

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeffix 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lamivudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimés pelliculés de couleur caramel, oblongs, biconvexes, de dimension d'environ 11mm x 5mm et gravés « GX CG5 » sur l'une des faces.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zeffix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- Une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. La mise sous traitement par lamivudine doit être envisagée seulement lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique plus élevée n'est disponible ou approprié (voir rubrique 5.1).
- Une maladie hépatique décompensée, en association à un deuxième antiviral exempt de résistance croisée à la lamivudine (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zeffix doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée de Zeffix est de 100 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée, la lamivudine doit systématiquement être utilisée en association à un deuxième antiviral, exempt de résistance croisée à la lamivudine, afin de réduire le risque de résistance et d'obtenir rapidement l'inhibition du virus.

Durée du traitement

La durée optimale de traitement n'est pas connue.

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe positifs, sans cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6-12 mois après confirmation de la séroconversion Ag HBe (détection des Ac anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et indétectabilité de l'ADN du VHB) afin de limiter le risque de rechute virologique, ou jusqu'à la séroconversion Ag HBs ou en cas de perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux d'ALAT et d'ADN du VHB devront être

régulièrement contrôlés après l'arrêt du traitement afin de détecter une éventuelle rechute virologique tardive.

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants), sans cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion Ag HBs, ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de procéder à une réévaluation régulière afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste la meilleure option pour le patient.
- Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée ou une cirrhose et les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Si le traitement par lamivudine est interrompu, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de dépister d'éventuels signes de rechute de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Résistance clinique

Chez les patients atteints d'hépatite B chronique, soit Ag HBe positifs, soit Ag HBe négatifs, le développement de mutants YMDD (tyrosine-méthionine-aspartate-aspartate) peut entraîner une diminution de la réponse thérapeutique à la lamivudine se traduisant par une augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT comparativement à ceux mesurés précédemment durant le traitement. Afin de réduire le risque de résistance chez les patients traités par lamivudine en monothérapie, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur, lorsque leurs taux d'ADN du VHB sont toujours détectables à, ou au delà de 24 semaines de traitement (voir rubrique 5.1).

Chez les patients co-infectés par le VIH et recevant déjà ou envisageant de recevoir un traitement par lamivudine ou l'association lamivudine-zidovudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH doit être maintenue (en général 150mg deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux).

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Les concentrations sériques (ASC) de la lamivudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison d'une diminution de la clairance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie doit donc être réduite. Si des doses inférieures à 100 mg sont nécessaires, la solution buvable devra être utilisée (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Posologie de Zeffix chez les patients ayant une diminution de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine ml/min	Dose initiale solution buvable *	Dose d'entretien en une prise journalière
30 ≤ CI < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 ≤ CI < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 ≤ CI < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
CI < 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix solution buvable contient de la lamivudine à la concentration de 5 mg/ml.

Les données recueillies chez des patients traités par hémodialyse intermittente (séances de dialyse de durée inférieure ou égale à 4 heures, 2 ou 3 fois par semaine) montrent que l'adaptation initiale de la posologie de la lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine ne nécessite pas d'autres ajustements posologiques au cours de la dialyse.

Insuffisance hépatique

Les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance hépatique, y compris ceux au stade terminal en attente d'une transplantation hépatique, montrent que la présence d'une atteinte hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Ainsi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

Personnes âgées

Chez les patients âgés, une diminution de la fonction rénale liée à l'âge n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition à la lamivudine, excepté chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique

L'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de Zeffix n'ont pas été établis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques 4.4 et 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

Mode d'administration

Voie orale.

Zeffix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exacerbations de l'hépatite

Exacerbations de l'hépatite au cours du traitement

Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se caractérisent par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients, alors que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations des taux sériques d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation des concentrations sériques de bilirubine ou de signes révélateurs d'une décompensation hépatique.

Des sous-populations virales du VHB, présentant une diminution de la sensibilité à la lamivudine (mutant YMDD) ont été identifiées lors de traitements prolongés. Chez certains patients, le développement du mutant YMDD peut entraîner une exacerbation de l'hépatite, principalement mise en évidence par une élévation des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB (voir rubrique 4.2). Chez les patients avec mutant YMDD, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur (voir rubrique 5.1).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B, généralement détectées par des élévations des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB. Dans les études contrôlées de Phase III sans traitement actif pendant la phase de suivi, l'incidence des élévations des taux d'ALAT (plus de 3 fois le taux à l'inclusion) après l'arrêt du traitement s'est révélée supérieure dans le bras lamivudine (21 %) par rapport au bras placebo (8 %). Toutefois, une élévation des taux sériques d'ALAT, associée à une augmentation des taux de bilirubine, a été observée chez un faible pourcentage de patients et s'est révélée similaire dans les deux bras de traitement (voir le tableau 3 de la rubrique 5.1). Chez les patients traités par lamivudine, la majorité des élévations des taux d'ALAT post-traitement se sont produites entre 8 et 12 semaines après l'arrêt du traitement. La plupart de ces événements se sont résolus spontanément bien que quelques cas d'issue fatale aient été observés. Les patients pour lesquels le traitement par Zeffix

est arrêté doivent faire l'objet d'une surveillance clinique régulière, ainsi que d'un suivi des marqueurs sériques de la fonction hépatique (taux d'ALAT et de bilirubine) pendant au moins quatre mois, puis en fonction de l'évolution des signes cliniques.

Exacerbation de l'hépatite chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée

Le risque de réplication virale est plus grand chez les patients transplantés et chez les patients atteints de cirrhose décompensée. En raison de l'altération de la fonction hépatique chez ces patients, une réactivation de l'hépatite à l'arrêt du traitement ou une perte d'efficacité pendant le traitement par la lamivudine peut conduire à une décompensation sévère, voire fatale. Pendant le traitement, ces patients doivent faire l'objet (au moins une fois par mois) d'un suivi des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions rénale et hépatique, et de la réponse antivirale. En cas d'arrêt du traitement (quelle qu'en soit la raison), ces patients doivent faire l'objet d'un même suivi pendant une période d'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Le suivi des paramètres biologiques sanguins doit inclure au minimum : ALAT, bilirubine, albumine, urée, créatinine, ainsi que le statut virologique du patient : antigène - anticorps VHB et concentrations sériques en ADN du VHB, si possible. Les patients ayant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après traitement doivent être surveillés plus fréquemment et autant que nécessaire.

En cas de réactivation de l'hépatite après arrêt du traitement, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'apprécier l'intérêt d'une reprise du traitement par la lamivudine.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des affections hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du métabolisme (hyperlipasémie). Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Les troubles neurologiques peuvent être transitoires ou permanents. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur.

Population pédiatrique

La lamivudine a été administrée à des enfants âgés de 2 ans et plus et à des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée. Les données actuelles étant limitées, l'administration de lamivudine ne peut toutefois pas être recommandée chez ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Hépatite Delta ou hépatite C

L'efficacité de la lamivudine chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite Delta (D) ou de l'hépatite C n'a pas été établie et la prudence est recommandée.

Traitements immunosuppresseurs

De même, les données actuelles sont limitées quant à l'utilisation de la lamivudine chez les patients Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants) et chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, y compris une chimiothérapie anticancéreuse. La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Surveillance

Au cours du traitement par Zeffix, les patients doivent être régulièrement suivis. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être évalués tous les trois mois et, chez les patients Ag HBe positifs, les taux d'Ag HBe doivent être évalués tous les six mois.

Co-infection par le VIH

Chez les patients co-infectés par le VIH et actuellement traités ou susceptibles d'être traités par la lamivudine ou par l'association lamivudine-zidovudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH (habituellement 150 mg deux fois par jour en association à d'autres antirétroviraux) doit être maintenue. Chez les patients co-infectés par le VIH et ne nécessitant pas de traitement antirétroviral, il existe un risque de mutation du VIH lors de l'utilisation de la lamivudine seule pour le traitement de l'hépatite B chronique.

Transmission de l'hépatite B

L'information disponible sur la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes recevant un traitement par la lamivudine est limitée. Il convient donc de suivre les schémas thérapeutiques classiquement recommandés pour immuniser les nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le traitement par la lamivudine réduise le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

Interactions avec d'autres médicaments

Zeffix ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine (voir rubrique 4.5).

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La probabilité d'interactions métaboliques est faible en raison du métabolisme réduit, d'une faible liaison aux protéines plasmatiques et de l'élimination essentiellement rénale sous forme inchangée de la lamivudine.

La lamivudine est essentiellement éliminée au niveau rénal par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique organique. Les interactions potentielles avec des médicaments co-administrés doivent donc être envisagées, notamment s'il s'agit de produits dont la principale voie d'élimination est une sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (ex. : triméthoprim). D'autres médicaments (ex. : ranitidine ou cimétidine) éliminés partiellement par ce mécanisme n'ont pas montré d'interaction avec la lamivudine.

Il ne devrait pas exister d'interactions cliniquement significatives entre la lamivudine et les produits éliminés en forte proportion par sécrétion anionique organique active ou par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de triméthoprim et de sulfaméthoxazole (à la dose de 160 mg et 800 mg) entraîne une augmentation d'environ 40 % de l'exposition à la lamivudine. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprim ni sur celle du sulfaméthoxazole. Si ces deux traitements sont prescrits de manière concomitante, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale.

