d'études adéquates et bien contrôlées sur 3TC menées chez des adultes et des enfants (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#), [14.1 Essais cliniques par indication, Tableau 14](#) et [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études, Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant](#)).

#### Taux inférieurs de suppression virologique associés aux solutions buvables chez les enfants

Dans la mesure du possible, un traitement antiviral en comprimés seulement devrait être utilisé. Dans les cas où un traitement en comprimés n'est pas envisageable, la solution buvable 3TC peut être administrée en association avec des médicaments contenant du sorbitol que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques possibles, y compris un taux inférieur de suppression virologique. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque la solution buvable 3TC est utilisée en association avec des médicaments contenant du sorbitol, administrés chroniquement (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Les enfants qui ont reçu la solution buvable 3TC en association avec des solutions buvables d'autres antirétroviraux à un moment ou à un autre jusqu'à concurrence de 96 semaines dans le cadre de l'étude ARROW ont présenté des taux inférieurs de suppression virologique, une plus faible exposition plasmatique à la lamivudine et ont développé une résistance virale plus fréquemment que les enfants ayant reçu 3TC en comprimés (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#), [15 MICROBIOLOGIE, Résistance](#) et [15 MICROBIOLOGIE, Enfants](#)). La proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies/mL au cours des 96 semaines était supérieure chez les patients ayant reçu la présentation en comprimés (71 % [213/301] et 74 % [221/300]) que chez ceux ayant reçu toute présentation en solution buvable (57 % [17/30] et 50 % [13/26]) pour les posologies unquotidienne et biquotidienne, respectivement.

### 7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques évaluant 3TC ne regroupaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au médicament diffère de celle des patients plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans l'administration et le suivi du traitement par 3TC aux patients âgés, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, de maladies et de traitements concomitants dans ce groupe d'âge.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont traités plus en détail dans les sections [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- Acidose lactique et hépatomégalie sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#))
- Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement (voir [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#))

- Lipides sériques et glycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#))
- Pancréatite ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » – Pancréatite chez des enfants](#))

## 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

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

### Adultes

On présente au [Tableau 5](#) et au [Tableau 6](#) certains effets indésirables observés chez des patients n'ayant jamais été traités qui ont reçu soit 3TC à raison de 300 mg une fois par jour soit 3TC à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec RETROVIR 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 administré à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de RETROVIR (AZT) administré à raison de 600 mg/jour, comparativement à ceux notés avec RETROVIR (AZT) administré seul, sont donnés au

[Tableau 7.](#)

**Tableau 5 Effets indésirables les plus courants (> 10 %)ª survenus chez des sujets de l'étude EPV20001 sur l'innocuité d'une durée de 48 semaines**

<b>Effet indésirable</b>	<b>3TC 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR + éfavirenz (n = 272)</b>	<b>3TC 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR + 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 %

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

**Tableau 6 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 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR + éfavirenz (n = 272)</b>	<b>3TC 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR + 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 %
Hypertriglycéridémie	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 %
Infections respiratoires d'origine virale	< 1 %	< 1 %
Confusion	< 1 %	< 1 %

<b>Effet indésirable</b>	<b>3TC 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR + éfavirenz (n = 272)</b>	<b>3TC 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR + éfavirenz (n = 273)</b>
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 7 Effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 5 %) dans quatre essais cliniques contrôlés (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001 et NUCB3002)**

<b>Effet indésirable</b>	<b>3TC à 150 mg 2 f.p.j plus RETROVIR (AZT) (n = 251)</b>	<b>RETROVIR (AZT) (n = 230)</b>
<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 %

<b>Effet indésirable</b>	<b>3TC à 150 mg 2 f.p.j plus RETROVIR (AZT) (n = 251)</b>	<b>RETROVIR (AZT) (n = 230)</b>
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 %

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Le [Tableau 8](#) 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 à raison de 4 mg/kg 2 f.p.j. et de RETROVIR (AZT) 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 8 Effets indésirables cliniques et manifestations physiques sélectionnés (fréquence  $\geq 5\%$ ) observés chez des enfants dans l'étude ACTG300**

Effet indésirable	3TC et RETROVIR (AZT) (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

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 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; 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 + RETROVIR (AZT). On a noté une pancréatite chez un participant qui a reçu, en mode ouvert, 3TC en association avec RETROVIR (AZT) et du ritonavir après l'arrêt de la monothérapie par la didanosine.