Une augmentation modérée de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée lors de la co-administration de lamivudine. Cependant, l'imprégnation totale (ASC) à la zidovudine n'est pas modifiée de façon significative. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir rubrique 5.2).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la lamivudine et l'interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont co-administrés. Aucun signe d'interaction cliniquement

significative n'a été décelé chez des patients traités simultanément par la lamivudine et des médicaments immunosuppresseurs d'usage courant (ex. : cyclosporine A). Néanmoins, aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée.

Emtricitabine

Zeffix ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres analogues de la cytidine, telle que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités. Par ailleurs, Zeffix ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (voir rubrique 4.4).

Cladribine

In vitro, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Sorbitol

La co-administration de solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) et d'une dose unique de 300 mg (dose journalière chez l'adulte dans le traitement du VIH) de solution buvable de lamivudine a entraîné des diminutions dose-dépendantes de l'exposition à la lamivudine (ASC_{∞}) de 14%, 32% et 36% ainsi que de la C_{max} de la lamivudine de 28 %, 52 % et 55 % chez l'adulte. La co-administration chronique de Zeffix avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VHB doivent être envisagés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (voir rubrique 5.3). Le passage transplacentaire de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez la femme enceinte, les données du Registre des grossesses sous traitement antirétroviral issues de plus de 1000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine sur le fœtus ou le nouveau-né. Moins de 1 % de ces femmes étaient traitées pour le VHB, alors que la majorité d'entre elles étaient traitées contre le VIH avec des doses plus élevées de lamivudine et en association avec d'autres traitements. Zeffix peut être utilisé pendant la grossesse si le traitement est justifié d'un point de vue clinique.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente en cours de traitement par lamivudine, la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt du traitement devra être prise en considération.

Allaitement

Sur la base des données issues de plus de 200 paires mère-enfant traitées pour leur infection par le VIH, les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaitant de mères traitées pour leur infection par le VIH sont très faibles (moins de 4 % des concentrations sériques chez la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. La quantité totale de lamivudine ingérée par un nourrisson allaité est très faible et par conséquent susceptible d'entraîner une imprégnation produisant un effet antiviral sub-optimal. L'infection de la mère par le virus de l'hépatite B ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement à condition que le nouveau-né bénéficie à la naissance de mesures efficaces de prévention contre l'infection par le VHB ; par ailleurs, aucun lien entre une faible concentration de lamivudine présente dans le lait maternel et la survenue de réactions indésirables chez le nourrisson allaité n'a été mis en

évidence. L'allaitement peut donc être envisagé chez les mères traitées par la lamivudine dans le cadre de leur infection par le VHB, tout en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère. Dans le cas d'une transmission du VHB de la mère à l'enfant malgré une prophylaxie adéquate, l'arrêt de l'allaitement devra être envisagé en vue de réduire le risque d'apparition de mutants résistants à la lamivudine chez l'enfant.

Fertilité

Les études sur la reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que des cas de malaise et fatigue ont été rapportés pendant le traitement par lamivudine. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de la lamivudine doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques (à l'exception d'une élévation des ALAT et des CPK, voir ci-dessous) a été similaire chez les patients sous placebo et ceux traités par la lamivudine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: malaise et fatigue, infections des voies respiratoires, gêne au niveau de la gorge et des amygdales, céphalées, douleur ou gêne abdominale, nausées, vomissements et diarrhée.

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables sont listées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. La fréquence est précisée seulement pour les réactions considérées comme au moins possiblement liées à la lamivudine. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'attribution des catégories de fréquence aux effets indésirables est principalement basée sur l'expérience acquise au cours des essais cliniques, incluant 1 171 patients atteints d'hépatite B chronique et ayant reçu 100 mg de lamivudine.

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence non connue :	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très rare :	Acidose lactique
Affections du système immunitaire :	
Rare :	Angioedème
Affections hépatobiliaires :	
Très fréquent :	Elévations des ALAT (voir rubrique 4.4).
Des exacerbations de l'hépatite, mises en évidence principalement par des élévations des taux sériques d'ALAT ont été rapportées pendant le traitement et après l'arrêt de la lamivudine. La plupart de ces effets ont disparu spontanément, cependant quelques décès ont été très rarement observés (voir rubrique 4.4).	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	Eruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent :	Elévations des CPK.
Fréquent :	Troubles musculaires incluant myalgies et crampes*
Fréquence indéterminée :	Rhabdomyolyses

* Dans les essais de Phase III, la fréquence de ces effets indésirables observée dans le groupe lamivudine n'était pas supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les enfants âgés de 2 à 17 ans sont limitées ; aucun nouveau signal de sécurité d'emploi n'a été identifié par rapport à la population adulte.

Autres populations spécifiques

Des cas de pancréatite et de neuropathie périphérique (ou paresthésies) ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH. L'incidence de ces troubles chez les patients traités pour une hépatite B chronique, était similaire dans les groupes lamivudine et placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Chez l'animal, l'administration unique de très fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité d'organe spécifique. Chez l'homme, peu de données sont disponibles sur les conséquences de l'ingestion de doses massives de lamivudine. Dans les cas de surdosage rapportés, aucun décès n'a été observé et l'évolution a été favorable sans qu'aucun signe ou symptôme spécifique n'ait été identifié.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est néanmoins nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique – Antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse. Code ATC : J05AF05.

La lamivudine est un agent antiviral très actif contre le virus de l'hépatite B dans toutes les lignées cellulaires testées et chez des animaux infectés expérimentalement.

Dans les cellules infectées ou saines, la lamivudine est transformée en un métabolite triphosphate (TP), qui constitue la forme active de la molécule mère. *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du dérivé tri-phosphaté au sein des hépatocytes varie entre 17 et 19 heures. La lamivudine triphosphate se comporte comme substrat de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'incorporation de lamivudine-TP dans le génome du VHB bloque la formation de l'ADN et sa réplication ultérieure.

La lamivudine-TP n'interfère pas avec le métabolisme cellulaire normal des désoxynucléotides et n'inhibe que faiblement les polymérases alpha et bêta de l'ADN des cellules de mammifères. En outre, la lamivudine-TP agit peu sur le contenu en ADN des cellules de mammifères.

Lors de tests visant à évaluer les effets potentiels de la lamivudine sur la structure, le contenu en ADN et la fonction des mitochondries, la lamivudine n'a pas induit de signes toxiques notables. La lamivudine a un très faible potentiel de réduction du contenu en ADN mitochondrial. Elle n'est pas incorporée de façon permanente dans l'ADN des mitochondries et n'agit pas comme un antagoniste de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial.

Expérience clinique

Expérience chez les patients Ag HBe positifs ayant une hépatite B chronique compensée

Au cours d'études contrôlées, un traitement d'une année par la lamivudine a :

- supprimé de manière significative la réplication de l'ADN du VHB (34 – 57 % des patients avaient un taux inférieur aux limites de détection) (Méthode d'hybridation Abbott Genostics - limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml),
- normalisé le taux des ALAT (40 – 72 % des patients),
- induit une séroconversion de l'Ag HBe (disparition de l'Ag HBe et détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'ADN du VHB [déterminé par des méthodes standards], 16 – 18 % des patients),
- amélioré l'histologie (38 – 52 % des patients ont eu une diminution de 2 points ou plus de leur score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell [HAI]),
- réduit la progression de la fibrose (3– 17 % des patients) et celle de la cirrhose.

La poursuite du traitement pendant deux années supplémentaires chez des patients n'ayant pas développé de séroconversion Ag HBe a permis de continuer à améliorer la fibrose septale, comme démontré dans des études contrôlées après un an de traitement initial. Les patients 41/82 (50 %) avec mutant YMDD et les patients 40/56 (71 %) sans mutant YMDD ont eu une amélioration de l'inflammation hépatique. Les patients 19/30 (63 %) sans mutant YMDD et les patients 22/44 (50 %) avec mutant ont eu une amélioration de la fibrose septale. Cinq pour cent (3/56) des patients sans mutant YMDD et 13 % (11/82) des patients avec mutant YMDD ont montré une aggravation de leur inflammation hépatique par rapport à la période avant traitement. L'évolution vers la cirrhose s'est produite chez 4/68 (6 %) des patients avec mutant YMDD et chez aucun patient sans mutant YMDD.

Dans une étude avec prolongation du traitement réalisée chez des patients asiatiques (NUCB3018), le taux de séroconversion Ag HBe et la normalisation du taux d'ALAT au terme de la 5^{ème} année de traitement étaient respectivement de 48 % (26/58) et 47 % (15/32). Chez les patients avec un taux élevé d'ALAT, la séroconversion Ag HBe était augmentée ; 77 % (20/26) des patients ayant un taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN ont eu une séroconversion. Au terme des 5 années, tous les patients avaient un taux d'ADN du VHB indétectable ou en dessous de celui avant traitement.

Les résultats complémentaires issus de cette étude, présentés en fonction de la présence ou non de la mutation YMDD, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à 5 ans en fonction du statut YMDD (étude asiatique) – NUCB3018

<i>Présence ou non du mutant YMDD</i>	Patients, % (nombre)	
	Présence YMDD ¹	Absence YMDD ¹
<u>Séroconversion Ag HBe</u>		
Ensemble des patients	38 (15/40)	72 (13/18)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion ≤ 1 x LSN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Taux d'ADN du VHB indétectable</u>		
A l'inclusion ³	5 (2/40)	6 (1/18)
A la semaine 260 ⁴		
Négatif	8 (2/25)	0
Positif et < à l'inclusion	92 (23/25)	100 (4/4)
Positif et > à l'inclusion	0	0
<u>Retour à la normale du taux d'ALAT</u>		
A l'inclusion	28 (11/40)	33 (6/18)
Normal	73 (29/40)	67 (12/18)
Supérieur à la normale		
A la semaine 260	46 (13/28)	50 (2/4)
Normal	21 (6/28)	0
Supérieur à la normale et < à l'inclusion	32 (9/28)	50 (2/4)
Supérieur à la normale et > à l'inclusion		

- 1 Sont considérés comme patients mutant YMDD ceux avec plus de 5 % de mutant YMDD, quelle que soit la date du contrôle annuel au cours des 5 années de traitement - sont comptabilisés comme non mutant YMDD les patients avec plus de 95 % de VHB du type sauvage, à tous les contrôles annuels, durant les 5 années de traitement
- 2 Limite supérieure de la normale
- 3 Méthode d'hybridation Abbott Genostics (limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml)
- 4 Méthode Chiron Quantiplex (limite inférieure de détection 0,7 Meq/ml)

Des données comparatives d'histologie étaient également disponibles en fonction de la présence ou non de mutant YMDD, mais elles étaient limitées à trois ans. Parmi les patients avec mutant YMDD, 18/39 (46 %) ont présenté une amélioration de l'activité nécro-inflammatoire et 9/39 (23 %) une aggravation. Chez les patients sans mutant, 20/27 (74 %) ont présenté une amélioration et 2/27 (7 %) une aggravation de l'activité nécro-inflammatoire.

Après séroconversion Ag HBe, la réponse sérologique et la rémission clinique sont généralement durables après arrêt du traitement par la lamivudine. Toutefois, une rechute peut survenir après une

séroconversion. Dans une étude de suivi à long terme de patients ayant préalablement présenté une séroconversion et arrêté leur traitement par lamivudine, une rechute virologique tardive est survenue chez 39 % des patients. Par conséquent, après séroconversion Ag HBe, les patients doivent être périodiquement suivis afin de s'assurer que les réponses sérologique et clinique soient bien maintenues. Chez les patients pour lesquels la réponse sérologique n'est pas durablement maintenue, la reprise du traitement par lamivudine ou par un autre agent antiviral devra être envisagée afin de contrôler de nouveau l'infection à VHB.

Après un an de traitement, chez des patients suivis pendant 16 semaines après l'arrêt du traitement, les élévations des taux d'ALAT mesurées à l'arrêt du traitement se sont révélées plus fréquentes dans le groupe lamivudine que dans le groupe placebo. Le tableau 3 présente une comparaison après traitement des élévations des taux d'ALAT, de la 52^{ème} à la 68^{ème} semaine, entre les patients ayant arrêté leur traitement par lamivudine à la 52^{ème} semaine et ceux, au sein des mêmes études, ayant reçu un placebo pendant toute la durée du traitement. Le pourcentage de patients avec une élévation des taux d'ALAT après traitement, associée à une augmentation des taux de bilirubine, était faible et similaire chez les patients des groupes "lamivudine" et "placebo".

Tableau 3 : Elévations des taux d'ALAT après arrêt du traitement dans 2 études contre placebo chez des adultes

Valeurs anormales	Nombre de patients avec élévation du taux d'ALAT/ Nombre de patients suivis*	
	Lamivudine	Placebo
ALAT \geq 2 x la valeur à l'inclusion	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT \geq 3 x la valeur à l'inclusion**	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT \geq 2 x la valeur à l'inclusion et $>$ 500 UI/l en valeur absolue du taux d'ALAT	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT \geq 2 x la valeur à l'inclusion et taux de bilirubine $>$ 2 x LSN et taux de bilirubine \geq 2 x la valeur à l'inclusion	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Chaque patient peut figurer dans une ou plusieurs catégories.

** Comparable à une toxicité de grade 3 d'après les critères modifiés de l'OMS.

LSN = Limite Supérieure de la Normale.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs

Les données initiales montrent que l'efficacité de la lamivudine, après un an de traitement, est similaire chez des patients Ag HBe négatifs et Ag HBe positifs, avec :

- 71 % des patients ayant un taux d'ADN du VHB en dessous de la limite de détection,
- 67 % des patients ayant une normalisation des ALAT et
- 38 % des patients présentant une amélioration du score de Knodell.

A l'arrêt du traitement par la lamivudine, la majorité des patients (70 %) ont eu de nouveau une répllication virale. Les données sont issues d'une étude prolongée chez des patients Ag HBe négatifs (NUCAB3017) traités par la lamivudine. Après 2 années de traitement dans cette étude, les taux d'ALAT sont revenus à la normale et les taux d'ADN du VHB indétectables chez respectivement 30/69 (43 %) et 32/68 (47 %) des patients et une amélioration du score nécro-inflammatoire a pu être observée chez 18/49 (37 %) des patients. Chez les patients sans mutant YMDD, 14/22 (64 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 1/22 (5 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Chez les patients avec mutant, 4/26 (15 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 8/26 (31 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Aucun patient n'a développé de cirrhose, quel que soit le groupe.

Fréquence de l'émergence du mutant YMDD du VHB et impact sur la réponse au traitement

La lamivudine en monothérapie a entraîné la sélection du mutant YMDD chez approximativement 24 % des patients après un an de traitement, pouvant aller jusqu'à 69 % après 5 ans de traitement. Le développement du mutant YMDD est associé à une diminution de la réponse au traitement chez certains patients, comme mis en évidence par l'augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT, comparativement aux taux précédents sous traitement, par la progression de signes et symptômes de l'hépatite et/ou l'aggravation des résultats nécro-inflammatoires. Etant donné le risque de mutant YMDD du VHB, le maintien d'une monothérapie par lamivudine n'est pas approprié chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB sont détectables à, ou au-delà de 24 semaines de traitement (voir rubrique 4.4).

Dans une étude en double aveugle chez les patients atteints d'hépatite B chronique compensée avec mutant YMDD (NUC20904), présentant une diminution de la réponse virologique et biochimique à la lamivudine (n = 95), l'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement en cours (100 mg de lamivudine), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 log₁₀ copies/ml, comparativement à une augmentation médiane de 0,3 log₁₀ copies/ml chez les patients recevant la lamivudine en monothérapie. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale chez 31 % (14/45) des patients traités par l'association vs 6 % (3/47) des patients recevant uniquement la lamivudine. La suppression virale a été maintenue (étude de suivi NUC20917) au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) chez les patients traités par l'association, avec une amélioration persistante de la réponse virologique et biochimique.

Dans une étude rétrospective visant à déterminer les facteurs associés au rebond virologique, 159 patients asiatiques, Ag HBe positifs et traités par lamivudine, ont été suivis sur une période médiane de presque 30 mois. Le risque de développer une mutation YMDD était de 60 % chez les patients dont les taux d'ADN du VHB étaient supérieurs à 200 copies/ml après 6 mois (24 semaines) de traitement par lamivudine, comparé à 8 % pour les patients avec un taux d'ADN du VHB inférieur à 200 copies/ml. Au taux limite de 1 000 copies/ml, le risque de développer une mutation YMDD était de 63 % versus 13 % (études NUCB3009 et NUCB3018).

Expérience chez les patients atteints d'hépatite décompensée

La réalisation d'études contrôlées versus placebo n'a pas été jugée appropriée chez les patients ayant une atteinte hépatique décompensée. Dans les études non contrôlées où la lamivudine a été administrée avant et pendant une transplantation, une suppression de l'ADN du VHB et une normalisation du taux d'ALAT ont été démontrées. La poursuite du traitement par la lamivudine après la transplantation a permis une diminution de la réinfection du greffon par le VHB, une augmentation de la perte de l'Ag HBs, et un taux de survie à 1 an de 76 à 100 %.

En raison de l'immunosuppression associée, le taux d'émergence du mutant YMDD après 52 semaines de traitement a été, comme attendu, plus important (36 % - 64 %) chez les patients transplantés hépatiques que chez les patients immunocompétents avec hépatite B chronique (14 % - 32 %).