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

### **Administration unique quotidienne (ARROW : COL105677)**

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

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

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

<b>Gastro-intestinal :</b>	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 %)
<b>Appareil locomoteur :</b>	atrophie/faiblesse/fatigue musculaire (1 %), myalgie (2 %)
<b>Neurologique :</b>	troubles de l'humeur (1 %), troubles du sommeil (4 %), troubles du goût (1 %)
<b>Autres :</b>	troubles respiratoires (2 %), signes et symptômes généraux (1 %), douleurs (2 %), troubles de la fonction sexuelle (1 %), troubles de régulation de la température corporelle (1 %)
<b>Peau :</b>	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 NUCB3007.

Six pour cent (6 %) des patients traités à l'aide de 3TC, à raison de 150 mg 2 f.p.j., et de RETROVIR (AZT), 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 (AZT) en monothérapie et 13 % des patients recevant RETROVIR

(AZT) et de la zalcitabine. Les effets indésirables les plus fréquents nécessitant pareille cessation de la thérapeutique à l'aide de 3TC à raison de 150 mg 2 f.p.j. et de RETROVIR (AZT) à raison de 200 mg 3 f.p.j. ont été les nausées (2 %), les malaises et la fatigue (1 %) et l'anémie (1 %).

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

La fréquence des anomalies dans les valeurs de laboratoire (anomalies sélectionnées, de degrés 3 et 4) observées chez les adultes durant la thérapeutique est donnée au [Tableau 9](#).

**Tableau 9 Anomalies dans les valeurs de laboratoire sélectionnées décelées dans des essais sur 3TC réalisés chez des adultes**

Test (taux anormaux)	Études de 24 semaines sur les marqueurs de substitution (NUCA3001, NUCA3002, NUCB3001, NUCB3002)		Étude portant sur des paramètres cliniques* (NUCB3007)		Étude EPV20001*	
	3TC + RETROVIR	RETROVIR	3TC + traitement courant <sup>†</sup>	Placebo + traitement courant <sup>†</sup>	3TC 300 mg 1 f.p.j. <sup>◆</sup>	3TC 150 mg 2 f.p.j. <sup>◆</sup>
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

<sup>◆</sup> Le traitement était composé de 3TC + RETROVIR + éfavirenz.

LSN = limite supérieure de la normale

NAN = Nombre absolu de neutrophiles

n.e. = test non effectué

Le [Tableau 10](#) présente certaines des anomalies dans les valeurs de laboratoire qui ont été notées chez des enfants sans ou pratiquement sans antécédents thérapeutiques ( $\leq 56$  jours de traitement antirétroviral).

**Tableau 10 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 et RETROVIR (AZT)	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

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

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>Organisme dans son ensemble :</b>	anaphylaxie, faiblesse, fatigue, fièvre, malaise,
<b>Appareil digestif :</b>	stomatite
<b>Métabolisme et système endocrinien :</b>	acidose lactique, hyperglycémie, hyperlactatémie et stéatose hépatique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique</a> )
<b>Appareil gastro-intestinal :</b>	diarrhée, douleurs abdominales hautes, élévations de l'amylase sérique, nausées, pancréatite, vomissements
<b>Système hématologique :</b>	érythroblastopénie chronique acquise
<b>Foie :</b>	augmentations transitoires des enzymes hépatiques
<b>Sang et système lymphatique :</b>	anémie, lymphadénopathie, neutropénie, splénomégalie, thrombocytopénie
<b>Système immunitaire :</b>	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire</a> )

<b>Appareil locomoteur :</b>	arthralgie, troubles musculaires, y compris, très rarement, rhabdomyolyse
<b>Système nerveux :</b>	céphalées, neuropathie périphérique, paresthésie
<b>Autres :</b>	alopécie
<b>Peau :</b>	éruptions cutanées, prurit, urticaire

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

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

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

La lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 *in vitro* avec des valeurs de CI50 de 17 et 33  $\mu$ M, respectivement, toutefois son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de OCT1 et OCT2 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg) est faible.

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

*In vitro*, la lamivudine est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2 et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprim (un inhibiteur de ces transporteurs) a fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine, toutefois cette interaction n'est pas jugée cliniquement significative étant donné qu'aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

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

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 11 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. De plus, pour la lamivudine ainsi que l'emtricitabine, le mécanisme de résistance virale se développe par la mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V); par conséquent, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments pris en association pourrait être limitée.	L'emploi concomitant de la lamivudine et de l'emtricitabine ou avec des associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé.
Sorbitol	L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g ou 13,4 g) et d'une dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg s'est traduite par des réductions proportionnelles à la dose de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine ( $ASC_{\infty}$ ) et de 28 %, 52 % et 55 % de la $C_{max}$ de la lamivudine chez les adultes.	Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante de médicaments contenant du sorbitol et la lamivudine ou envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a> ).
Triméthoprim	L'administration de triméthoprim, 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/RETROVIR (AZT) chez les patients accusant une atteinte rénale doit être soigneusement évaluée.  L'effet de l'administration concomitante de 3TC et des doses plus élevées de co-trimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (souvent appelée PPC) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.

Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Zidovudine	La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir <a href="#">10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</a> ).	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.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicaments-examens de laboratoire

Les effets du médicament sur les examens de laboratoire n'ont pas été établis.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique, un énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. L'anneau de sucre de la lamivudine est une nouveauté, car il renferme un atome de soufre à la position 3' comme second hétéroatome. La lamivudine est métabolisée par des kinases intracellulaires en triphosphate (TP), son fragment actif (triphosphate de lamivudine ou TP-L). Appartenant à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), la lamivudine est un puissant inhibiteur sélectif de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. *In vitro*, le TP-L a une demi-vie intracellulaire d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le TP-L est un substrat et un inhibiteur compétitif de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la transcriptase inverse se produit par l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. Le L-TP a beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérases de la cellule hôte; il est un faible inhibiteur des ADN polymérases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  des mammifères.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques atteints d'une infection par le VIH, après 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<sub>max</sub>) de la lamivudine est de 1,5 ± 0,5 µg/mL (moyenne ± ET) et la demi-vie d'élimination de 2,6 ± 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<sub>max</sub> 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 à 300 mg administré une fois par jour pendant 7 jours à celles du comprimé 3TC à 150 mg administré deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l' $ASC_{24, \text{éq}}$  plasmatique, le comprimé 3TC 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  $C_{\text{max}, \text{éq}}$  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' $ASC_{24, \text{éq}}$  et de la  $C_{\text{max}24, \text{éq}}$ . 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 ( $t_{\text{max}}$ ) pour atteindre la concentration sérique maximale ( $C_{\text{max}}$ ) est d'environ une heure. L'administration de la lamivudine sous forme de comprimés est bioéquivalente à celle sous forme de solution buvable pour ce qui est de l' $ASC_{\infty}$  et de la  $C_{\text{max}}$  chez les adultes. Des différences ont été observées entre les adultes et les enfants au chapitre de l'absorption (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Enfants](#)).

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  $t_{\text{max}}$  et une diminution de la  $C_{\text{max}}$  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.

### **Absorption et biodisponibilité**

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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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  $C_{\text{max}}$  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 à 300 mg administré une fois par jour pendant 7 jours à celles du comprimé 3TC à 150 mg administré deux fois par jour pendant 7 jours. Selon l' $ASC_{24, \text{éq}}$  plasmatique, le comprimé 3TC 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' $ASC_{24, \text{éq}}$  et de la  $C_{\text{max}24, \text{éq}}$ .

Les comprimés 3TC 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.

### **Distribution**

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

La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines dépend de la concentration, le taux de liaison étant de 36 % à des concentrations de 0,1 µg/mL et de moins de 10 % à des concentrations  $\geq 1$  µg/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 µg/mL, le taux de lamivudine qui se lie aux érythrocytes varie de 53 % à 57 % et est indépendant de la concentration.

### **Métabolisme**

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 glucuroconjugaison n'a pas été observée comme voie métabolique de la lamivudine chez l'humain.

### **Élimination**

La plus grande partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Dans les 4 heures suivant la prise d'une dose orale unique, 71 %  $\pm$  16 % (moyenne  $\pm$  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.

La demi-vie plasmatique de la lamivudine après l'administration d'une dose par voie orale est de 18 à 19 heures; son fragment actif (triphosphate de lamivudine intracellulaire) a une demi-vie terminale prolongée dans la cellule (16 à 19 heures).