Quarante patients (Ag HBe négatif ou positif) avec, soit une maladie hépatique décompensée, soit un virus à VHB récurrent suite à une transplantation hépatique et un mutant YMDD, ont été inclus dans un bras en ouvert de l'étude NUC20904. L'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement par la lamivudine (100 mg), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 log₁₀ copies/ml. Une amélioration de la fonction hépatique a également été observée après une année de traitement. Ce niveau de suppression virale a été maintenu (étude de suivi NUC20917) chez les patients traités par l'association au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) et la plupart des patients ont présenté une amélioration des marqueurs de la fonction hépatique et ont continué à retirer un bénéfice clinique.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique avec fibrose avancée et cirrhose

Dans une étude contrôlée par placebo chez 651 patients avec une hépatite B chronique cliniquement compensée et avec une fibrose ou une cirrhose histologiquement confirmée, le traitement par la lamivudine (durée médiane : 32 mois) a significativement diminué le taux global de progression de la

maladie (34/436, 7,8 % pour la lamivudine vs 38/215, 17,7 % pour le placebo, $p = 0,001$) ; ceci a été mis en évidence par une réduction significative de la proportion de patients avec augmentation du score Child-Pugh (15/436, 3,4 % vs 19/215, 8,8 %, $p = 0,023$) et des patients ayant développé un carcinome hépatocellulaire (17/436, 3,9 % vs 16/215, 7,4 %, $p = 0,047$). Le taux de progression globale de la pathologie dans le groupe lamivudine était plus élevé pour les patients dont l'ADN virale du mutant YMDD était détectable (23/209, 11 %) comparé aux patients sans mutant YMDD. Cependant, la progression de la maladie chez les patients YMDD dans le groupe lamivudine était inférieure à celle du groupe placebo (respectivement 23/209, 11 % vs 38/214, 18 %). Au cours de cette étude, une séroconversion Ag HBe a été confirmée chez 47 % (118/252) des patients traités par lamivudine et 93 % (320/345) des patients traités par lamivudine avaient un ADN du VHB indétectable (VERSANT [version 1], méthode bDNA, limite inférieure de détection $< 0,7$ MEq/ml).

Expérience chez les enfants et les adolescents

La lamivudine a été administrée à des enfants et des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée au cours d'une étude contrôlée versus placebo portant sur 286 patients âgés de 2 à 17 ans. Les enfants inclus dans cette étude présentaient pour la plupart une hépatite B minime. Les enfants âgés de 2 à 11 ans ont reçu une dose de 3 mg/kg en une prise par jour (sans dépasser 100 mg par jour) et les adolescents de 12 ans et plus, une dose de 100 mg en une prise par jour. Cette posologie nécessite encore d'être validée. Les taux de séroconversion Ag HBe (détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB) ne se sont pas révélés significativement différents entre le placebo et la lamivudine dans cette population (taux respectifs à un an : 13 % (12/95) dans le groupe placebo vs 22 % (42/191) dans le groupe lamivudine ; $p = 0,057$). L'incidence de la mutation YMDD était similaire à celle observée chez les adultes, et allait de 19 % à 52 semaines et jusqu'à 45 % chez les patients recevant de la lamivudine pendant 24 mois sans interruption.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamivudine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale se situe normalement entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, le temps moyen (t_{max}) d'obtention de la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure. A la dose thérapeutique (100 mg une fois par jour), la valeur de la C_{max} est de l'ordre de 1,1 à 1,5 $\mu\text{g/ml}$ et celle de la concentration résiduelle de 0,015 à 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

L'administration de lamivudine au cours d'un repas entraîne un allongement de la valeur du t_{max} et une diminution de la valeur de la C_{max} (jusqu'à 47 %). Cependant, la quantité de lamivudine absorbée (ASC) demeure inchangée, de sorte que la lamivudine peut être administrée indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution est de 1,3 l/kg. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques et sa liaison aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine, est faible.

Un petit nombre d'observations indique que la lamivudine pénètre dans le système nerveux central et passe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le rapport moyen entre les concentrations de lamivudine observées dans le LCR et le sérum 2 à 4 heures après la prise orale du médicament était d'environ 0,12.

Biotransformation

La lamivudine est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Elimination

La clairance systémique moyenne de la lamivudine est approximativement de 0,3 l/h/kg. Sa demi-vie d'élimination observée varie entre 5 et 7 heures. La majeure partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans les urines, après filtration glomérulaire et sécrétion active (système de transport cationique organique). La clairance rénale représente environ 70 % de l'élimination de la lamivudine.

Populations spécifiques

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'élimination de la lamivudine est altérée. Il est donc nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, la pharmacocinétique de la lamivudine est inchangée. Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, les données sont limitées ; chez ces patients, une altération de la fonction hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine, sauf si l'atteinte hépatique est associée à une atteinte rénale.

Chez les patients âgés, le profil pharmacocinétique de la lamivudine suggère que la diminution de la fonction rénale associée à l'âge n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition à la lamivudine, sauf si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études de toxicologie animale, l'administration de fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité majeure d'organe. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur certains marqueurs des fonctions hépatique et rénale ont été observés, avec une diminution occasionnelle du poids du foie. Les seuls effets cliniquement pertinents étaient une diminution du nombre de globules rouges et une neutropénie. Cependant, ces troubles biologiques ont rarement été observés au cours des essais cliniques.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec de nombreux autres analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans un test de cytogénicité *in vitro* ainsi que dans le test du lymphome de souris. La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques environ 60 à 70 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'homme. L'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine n'ayant pas été confirmée par les tests *in vivo*, la lamivudine ne devrait pas entraîner de risque génotoxique chez les patients sous traitement.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le traitement par la lamivudine n'a pas eu d'effet tératogène ni d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. La lamivudine induit une létalité embryonnaire précoce chez la lapine gravide exposée à des concentrations de lamivudine comparables à celles obtenues chez l'être humain. Ceci n'a pas été observé chez le rat femelle, même après une exposition systémique très élevée.

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris avec la lamivudine n'ont pas montré de potentiel carcinogène pertinent pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

- Cellulose microcristalline
- Carboxyméthylamidon sodique
- Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 400
Polysorbate 80
Oxyde de fer synthétique jaune et rouge

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 28 ou 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées constituées de feuilles d'Aluminium laminé avec chlorure de polyvinyle (PVC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/114/001
EU/1/99/114/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 juillet 1999

Date de dernier renouvellement : 23 Juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Zeffix 5 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution buvable contient 5 mg de lamivudine.

Excipients à effet notoire :

Saccharose : 20 % m/v (4 g/20 ml)

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : 1,5 mg/ml

Parahydroxybenzoate de propyle (E216) : 0,18 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zeffix est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- Une maladie hépatique compensée avec l'évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. La mise sous traitement par lamivudine doit être envisagée seulement lorsqu'aucun autre antiviral ayant une barrière génétique plus élevée n'est disponible ou approprié (voir rubrique 5.1).
- Une maladie hépatique décompensée, en association à un deuxième antiviral exempt de résistance croisée à la lamivudine (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zeffix doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite B chronique.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée de Zeffix est de 100 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée, la lamivudine doit systématiquement être utilisée en association à un deuxième antiviral, exempt de résistance croisée à la lamivudine, afin de réduire le risque de résistance et d'obtenir rapidement l'inhibition du virus.

Durée du traitement

La durée optimale de traitement n'est pas connue.

- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe positifs, sans cirrhose, le traitement doit être administré pendant au moins 6-12 mois après confirmation de la séroconversion Ag HBe (détection des Ac anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et indétectabilité de l'ADN du VHB) afin de limiter le risque de rechute virologique, ou jusqu'à la séroconversion Ag HBs ou en cas de perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux d'ALAT et d'ADN du VHB devront être régulièrement contrôlés après l'arrêt du traitement afin de détecter une éventuelle rechute virologique tardive.
- Chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants), sans cirrhose, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion Ag HBs, ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de procéder à une réévaluation régulière afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste la meilleure option pour le patient.
- Chez les patients présentant une atteinte hépatique décompensée ou une cirrhose et les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Si le traitement par lamivudine est interrompu, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de dépister d'éventuels signes de rechute de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Résistance clinique

Chez les patients atteints d'hépatite B chronique soit Ag HBe positifs soit Ag HBe négatifs le développement de mutants YMDD (tyrosine-méthionine-aspartate-aspartate) peut entraîner une diminution de la réponse thérapeutique à la lamivudine se traduisant par une augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT comparativement à ceux mesurés précédemment durant le traitement. Afin de réduire le risque de résistance chez les patients traités par lamivudine en monothérapie, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur, lorsque leurs taux d'ADN du VHB sont toujours détectables à, ou au delà de 24 semaines de traitement (voir rubrique 5.1).

Chez les patients co-infectés par le VIH et recevant déjà ou envisageant de recevoir un traitement par lamivudine ou l'association lamivudine-zidovudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH doit être maintenue (en général 150mg deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux).

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Les concentrations sériques (ASC) de la lamivudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison d'une diminution de la clairance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, la posologie doit donc être réduite. Si des doses inférieures à 100 mg sont nécessaires, la solution buvable devra être utilisée (voir Tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Posologie de Zeffix chez les patients ayant une diminution de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine ml/min	Dose initiale solution buvable	Dose d'entretien en une prise journalière
$30 \leq \text{Cl} < 50$	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
$15 \leq \text{Cl} < 30$	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
$5 \leq \text{Cl} < 15$	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
$\text{Cl} < 5$	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

Les données recueillies chez des patients traités par hémodialyse intermittente (séances de dialyse de durée inférieure ou égale à 4 heures, 2 ou 3 fois par semaine), montrent que l'adaptation initiale de la posologie de la lamivudine en fonction de la clairance de la créatinine ne nécessite pas d'autres ajustements posologiques au cours de la dialyse.

Insuffisance hépatique

Les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance hépatique, y compris ceux au stade terminal en attente d'une transplantation hépatique, montrent que la présence d'une atteinte hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Ainsi, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, excepté si l'insuffisance hépatique est associée à une insuffisance rénale.