## Populations et états pathologiques particuliers

**Enfants** : La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de 3TC chez 210 enfants. Chez les enfants ayant reçu la lamivudine en solution buvable selon le schéma posologique recommandé, les concentrations plasmatiques de la lamivudine étaient environ 25 % inférieures à celles observées chez les adultes infectés par le VIH-1. Chez les enfants ayant reçu la lamivudine en comprimés selon le schéma posologique recommandé, les concentrations plasmatiques de la lamivudine ont été semblables à celles enregistrées chez les adultes. Les concentrations plasmatiques de la lamivudine étaient plus élevées chez les sujets ayant reçu les comprimés que ceux ayant reçu la solution buvable, car la détermination de la dose en fonction du poids pour les comprimés se traduit par l'administration de doses en mg/kg plus élevées étant donné la biodisponibilité supérieure des comprimés. La biodisponibilité absolue de 3TC en comprimés et en solution buvable est plus faible chez les enfants que chez les adultes.

La pharmacocinétique de la lamivudine administrée une fois par jour à des enfants âgés de 3 mois à 12 ans infectés par le VIH-1 a été évaluée dans le cadre de trois études (PENTA-15 [ $n = 17$ ], PENTA-13 [ $n = 19$ ] et ARROW PK [ $n = 35$ ]). Il s'agissait d'études de pharmacocinétique ouvertes et croisées comptant deux périodes et visant à comparer la prise biquotidienne et la prise univoquotidienne de l'abacavir et de la lamivudine. Ces trois études ont montré qu'à la même dose quotidienne totale, l'ASC<sub>0-24</sub> obtenue après la prise univoquotidienne de la lamivudine était équivalente à celle observée après la prise biquotidienne, tant pour la solution buvable que pour les comprimés. La C<sub>max</sub> moyenne était de 80 à 90 % plus élevée environ lorsque la lamivudine était prise une fois par jour plutôt que deux fois par jour.

**Tableau 12 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [IC à 95 %]) après l'administration de doses répétées de lamivudine dans 3 études menées chez des enfants**

	Étude (nombre de sujets)					
	ARROW PK (n = 35)		PENTA-13 (n = 19)		PENTA-15 (n = 17) <sup>a</sup>	
Fourchette d'âges	3-12 ans		2-12 ans		3-36 mois	
Préparation	Comprimé		Solution buvable et comprimé <sup>b</sup>		Solution buvable	
Paramètre	1 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour	2 fois par jour
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,17 (de 2,76 à 3,64)	1,80 (de 1,59 à 2,04)	2,09 (de 1,80 à 2,42)	1,11 (de 0,96 à 1,29)	1,87 (de 1,65 à 2,13)	1,05 (de 0,88 à 1,26)
ASC <sub>(0-24)</sub> (µg•h/mL)	13,0 (de 11,4 à 14,9)	12,0 (de 10,7 à 13,4)	9,80 (de 8,64 à 11,1)	8,88 (de 7,67 à 10,3)	8,66 (de 7,46 à 10,1)	9,48 (de 7,89 à 11,4)

<sup>a</sup> N = 16 pour la C<sub>max</sub> dans l'étude PENTA-15

<sup>b</sup> Cinq sujets de l'étude PENTA-13 ont reçu la lamivudine sous forme de comprimés.

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.

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

**Insuffisance rénale :** Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes souffrant d'une infection par le VIH et présentant une atteinte de la fonction rénale. Elles sont résumées au [Tableau 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 (Clcr > 60 mL/min, Clcr = 10-30 mL/min et Clcr < 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 <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	2,6 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,8	5,8 $\pm$ 1,2
ASC <sub>∞</sub> ( $\mu$ g·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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> n'est pas significativement modifié par la fonction rénale. Compte tenu de ces observations, on recommande de modifier la posologie de la lamivudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est réduite (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés 3TC doivent être conservés entre 2 et 30 °C.

La solution buvable 3TC doit être conservée entre 2 et 25 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

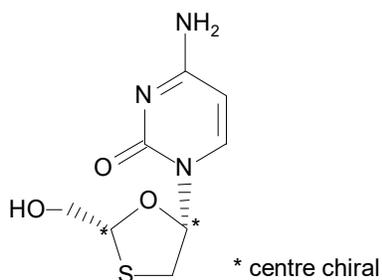
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : lamivudine

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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).