Personnes âgées

Chez les patients âgés, une diminution de la fonction rénale liée à l'âge n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur l'exposition à la lamivudine, excepté chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Population pédiatrique

L'efficacité et le profil de sécurité d'emploi de Zeffix n'ont pas été établis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques 4.4 et 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

Mode d'administration

Voie orale.

Zeffix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exacerbations de l'hépatite

Exacerbations de l'hépatite au cours du traitement

Les exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique sont relativement fréquentes et se caractérisent par une élévation transitoire des taux sériques d'ALAT. Après initiation du traitement antiviral, les taux sériques d'ALAT peuvent augmenter chez certains patients, alors que les taux sériques d'ADN du VHB diminuent. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée, ces élévations des taux sériques d'ALAT ne s'accompagnent généralement pas d'une augmentation des concentrations sériques de bilirubine ou de signes révélateurs d'une décompensation hépatique.

Des sous-populations virales du VHB, présentant une diminution de la sensibilité à la lamivudine (mutant YMDD) ont été identifiées lors de traitements prolongés. Chez certains patients, le développement du mutant YMDD peut entraîner une exacerbation de l'hépatite, principalement mise en évidence par une élévation des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB (voir

rubrique 4.2). Chez les patients avec mutant YMDD, un autre médicament exempt de résistance croisée à la lamivudine doit être envisagé en remplacement ou en association à la lamivudine, selon les recommandations thérapeutiques en vigueur (voir rubrique 5.1).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Des exacerbations aiguës de l'hépatite ont été rapportées chez des patients ayant arrêté leur traitement contre l'hépatite B, généralement détectées par des élévations des taux sériques d'ALAT et une ré-émergence de l'ADN du VHB. Dans les études contrôlées de Phase III sans traitement actif pendant la phase de suivi, l'incidence des élévations des taux d'ALAT (plus de 3 fois le taux à l'inclusion) après l'arrêt du traitement s'est révélée supérieure dans le bras lamivudine (21 %) par rapport au bras placebo (8 %). Toutefois, une élévation des taux sériques d'ALAT, associée à une augmentation des taux de bilirubine, a été observée chez un faible pourcentage de patients et s'est révélée similaire dans les deux bras de traitement (voir le tableau 3 de la rubrique 5.1). Chez les patients traités par lamivudine, la majorité des élévations des taux d'ALAT post-traitement se sont produites entre 8 et 12 semaines après l'arrêt du traitement. La plupart de ces événements se sont résolus spontanément bien que quelques cas d'issue fatale aient été observés. Les patients pour lesquels le traitement par Zeffix est arrêté doivent faire l'objet d'une surveillance clinique régulière, ainsi que d'un suivi des marqueurs sériques de la fonction hépatique (taux d'ALAT et de bilirubine) pendant au moins quatre mois, puis en fonction de l'évolution des signes cliniques.

Exacerbation de l'hépatite chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée

Le risque de répllication virale est plus grand chez les patients transplantés et chez les patients atteints de cirrhose décompensée. En raison de l'altération de la fonction hépatique chez ces patients, une réactivation de l'hépatite à l'arrêt du traitement ou une perte d'efficacité pendant le traitement par la lamivudine peut conduire à une décompensation sévère, voire fatale. Pendant le traitement, ces patients doivent faire l'objet (au moins une fois par mois) d'un suivi des paramètres cliniques, virologiques et sérologiques associés à l'hépatite B, des fonctions rénale et hépatique, et de la réponse antivirale. En cas d'arrêt du traitement (quelle qu'en soit la raison), ces patients doivent faire l'objet d'un même suivi pendant une période d'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Le suivi des paramètres biologiques sanguins doit inclure au minimum : ALAT, bilirubine, albumine, urée, créatinine, ainsi que le statut virologique du patient : antigène - anticorps VHB et concentrations sériques en ADN du VHB, si possible. Les patients ayant des signes d'insuffisance hépatique pendant ou après traitement doivent être surveillés plus fréquemment et autant que nécessaire.

En cas de réactivation de l'hépatite après arrêt du traitement, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre d'apprécier l'intérêt d'une reprise du traitement par la lamivudine.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les principaux effets indésirables rapportés ont été des affections hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles du métabolisme (hyperlipasémie). Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Les troubles neurologiques peuvent être transitoires ou permanents. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur.

Population pédiatrique

La lamivudine a été administrée à des enfants âgés de 2 ans et plus et à des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée. Les données actuelles étant limitées, l'administration de lamivudine ne peut toutefois pas être recommandée chez ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Hépatite Delta ou hépatite C

L'efficacité de la lamivudine chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite Delta (D) ou de l'hépatite C n'a pas été établie et la prudence est recommandée.

Traitements immunosuppresseurs

De même, les données actuelles sont limitées quant à l'utilisation de la lamivudine chez les patients Ag HBe négatifs ("pré-core" mutants) et chez ceux recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, y compris une chimiothérapie anticancéreuse. La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Surveillance

Au cours du traitement par Zeffix, les patients doivent être régulièrement suivis. Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être évalués tous les trois mois et, chez les patients Ag HBe positifs, les taux d'Ag HBe doivent être évalués tous les six mois.

Co-infection par le VIH

Chez les patients co-infectés par le VIH et actuellement traités ou susceptibles d'être traités par la lamivudine ou par l'association lamivudine-zidovudine, la dose de lamivudine prescrite pour l'infection par le VIH (habituellement 150 mg deux fois par jour en association à d'autres antirétroviraux) doit être maintenue. Chez les patients co-infectés par le VIH et ne nécessitant pas de traitement antirétroviral, il existe un risque de mutation du VIH lors de l'utilisation de la lamivudine seule pour le traitement de l'hépatite B chronique.

Transmission de l'hépatite B

L'information disponible sur la transmission materno-fœtale du virus de l'hépatite B chez les femmes enceintes recevant un traitement par la lamivudine est limitée. Il convient donc de suivre les schémas thérapeutiques classiquement recommandés pour immuniser les nourrissons contre le virus de l'hépatite B.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le traitement par la lamivudine réduise le risque de transmission du virus de l'hépatite B à d'autres personnes. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

Interactions avec d'autres médicaments

Zeffix ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine (voir rubrique 4.5).

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Intolérance à certains excipients

Les patients ayant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en saccharase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients diabétiques doivent être informés que chaque dose de solution buvable (100 mg = 20 ml) contient 4 g de saccharose.

La solution buvable contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle. Ces substances peuvent causer des réactions allergiques chez certains patients. Il se peut que cette réaction soit retardée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

La probabilité d'interactions métaboliques est faible en raison du métabolisme réduit, d'une faible liaison aux protéines plasmatiques et de l'élimination essentiellement rénale sous forme inchangée de la lamivudine.

La lamivudine est essentiellement éliminée au niveau rénal par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique organique. Les interactions potentielles avec des médicaments co-administrés doivent donc être envisagées, notamment s'il s'agit de produits dont la principale voie d'élimination est une sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (ex. : triméthoprime). D'autres médicaments (ex. : ranitidine ou cimétidine) éliminés partiellement par ce mécanisme n'ont pas montré d'interaction avec la lamivudine.

Il ne devrait pas exister d'interactions cliniquement significatives entre la lamivudine et les produits éliminés en forte proportion par sécrétion anionique organique active ou par filtration glomérulaire. L'administration concomitante de triméthoprime et de sulfaméthoxazole (à la dose de 160 mg et 800 mg) entraîne une augmentation d'environ 40 % de l'exposition à la lamivudine. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ni sur celle du sulfaméthoxazole. Si ces deux traitements sont prescrits de manière concomitante, il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie de la lamivudine, sauf en cas d'insuffisance rénale.

Une augmentation modérée de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée lors de la co-administration de lamivudine. Cependant, l'imprégnation totale (ASC) à la zidovudine n'est pas modifiée de façon significative. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir rubrique 5.2).

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la lamivudine et l'interféron alpha lorsque ces deux médicaments sont co-administrés. Aucun signe d'interaction cliniquement significative n'a été décelé chez des patients traités simultanément par la lamivudine et des médicaments immunosuppresseurs d'usage courant (ex. : cyclosporine A). Néanmoins, aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée.

Emtricitabine

Zeffix ne doit pas être administré de façon concomitante avec d'autres analogues de la cytidine, telle que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités. Par ailleurs, Zeffix ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (voir rubrique 4.4).

Cladribine

In vitro, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Sorbitol

La co-administration de solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) et d'une dose unique de 300 mg (dose journalière chez l'adulte dans le traitement du VIH) de solution buvable de lamivudine a entraîné des diminutions dose-dépendantes de l'exposition à la lamivudine (ASC_{∞}) de 14%, 32% et 36% ainsi que de la C_{max} de la lamivudine de 28 %, 52 % et 55 % chez l'adulte. La co-administration chronique de Zeffix avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VHB doivent être envisagés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (voir rubrique 5.3). Le passage transplacentaire de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez la femme enceinte, les données du Registre des grossesses sous traitement antirétroviral issues de plus de 1000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine sur le fœtus ou le nouveau-né. Moins de 1 % de ces femmes étaient traitées pour le VHB, alors que la majorité d'entre elles étaient traitées contre le VIH avec des doses plus élevées de lamivudine et en association avec d'autres traitements. Zeffix peut être utilisé pendant la grossesse si le traitement est justifié d'un point de vue clinique.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente en cours de traitement par lamivudine, la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt du traitement devra être prise en considération.

Allaitement

Sur la base des données issues de plus de 200 paires mère-enfant traitées pour leur infection par le VIH, les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités de mères traitées pour leur infection par le VIH sont très faibles (moins de 4 % des concentrations sériques chez la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. La quantité totale de lamivudine ingérée par un nourrisson allaité est très faible et par conséquent susceptible d'entraîner une imprégnation produisant un effet antiviral sub-optimal. L'infection de la mère par le virus de l'hépatite B ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement à condition que le nouveau-né bénéficie à la naissance de mesures efficaces de prévention contre l'infection par le VHB ; par ailleurs, aucun lien entre une faible concentration de lamivudine présente dans le lait maternel et la survenue de réactions indésirables chez le nourrisson allaité n'a été mis en évidence. L'allaitement peut donc être envisagé chez les mères traitées par la lamivudine dans le cadre de leur infection par le VHB, tout en tenant compte du bénéfice attendu de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère. Dans le cas d'une transmission du VHB de la mère à l'enfant malgré une prophylaxie adéquate, l'arrêt de l'allaitement devra être envisagé en vue de réduire le risque d'apparition de mutants résistants à la lamivudine chez l'enfant.

Fertilité

Les études sur la reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que des cas de malaise et fatigue ont été rapportés pendant le traitement par lamivudine. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de la lamivudine doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques (à l'exception d'une élévation des ALAT et des CPK, voir ci-dessous) a été similaire chez les patients sous placebo et ceux traités par la lamivudine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été: malaise et fatigue, infections des voies respiratoires, gêne au niveau de la gorge et des amygdales, céphalées, douleur ou gêne abdominale, nausées, vomissements et diarrhée.

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables sont listées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et selon leur fréquence. La fréquence est précisée seulement pour les réactions considérées comme au moins possiblement liées à la lamivudine. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'attribution des catégories de fréquence aux effets indésirables est principalement basée sur l'expérience acquise au cours des essais cliniques, incluant 1 171 patients atteints d'hépatite B chronique et ayant reçu 100 mg de lamivudine.

Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence non connue :	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très rare :	Acidose lactique
Affections du système immunitaire :	
Rare :	Angioedème
Affections hépatobiliaires :	
Très fréquent :	Elévations des ALAT (voir rubrique 4.4).
Des exacerbations de l'hépatite, mises en évidence principalement par des élévations des taux sériques d'ALAT ont été rapportées pendant le traitement et après l'arrêt de la lamivudine. La plupart de ces effets ont disparu spontanément, cependant quelques décès ont été très rarement observés (voir rubrique 4.4).	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	Eruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent :	Elévations des CPK.
Fréquent :	Troubles musculaires incluant myalgies et crampes*
Fréquence indéterminée :	Rhabdomyolyses

* Dans les essais de Phase III, la fréquence de ces effets indésirables observée dans le groupe lamivudine n'était pas supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les enfants âgés de 2 à 17 ans sont limitées ; aucun nouveau signal de sécurité d'emploi n'a été identifié par rapport à la population adulte.

Autres populations spécifiques

Des cas de pancréatite et de neuropathie périphérique (ou paresthésies) ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH. L'incidence de ces troubles chez les patients traités pour une hépatite B chronique, était similaire dans les groupes lamivudine et placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Chez l'animal, l'administration unique de très fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité d'organe spécifique. Chez l'homme, peu de données sont disponibles sur les conséquences de l'ingestion de doses massives de lamivudine. Dans les cas de surdosage rapportés, aucun décès n'a été observé et l'évolution a été favorable sans qu'aucun signe ou symptôme spécifique n'ait été identifié.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est néanmoins nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique – Antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse. Code ATC : J05AF05.

La lamivudine est un agent antiviral très actif contre le virus de l'hépatite B dans toutes les lignées cellulaires testées et chez des animaux infectés expérimentalement.

Dans les cellules infectées ou saines, la lamivudine est transformée en un métabolite triphosphate (TP), qui constitue la forme active de la molécule mère. *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du dérivé tri-phosphaté au sein des hépatocytes varie entre 17 et 19 heures. La lamivudine triphosphate se comporte comme substrat de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'incorporation de lamivudine-TP dans le génome du VHB bloque la formation de l'ADN et sa réplication ultérieure.

La lamivudine-TP n'interfère pas avec le métabolisme cellulaire normal des désoxynucléotides et n'inhibe que faiblement les polymérases alpha et bêta de l'ADN des cellules de mammifères. En outre, la lamivudine-TP agit peu sur le contenu en ADN des cellules de mammifères.

Lors de tests visant à évaluer les effets potentiels de la lamivudine sur la structure, le contenu en ADN et la fonction des mitochondries, la lamivudine n'a pas induit de signes toxiques notables. La lamivudine a un très faible potentiel de réduction du contenu en ADN mitochondrial. Elle n'est pas incorporée de façon permanente dans l'ADN des mitochondries et n'agit pas comme un antagoniste de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial.

Expérience clinique

Expérience chez les patients Ag HBe positifs ayant une hépatite B chronique compensée

Au cours d'études contrôlées, un traitement d'une année par la lamivudine a :

- supprimé de manière significative la réplication de l'ADN du VHB (34 - 57 % des patients avaient un taux inférieur aux limites de détection) (Méthode d'hybridation Abbott Genostics – limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml),
- normalisé le taux des ALAT (40 – 72 % des patients),
- induit une séroconversion de l'Ag HBe (disparition de l'Ag HBe et détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'ADN du VHB [déterminé par des méthodes standards], 16 – 18 % des patients),

- amélioré l'histologie (38 – 52 % des patients ont eu une diminution de 2 points ou plus de leur score d'activité nécro-inflammatoire de Knodell [HAI]),
- réduit la progression de la fibrose (3 – 17 % des patients) et celle de la cirrhose.

La poursuite du traitement pendant deux années supplémentaires chez des patients n'ayant pas développé de séroconversion Ag HBe a permis de continuer à améliorer la fibrose septale, comme démontré dans des études contrôlées après un an de traitement initial. Les patients 41/82 (50 %) avec mutant YMDD et les patients 40/56 (71 %) sans mutant YMDD ont eu une amélioration de l'inflammation hépatique. Les patients 19/30 (63 %) sans mutant YMDD et les patients 22/44 (50 %) avec mutant ont eu une amélioration de la fibrose septale. Cinq pour cent (3/56) des patients sans mutant YMDD et 13 % (11/82) des patients avec mutant YMDD ont montré une aggravation de leur inflammation hépatique par rapport à la période avant traitement. L'évolution vers la cirrhose s'est produite chez 4/68 (6 %) des patients avec mutant YMDD et chez aucun patient sans mutant YMDD.

Dans une étude avec prolongation du traitement réalisée chez des patients asiatiques (NUCB3018), le taux de séroconversion Ag HBe et la normalisation du taux d'ALAT au terme de la 5^{ème} année de traitement étaient respectivement de 48 % (26/58) et 47 % (15/32). Chez les patients avec un taux élevé d'ALAT, la séroconversion Ag HBe était augmentée ; 77 % (20/26) des patients ayant un taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN ont eu une séroconversion. Au terme des 5 années, tous les patients avaient un taux d'ADN du VHB indétectable ou en dessous de celui avant traitement.

Les résultats complémentaires issus de cette étude, présentés en fonction de la présence ou non de la mutation YMDD, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité à 5 ans en fonction du statut YMDD (étude asiatique) – NUCB3018

	Patients, % (nombre)	
	Présence YMDD ¹	Absence YMDD ¹
<i>Présence ou non du mutant YMDD</i>		
<u>Séroconversion Ag HBe</u>		
Ensemble des patients	38 (15/40)	72 (13/18)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion ≤ 1 x LSN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
Patients avec taux d'ALAT à l'inclusion > 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Taux d'ADN du VHB indétectable</u>		
A l'inclusion ³	5 (2/40)	6 (1/18)
A la semaine 260 ⁴		
Négatif	8 (2/25)	0
Positif et < à l'inclusion	92 (23/25)	100 (4/4)
Positif et > à l'inclusion	0	0
<u>Retour à la normale du taux d'ALAT</u>		
A l'inclusion	28 (11/40)	33 (6/18)
Normal	73 (29/40)	67 (12/18)
Supérieur à la normale		
A la semaine 260	46 (13/28)	50 (2/4)
Normal	21 (6/28)	0
Supérieur à la normale et < à l'inclusion	32 (9/28)	50 (2/4)
Supérieur à la normale et > à l'inclusion		

- 1 Sont considérés comme patients mutant YMDD ceux avec plus de 5 % de mutant YMDD du VHB, quelle que soit la date du contrôle annuel au cours des 5 années de traitement - sont comptabilisés comme non mutant YMDD les patients avec plus de 95 % de VHB du type sauvage, à tous les contrôles annuels, durant les 5 années de traitement
- 2 Limite supérieure de la normale
- 3 Méthode d'hybridation Abbott Genostics (limite inférieure de détection < 1,6 pg/ml)
- 4 Méthode Chiron Quantiplex (limite inférieure de détection 0,7 Meq/ml)

Des données comparatives d'histologie étaient également disponibles en fonction de la présence ou non de mutant YMDD, mais elles étaient limitées à trois ans. Parmi les patients avec mutant YMDD du VHB, 18/39 (46 %) ont présenté une amélioration de l'activité nécro-inflammatoire et 9/39 (23 %) une aggravation. Chez les patients sans mutant, 20/27 (74 %) ont présenté une amélioration et 2/27 (7 %) une aggravation de l'activité nécro-inflammatoire.