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### 3TC (lamivudine) en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH

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

Tableau 14 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur le traitement de l'infection par le VIH

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'adulte <b>NUCB3007 (CAESAR)</b>	Étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo comparant le traitement continu courant [RETROVIR (AZT) employé seul (62 % des patients) ou RETROVIR (AZT) en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine (38 % des patients)] auquel on a ajouté 3TC ou 3TC et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) expérimental, selon une répartition aléatoire de 1:2:1	Posologie : Les sujets admissibles ont été répartis au hasard pour recevoir une des trois associations d'antirétroviraux à l'étude ci-dessous pendant 52 semaines : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement courant + placebo de 3TC 2 fois par jour (f.p.j.) + placebo de loviride (LOV) 3 f.p.j.</li> <li>• Traitement courant + 3TC à 150 mg 2 f.p.j. + placebo de LOV 3 f.p.j.</li> <li>• Traitement courant + 3TC à 150 mg 2 f.p.j. + LOV à 100 mg 3 f.p.j.</li> </ul> Voie d'administration : orale Durée de l'étude : durée médiane de l'étude de 12 mois	Au total, 1 816 adultes infectés par le VIH ayant au départ entre 25 et 250 cellules CD4/mm <sup>3</sup> (médiane de 122 cellules/mm <sup>3</sup> ) ont été admis à l'étude.  84 % avaient déjà reçu des inhibiteurs nucléosidiques et 16 % n'avaient jamais été traités.	36 ans	87 %

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
<p>Essai sur des marqueurs de substitution réalisé chez des adultes n'ayant jamais été traités</p> <p><b>EPV20001</b></p>	<p>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 à raison de 300 mg 1 f.p.j. ou 3TC à raison de 150 mg 2 f.p.j. en association avec 300 mg de zidovudine 2 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j.</p>	<p>Posologie : 3TC à 300 mg 1 f.p.j. ou 3TC à 150 mg 2 f.p.j. en association avec 300 mg de zidovudine 2 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j.</p> <p>Voie d'administration : orale</p> <p>Durée de l'étude : 48 semaines</p>	<p>En tout, 554 adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ont participé à l'essai : sujets de race blanche (50 %), numération initiale de cellules CD4 de 69 à 1 089 cellules/mm<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.</p>	<p>35 ans</p>	<p>79 %</p>

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
<p>Essai portant sur des paramètres cliniques chez l'enfant</p> <p><b>ACTG300</b></p>	<p>Étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire comparant l'association 3TC + RETROVIR (AZT) à la monothérapie par la didanosine. En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques, sans ou pratiquement sans antécédents de traitement antirétroviral (<math>\leq 56</math> jours), ont été admis à cet essai. 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</p>	<p>Posologie : <i>non disponible</i></p> <p>Voie d'administration : orale</p> <p>Durée : La durée médiane du traitement à l'étude a été de 10,1 mois chez les patients sous 3TC et RETROVIR (AZT) et de 9,2 mois chez les patients sous didanosine en monothérapie.</p>	<p>En tout, 471 enfants infectés par le VIH et symptomatiques, sans ou pratiquement sans antécédents de traitement antirétroviral (<math>\leq 56</math> jours), ont été admis à cet essai.</p> <p>58 % d'entre eux étaient de sexe féminin et 86 % n'étaient pas de race blanche.</p>	<p>2,7 ans (fourchette d'âges de 6 semaines à 14 ans)</p>	<p>42 %</p>

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
	<p>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.</p>				

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (hommes en %)
Administration univoquotidienne <b>ARROW (COL105677)</b>	Essai multicentrique avec répartition aléatoire d'une durée de cinq ans au cours duquel on a évalué de multiples aspects de la prise en charge clinique de l'infection par le VIH-1 chez des enfants. Des sujets âgés de 3 mois à 17 ans infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités ont été inscrits et ont reçu un traitement de première intention renfermant 3TC et de l'abacavir, administré 2 f.p.j., selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé.	Posologie : <i>non disponible</i> Voie d'administration : orale Durée : Après 36 semaines de traitement, les sujets ont eu la possibilité de participer à la troisième répartition aléatoire de l'essai ARROW visant à comparer, pendant 96 semaines supplémentaires, l'innocuité et l'efficacité de l'administration univoquotidienne et de l'administration bivoquotidienne de 3TC et de l'abacavir, en association avec un troisième médicament antirétroviral.	Sur les 1 206 sujets initialement inscrits à l'étude, 669 ont participé à la troisième répartition aléatoire. La suppression virologique n'était pas une exigence pour la participation : au début de l'étude (après un minimum de 36 semaines de traitement à raison de deux prises par jour), 76 % des sujets de la cohorte prenant deux doses par jour présentaient une suppression virologique, comparativement à 71 % des sujets de la cohorte prenant une dose par jour.	Fourchette : 3 mois à 17 ans	<i>Non disponible</i>

## Résultats des études

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

Le [Tableau](#) résume les résultats de cet essai.