Après séroconversion Ag HBe, la réponse sérologique et la rémission clinique sont généralement durables après arrêt du traitement par la lamivudine. Toutefois, une rechute peut survenir après une séroconversion. Dans une étude de suivi à long terme de patients ayant préalablement présenté une séroconversion et arrêté leur traitement par lamivudine, une rechute virologique tardive est survenue chez 39 % des patients. Par conséquent, après séroconversion Ag HBe, les patients doivent être périodiquement suivis afin de s'assurer que les réponses sérologique et clinique soient bien

maintenues. Chez les patients pour lesquels la réponse sérologique n'est pas durablement maintenue, la reprise du traitement par lamivudine ou par un autre agent antiviral devra être envisagée afin de contrôler de nouveau l'infection à VHB.

Après un an de traitement, chez des patients suivis pendant 16 semaines après l'arrêt du traitement, les élévations des taux d'ALAT mesurées à l'arrêt du traitement se sont révélées plus fréquentes dans le groupe lamivudine que dans le groupe placebo. Le tableau 3 présente une comparaison après traitement des élévations des taux d'ALAT, de la 52^{ème} à la 68^{ème} semaine, entre les patients ayant arrêté leur traitement par lamivudine à la 52^{ème} semaine et ceux, au sein des mêmes études, ayant reçu un placebo pendant toute la durée du traitement. Le pourcentage de patients avec une élévation des taux d'ALAT après traitement, associée à une augmentation des taux de bilirubine, était faible et similaire chez les patients des groupes "lamivudine" et "placebo".

Tableau 3 : Elévations des taux d'ALAT après arrêt du traitement dans 2 études contre placebo chez des adultes

Valeurs anormales	Nombre de patients avec élévation du taux d'ALAT/ Nombre de patients suivis*	
	Lamivudine	Placebo
ALAT ≥ 2 x la valeur à l'inclusion	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALAT ≥ 3 x la valeur à l'inclusion**	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALAT ≥ 2 x la valeur à l'inclusion et > 500 UI/l en valeur absolue du taux d'ALAT	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALAT ≥ 2 x la valeur à l'inclusion et taux de bilirubine > 2 x LSN et taux de bilirubine ≥ 2 x la valeur à l'inclusion	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Chaque patient peut figurer dans une ou plusieurs catégories.

** Comparable à une toxicité de grade 3 d'après les critères modifiés de l'OMS.

LSN = Limite Supérieure de la Normale.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique Ag HBe négatifs

Les données initiales montrent que l'efficacité de la lamivudine, après un an de traitement, est similaire chez des patients Ag HBe négatifs et Ag HBe positifs, avec :

- 71 % des patients ayant un taux d'ADN du VHB en dessous de la limite de détection,
- 67 % des patients ayant une normalisation des ALAT et
- 38 % des patients présentant une amélioration du score de Knodell.

A l'arrêt du traitement par la lamivudine, la majorité des patients (70 %) ont eu de nouveau une répllication virale. Les données sont issues d'une étude prolongée chez des patients Ag HBe négatifs (NUCAB3017) traités par la lamivudine. Après 2 années de traitement dans cette étude, les taux d'ALAT sont revenus à la normale et les taux d'ADN du VHB indétectables chez respectivement 30/69 (43 %) et 32/68 (47 %) des patients et une amélioration du score nécro-inflammatoire a pu être observée chez 18/49 (37 %) des patients. Chez les patients sans mutant YMDD, 14/22 (64 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 1/22 (5 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Chez les patients avec mutant, 4/26 (15 %) ont montré une amélioration de leur score nécro-inflammatoire et 8/26 (31 %) ont vu une dégradation par comparaison avant traitement. Aucun patient n'a développé de cirrhose, quel que soit le groupe.

Fréquence de l'émergence du mutant YMDD du VHB et impact sur la réponse au traitement

La lamivudine en monothérapie a entraîné la sélection du mutant YMDD chez approximativement 24 % des patients après un an de traitement, pouvant aller jusqu'à 69 % après 5 ans de traitement. Le développement du mutant YMDD est associé à une diminution de la réponse au traitement chez

certain patients, comme mis en évidence par l'augmentation des taux d'ADN du VHB et d'ALAT, comparativement aux taux précédents sous traitement, par la progression de signes et symptômes de l'hépatite et/ou l'aggravation des résultats nécro-inflammatoires. Etant donné le risque de mutant YMDD du VHB, le maintien d'une monothérapie par lamivudine n'est pas approprié chez les patients dont les taux sériques d'ADN du VHB sont détectables à, ou au-delà de 24 semaines de traitement (voir rubrique 4.4).

Dans une étude en double aveugle chez les patients atteints d'hépatite B chronique compensée avec mutant YMDD (NUC20904), présentant une diminution de la réponse virologique et biochimique à la lamivudine (n = 95), l'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement en cours (100 mg de lamivudine), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 log₁₀ copies/ml, comparativement à une augmentation médiane de 0,3 log₁₀ copies/ml chez les patients recevant la lamivudine en monothérapie. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale chez 31 % (14/45) des patients traités par l'association vs 6 % (3/47) des patients recevant uniquement la lamivudine. La suppression virale a été maintenue (étude de suivi NUC20917) au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) chez les patients traités par l'association, avec une amélioration persistante de la réponse virologique et biochimique.

Dans une étude rétrospective visant à déterminer les facteurs associés au rebond virologique, 159 patients asiatiques, Ag HBe positifs et traités par lamivudine, ont été suivis sur une période médiane de presque 30 mois. Le risque de développer une mutation YMDD était de 60 % chez les patients dont les taux d'ADN du VHB étaient supérieurs à 200 copies/ml après 6 mois (24 semaines) de traitement par lamivudine, comparé à 8 % pour les patients avec un taux d'ADN du VHB inférieur à 200 copies/ml. Au taux limite de 1 000 copies/ml, le risque de développer une mutation YMDD était de 63 % versus 13 % (études NUCB3009 et NUCB3018).

Expérience chez les patients atteints d'hépatite décompensée

La réalisation d'études contrôlées versus placebo n'a pas été jugée appropriée chez les patients ayant une atteinte hépatique décompensée. Dans les études non contrôlées où la lamivudine a été administrée avant et pendant une transplantation, une suppression de l'ADN du VHB et une normalisation du taux d'ALAT ont été démontrées. La poursuite du traitement par la lamivudine après la transplantation a permis une diminution de la réinfection du greffon par le VHB, une augmentation de la perte de l'Ag HBs, et un taux de survie à 1 an de 76 à 100 %.

En raison de l'immunosuppression associée, le taux d'émergence du mutant YMDD après 52 semaines de traitement a été, comme attendu, plus important (36 % - 64 %) chez les patients transplantés hépatiques que chez les patients immunocompétents avec hépatite B chronique (14 % - 32 %).

Quarante patients (Ag HBe négatif ou positif) avec, soit une maladie hépatique décompensée, soit un virus à VHB récurrent suite à une transplantation hépatique et un mutant YMDD, ont été inclus dans un bras en ouvert de l'étude NUC20904. L'ajout de 10 mg d'adéfovir dipivoxil par jour au traitement par la lamivudine (100 mg), pendant 52 semaines, a résulté en une diminution médiane du taux d'ADN du VHB de 4,6 log₁₀ copies/ml. Une amélioration de la fonction hépatique a également été observée après une année de traitement. Ce niveau de suppression virale a été maintenu (étude de suivi NUC20917) chez les patients traités par l'association au cours de la deuxième année de traitement (jusqu'à la semaine 104) et la plupart des patients ont présenté une amélioration des marqueurs de la fonction hépatique et ont continué à retirer un bénéfice clinique.

Expérience chez les patients atteints d'hépatite B chronique avec fibrose avancée et cirrhose

Dans une étude contrôlée par placebo chez 651 patients avec une hépatite B chronique cliniquement compensée et avec une fibrose ou une cirrhose histologiquement confirmée, le traitement par la lamivudine (durée médiane : 32 mois) a significativement diminué le taux global de progression de la maladie (34/436, 7,8 % pour la lamivudine vs 38/215, 17,7 % pour le placebo, p = 0,001) ; ceci a été mis en évidence par une réduction significative de la proportion de patients avec augmentation du score Child-Pugh (15/436, 3,4 % vs 19/215, 8,8 %, p = 0,023) et des patients ayant développé un carcinome hépatocellulaire (17/436, 3,9 % vs 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Le taux de progression

globale de la pathologie dans le groupe lamivudine était plus élevé pour les patients dont l'ADN virale du mutant YMDD était détectable (23/209, 11 %) comparé aux patients sans mutant YMDD. Cependant, la progression de la maladie chez les patients YMDD dans le groupe lamivudine était inférieure à celle du groupe placebo (respectivement 23/209, 11 % vs 38/214, 18 %). Au cours de cette étude, une séroconversion Ag HBe a été confirmée chez 47 % (118/252) des patients traités par lamivudine et 93 % (320/345) des patients traités par lamivudine avaient un ADN du VHB indétectable (VERSANT [version 1], méthode bDNA, limite inférieure de détection < 0,7 MEq/ml).