**Tableau 15 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 + RETROVIR Traitement courant (n = 896)	3TC + 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

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

**Tableau 16 Résultats du traitement à 48 semaines avec répartition aléatoire (analyse en intention de traiter)**

Résultat	3TC 300 mg 1 f.p.j. + RETROVIR + éfavirenz (n = 278)	3TC 150 mg 2 f.p.j. + RETROVIR + 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>°</sup>	24 %	20 %

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

<sup>°</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 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 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 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 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**

Le [Tableau 17](#) résume les résultats de cet essai.

**Tableau 17 Nombre de patients (%) qui atteignent un paramètre clinique principal (progression de l'infection ou décès)**

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

### **Administration unquotidienne**

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

**Tableau 18 Proportions de sujets ayant répondu au traitement, par copies d'ARN du VIH-1, pendant les 96 semaines (à partir de la répartition aléatoire pour recevoir le traitement une fois par jour ou deux fois par jour – Analyse ponctuelle)**

	3TC + abacavir 2 fois par jour n = 333 N (%)	3TC + abacavir 1 fois par jour n = 336 N (%)

Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	250 (75)	237 (71)
Différence de risque	-4,5 % (IC à 95 % : de -11,3 % à +2,2 %)	
Semaine 48		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	242 (73)	233 (69)
Différence de risque	-3,3 % (IC à 95 % : de -10,2 % à +3,5 %)	
Semaine 96		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	232 (70)	226 (67)
Différence de risque	-2,4 % (IC à 95 % : de -9,4 % à +4,6 %)	

La prise de l'association 3TC et abacavir 1 fois par jour s'est révélée non inférieure à la prise 2 fois par jour selon la marge de non-infériorité prédéfinie de -12 %, pour le paramètre principal de < 80 copies/mL à la semaine 48 et y compris à la semaine 96 (le paramètre secondaire) pour tous les autres seuils évalués (< 200 copies/mL, < 400 copies/mL et < 1 000 copies/mL). Les résultats virologiques entre les groupes de traitement étaient comparables lorsqu'on prenait en compte les caractéristiques initiales (sexe, âge ou charge virale au moment de la répartition au hasard).

## 15 MICROBIOLOGIE

### Virologie

La lamivudine est un inhibiteur puissant *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. À l'intérieur de la cellule, la lamivudine fait l'objet d'une phosphorylation en son métabolite actif le 5'-triphosphate (triphosphate de lamivudine ou TP-L), dont la demi-vie intracellulaire est d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le principal mode d'action de la lamivudine est l'inhibition de la transcription inverse du VIH due à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. En outre, le TP-L inhibe l'activité de l'ADN polymérase ARN et ADN dépendante de la transcriptase inverse (TI); il est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$  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 en utilisant des cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Aucun effet neutralisant n'a été observé *in vitro* entre la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents mis à l'essai : abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

### **Résistance**

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

En ce qui concerne les isolats prélevés lors d'études cliniques, les données sur la résistance phénotypique ont révélé qu'une résistance à la lamivudine en monothérapie s'est manifestée dans les 12 semaines. Les isolats prélevés chez les patients traités pour la première fois par un agent antirétroviral semblent indiquer que l'association de lamivudine et de zidovudine retarde l'apparition de mutations qui confèrent au virus une résistance à la zidovudine. 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.

### **Enfants**

Les enfants qui ont reçu la solution buvable de lamivudine en association avec des solutions buvables d'autres antirétroviraux (abacavir, névirapine/éfavirenz ou zidovudine) dans le cadre de l'étude ARROW ont développé une résistance virale plus fréquemment que les enfants ayant reçu la présentation en comprimés.

### **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 **14 ÉTUDES CLINIQUES**). Les données indiquent que, tout au long des 48 semaines, 3TC à posologie unique quotidienne s'est avéré aussi efficace que 3TC à posologie biquotidienne. Par ailleurs, l'emploi de 3TC une fois par jour pendant 48 semaines n'a pas augmenté la fréquence ni le délai d'émergence de la résistance à 3TC 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 [<sup>3</sup>H]-thymidine. Dans le dosage de la PC, la lamivudine a été le moins toxique des quatre produits. Les résultats de la captation de [<sup>3</sup>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 [<sup>3</sup>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.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale :**

#### **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** : 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).

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

Dans une étude sur la fertilité du rat, à l'exception de quelques altérations mineures chez les animaux traités à fortes doses (2 000 mg/kg 2 f.p.j.), la 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### Pr3TC

#### comprimés de lamivudine

#### solution buvable de lamivudine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre 3TC et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de 3TC.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Aggravation de l'hépatite B** : Si vous avez également une hépatite B, votre hépatite pourrait s'aggraver après l'arrêt du traitement par 3TC. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par 3TC.
- **Pancréatite chez les enfants et les adolescents** : Il faut surveiller les enfants et les adolescents pour déceler des signes et des symptômes d'une pancréatite (inflammation du pancréas) (voir le tableau Effets secondaires graves). Si des symptômes de pancréatite se manifestent, les enfants et les adolescents doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

#### Pour quoi utilise-t-on 3TC?

3TC est utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez :

- les adultes;
- les enfants de 3 mois ou plus et les adolescents.

Il est utilisé avec d'autres médicaments qui servent à traiter l'infection par le VIH.

#### Comment 3TC agit-il?

3TC est un type de médicament qu'on appelle antirétroviral. 3TC ne guérit pas l'infection par le VIH ni le sida; il réduit la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un faible niveau. 3TC maintient ou augmente le nombre de lymphocytes CD4+ dans votre sang. Les lymphocytes CD4+ sont des globules blancs qui jouent un rôle important, car ils aident votre corps à lutter contre l'infection.

#### Quels sont les ingrédients de 3TC?

##### Comprimés (150 mg et 300 mg)

Ingrédient médicinal : lamivudine

Ingrédients non médicinaux (150 mg) : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium

Ingrédients non médicinaux (300 mg) : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde ferrosoferrique, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

### **Solution buvable**

Ingrédient médicinal : lamivudine

Ingrédients non médicinaux : 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.

### **3TC est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

### **Ne pas utiliser 3TC si :**

- vous êtes allergique à la lamivudine ou à tout autre ingrédient de 3TC.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre 3TC, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des problèmes de foie (y compris l'hépatite B ou C);
- vous avez déjà pris un médicament de la classe des INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse);
- vous souffrez de diabète (car la solution buvable contient 3 grammes de saccharose dans chaque dose de 150 mg [15 mL]);
- vous êtes obèse.

### **Autres mises en garde :**

**Acidose lactique et problèmes de foie :** 3TC peut causer une maladie grave appelée acidose lactique, accompagnée d'une hépatomégalie (gonflement et augmentation du volume du foie). L'acidose lactique se caractérise par un taux d'acide lactique trop élevé dans le sang et se manifeste, entre autres, par les symptômes suivants : faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicquée, mal d'estomac et difficulté à respirer ou respiration rapide. Si vous présentez des symptômes d'acidose lactique, consultez un professionnel de la santé immédiatement. L'acidose lactique survient plus souvent chez les femmes et chez les personnes obèses. Si vous avez des problèmes de foie, vous pourriez aussi être plus susceptible d'être atteint(e) d'acidose lactique. Pendant votre traitement par 3TC, votre professionnel de la santé vous suivra de près pour déceler tout signe d'acidose lactique.

**Analyses de sang :** Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) dans votre sang ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Les taux d'enzymes hépatiques

pourraient également changer. Votre médecin pourrait donc demander des analyses de votre sang et interprétera les résultats.

**Hépatite B résistante** : Si vous êtes également infecté(e) par le virus de l'hépatite B, le virus peut se transformer pendant le traitement par 3TC et devenir plus difficile à traiter (résistant). Si cela se produit, l'hépatite peut s'aggraver.

**Grossesse et malformations congénitales** : Informez votre médecin si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. Vous ne devez pas prendre 3TC pendant une grossesse à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire, car 3TC peut causer du tort à un bébé à naître.

**Registre des grossesses** : Un registre a été créé pour les femmes prenant des antirétroviraux durant leur grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de la santé des femmes enceintes et de leurs bébés. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par 3TC, demandez à votre professionnel de la santé comment procéder pour vous inscrire à ce registre.

**Allaitement** : N'allaitiez pas votre bébé pendant que vous prenez 3TC. Si vous êtes séropositive pour le VIH, vous ne devez pas allaiter, car le virus peut être transmis au bébé par le lait maternel. 3TC peut aussi être présent dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Parlez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre nourrisson.

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

Des troubles auto-immuns (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir après le début du traitement contre l'infection par le VIH, par exemple : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Soyez à l'affût de tout symptôme, comme :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- de la fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement ou une faiblesse commençant dans les mains et les pieds et progressant vers le tronc;
- des palpitations (douleur à la poitrine) ou un rythme cardiaque rapide.

Si vous observez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, informez-en votre professionnel de la santé sans délai.

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

### **Vous ne devez pas prendre 3TC :**

- avec d'autres produits contenant de la lamivudine, dont HEPTOVIR en comprimés et en solution buvable, COMBIVIR en comprimés, KIVEXA en comprimés, TRIUMEQ en comprimés ou DOVATO en comprimés, parce qu'ils peuvent interagir avec 3TC;
- avec des produits contenant de l'emtricitabine, dont ATRIPLA en comprimés, EMTRIVA en capsules, TRUVADA en comprimés, COMPLERA en comprimés, STRIBILD en comprimés, GENVOYA en comprimés, DESCOVY en comprimés, BIKTARVY en comprimés, SYMTUZA en comprimés ou ODEFSEY en comprimés, parce qu'ils peuvent interagir avec 3TC.

### **Les produits suivants pourraient interagir avec 3TC :**

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

### **Comment prendre 3TC :**

- Prenez toujours 3TC en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre 3TC avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés 3TC en entier avec de l'eau.

### **Dose habituelle :**

**Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) :** Prise biquotidienne : avaler un comprimé (150 mg) ou une cuillerée à table (15 mL) de solution buvable deux fois par jour. Prise unquotidienne : avaler un comprimé (300 mg) ou deux cuillerées à table (30 mL) de solution buvable une fois par jour.

<b>Schéma posologique</b>	<b>Comprimés</b>	<b>Solution buvable</b>
Uniquotidien	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 professionnel de la santé.

**Enfants (âgés de 3 mois ou plus et pesant moins de 25 kg) :** Si vous donnez 3TC à un enfant, suivez attentivement les instructions du professionnel de la santé.

### Comprimés :

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

*Enfants pesant de 14 kg à moins de 20 kg :* la moitié d'un comprimé 3TC sécable deux fois par jour ou un comprimé une fois par jour.

*Enfants pesant au moins 20 kg et moins de 25 kg :* la moitié d'un comprimé 3TC sécable le matin et un comprimé entier le soir ou un comprimé et demi une fois par jour.

Solution buvable : chez les enfants de 3 mois ou plus et pesant moins de 25 kg, la dose recommandée de 3TC en solution buvable est de 5 mg/kg (0,5 mL/kg) deux fois par jour ou de 10 mg/kg (1 mL/kg) une fois par jour.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de 3TC, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez cet oubli. Puis, continuez comme auparavant. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à 3TC?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez 3TC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

#### **Les effets secondaires comprennent :**

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge, sifflement respiratoire soudain, douleur et serrement à la poitrine, éruption cutanée ou urticaire n'importe où sur le corps			✓
<b>Acidose lactique</b> (taux élevé d'acide lactique dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, nausées, vomissements, douleurs abdominales et essoufflement			✓
<b>Hépatomégalie grave avec stéatose</b> (augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie) : nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée			✓
<b>Anémie</b> (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, essoufflement, faiblesse		✓	
<b>Thrombocytopenie</b> (diminution du nombre de plaquettes [les plaquettes sont des cellules qui permettent la coagulation du sang]) : susceptibilité accrue aux ecchymoses (bleus) (à cause du nombre réduit de plaquettes)		✓	
<b>Neutropénie</b> (faible nombre de globules blancs) : fatigue, fièvre, infections		✓	
<b>Dégradation des tissus musculaires</b> : sensibilité ou douleur musculaire, faiblesse		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale, nausées, vomissements			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Changements touchant le système immunitaire</b> (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns) : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine, rythme cardiaque rapide		✓	

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

### Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

### Entreposage :

Conservez les comprimés 3TC entre 2 et 30 °C.

Conservez la solution buvable 3TC entre 2 et 25 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur le flacon et/ou sur la boîte.

### Pour en savoir plus sur 3TC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://viivhealthcare.com/fr-ca/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-393-8448.

Le présent dépliant a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 03 mai 2023

© 2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.