Expérience chez les enfants et les adolescents

La lamivudine a été administrée à des enfants et des adolescents atteints d'hépatite B chronique non décompensée au cours d'une étude contrôlée versus placebo portant sur 286 patients âgés de 2 à 17 ans. Les enfants inclus dans cette étude présentaient pour la plupart une hépatite B minime. Les enfants âgés de 2 à 11 ans ont reçu une dose de 3 mg/kg en une prise par jour (sans dépasser 100 mg par jour) et les adolescents de 12 ans et plus, une dose de 100 mg en une prise par jour. Cette posologie nécessite encore d'être validée. Les taux de séroconversion Ag HBe (détection des anticorps anti-HBe avec disparition de l'Ag HBe et de l'ADN du VHB) ne se sont pas révélés significativement différents entre le placebo et la lamivudine dans cette population (taux respectifs à un an : 13 % (12/95) dans le groupe placebo vs 22 % (42/191) dans le groupe lamivudine ; $p = 0,057$). L'incidence de la mutation YMDD était similaire à celle observée chez les adultes, et allait de 19 % à 52 semaines jusqu'à 45 % chez les patients recevant de la lamivudine pendant 24 mois sans interruption.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamivudine est bien absorbée au niveau gastro-intestinal et la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale se situe normalement entre 80 et 85 % chez l'adulte. Après administration orale, le temps moyen (t_{max}) d'obtention de la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure. A la dose thérapeutique (100 mg une fois par jour), la valeur de la C_{max} est de l'ordre de 1,1 à 1,5 $\mu\text{g/ml}$ et celle de la concentration résiduelle de 0,015 à 0,020 $\mu\text{g/ml}$.

L'administration de lamivudine au cours d'un repas entraîne un allongement de la valeur du t_{max} et une diminution de la valeur de la C_{max} (jusqu'à 47 %). Cependant, la quantité de lamivudine absorbée (ASC) demeure inchangée, de sorte que la lamivudine peut être administrée indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution est de 1,3 l/kg. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques et sa liaison aux protéines plasmatiques, en particulier l'albumine, est faible.

Un petit nombre d'observations indique que la lamivudine pénètre dans le système nerveux central et passe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le rapport moyen entre les concentrations de lamivudine observées dans le LCR et le sérum 2 à 4 heures après la prise orale du médicament était d'environ 0,12.

Biotransformation

La lamivudine est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5 à 10 %) et d'une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Élimination

La clairance systémique moyenne de la lamivudine est approximativement de 0,3 l/h/kg. Sa demi-vie d'élimination observée varie entre 5 et 7 heures. La majeure partie de la lamivudine est éliminée sous

forme inchangée dans les urines, après filtration glomérulaire et sécrétion active (système de transport cationique organique). La clairance rénale représente environ 70 % de l'élimination de la lamivudine.

Populations spécifiques

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'élimination de la lamivudine est altérée. Il est donc nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, la pharmacocinétique de la lamivudine est inchangée. Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, les données sont limitées ; chez ces patients, une altération de la fonction hépatique n'a pas de retentissement significatif sur la pharmacocinétique de la lamivudine, sauf si l'atteinte hépatique est associée à une atteinte rénale.

Chez les patients âgés, le profil pharmacocinétique de la lamivudine suggère que la diminution de la fonction rénale associée à l'âge n'a pas d'influence cliniquement significative sur l'exposition à la lamivudine, sauf si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études de toxicologie animale, l'administration de fortes doses de lamivudine n'a pas entraîné de toxicité majeure d'organe. Aux doses les plus élevées, des effets mineurs sur certains marqueurs des fonctions hépatique et rénale ont été observés, avec une diminution occasionnelle du poids du foie. Les seuls effets cliniquement pertinents étaient une diminution du nombre de globules rouges et une neutropénie. Cependant, ces troubles biologiques ont rarement été observés au cours des essais cliniques.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec de nombreux autres analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans un test de cytogénicité *in vitro* ainsi que dans le test du lymphome de souris. La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques environ 60 à 70 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'homme. L'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine n'ayant pas été confirmée par les tests *in vivo*, la lamivudine ne devrait pas entraîner de risque génotoxique chez les patients sous traitement.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le traitement par la lamivudine n'a pas eu d'effet tératogène ni d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. La lamivudine induit une létalité embryonnaire précoce chez la lapine gravide exposée à des concentrations de lamivudine comparables à celles obtenues chez l'être humain. Ceci n'a pas été observé chez le rat femelle, même après une exposition systémique très élevée.

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris avec la lamivudine n'ont pas montré de potentiel carcinogène pertinent pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Saccharose (20 % m/v),
- Parahydroxybenzoate de méthyle (E218),
- Parahydroxybenzoate de propyle (E216),
- Acide citrique (anhydre),
- Propylène glycol,
- Citrate de sodium,
- Arôme artificiel fraise,

- Arôme artificiel banane,
- Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture : 1 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant un flacon de 240 ml de solution buvable de lamivudine. Ce flacon est composé de polyéthylène de haute densité (HDPE) blanc, opaque avec fermeture de sécurité enfant. La boîte contient également un adaptateur en polyéthylène pour le dispositif d'administration à positionner sur le flacon et un dispositif d'administration de la solution buvable de 10 ml, composée d'un cylindre en polypropylène (gradué en ml) et d'un piston en polyéthylène.

Le dispositif d'administration de la solution buvable permet une mesure précise de la dose prescrite.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/114/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 juillet 1999

Date de dernier renouvellement : 23 Juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Comprimé pelliculé :

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Royaume-Uni

ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Pologne

Solution buvable :

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Allemagne

ou

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Royaume-Uni

ou

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON EXTÉRIEUR POUR LES COMPRIMÉS : boîte de 28 comprimés, boîte de
84 comprimés**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeffix 100 mg comprimés pelliculés
Lamivudine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lamivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S) , SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/114/001 : 28 comprimés
EU/1/99/114/002 : 84 comprimés

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zeffix 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte de 28 comprimés, boîte de 84 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeffix 100 mg comprimés
Lamivudine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON EXTÉRIEUR POUR LE FLACON DE SOLUTION BUVABLE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeffix 5 mg/ml solution buvable
Lamivudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution buvable contient 5 mg de lamivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient entre autres excipients :
du sucre (saccharose) et des conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et
parahydroxybenzoate de propyle (E216).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque flacon contient 240 ml de solution buvable.
La boîte contient un dispositif d'administration.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Ne pas conserver plus d'un mois après la première ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/114/003

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zeffix 5 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLUTION BUvable

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeffix 5 mg/ml solution buvable
Lamivudine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution buvable contient 5 mg de lamivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient entre autres excipients :
du sucre (saccharose) et des conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et
parahydroxybenzoate de propyle (E216).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Chaque flacon contient 240 ml de solution buvable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Ne pas conserver plus d'un mois après la première ouverture du flacon.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/114/003

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Zeffix 100 mg - comprimés pelliculés *Lamivudine*

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Zeffix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zeffix
3. Comment prendre Zeffix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zeffix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zeffix et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Zeffix est la lamivudine.

Zeffix est indiqué dans le traitement de l'infection à long terme (chronique) par le virus de l'hépatite B chez l'adulte.

Zeffix est un médicament antiviral qui empêche la multiplication du virus de l'hépatite B et appartient à une classe de médicaments appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)*.

Le virus de l'hépatite B infecte le foie et provoque une infection à long terme (chronique), ce qui peut conduire à une détérioration de cet organe. Zeffix peut être utilisé chez les personnes dont le foie est endommagé, mais fonctionne toujours normalement (maladie hépatique compensée), et en association avec d'autres médicaments chez celles dont le foie est endommagé et ne fonctionne plus normalement (maladie hépatique décompensée).

Zeffix agit en réduisant la quantité de virus de l'hépatite B dans votre organisme. Il permet ainsi de réduire les lésions du foie et d'améliorer son fonctionnement. Tout le monde ne répond pas au traitement par Zeffix de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement par des analyses sanguines régulières.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zeffix

Ne prenez jamais Zeffix :

- si vous êtes **allergique** à la lamivudine (substance active) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*mentionnés dans la rubrique 6*).
- Si vous pensez être dans ce cas, **parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Certaines personnes traitées par Zeffix ou par d'autres médicaments similaires sont plus à risque de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez déjà eu d'autres types de **maladies du foie**, telles qu'une hépatite C,
 - si vous souffrez d'un important **surpoids** (particulièrement si vous êtes une femme).
- **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant votre traitement par Zeffix. Pour plus d'information concernant les risques, **reportez-vous à la rubrique 4.**

Vous ne devez pas interrompre votre traitement par Zeffix sans l'avis de votre médecin, car il existe un risque d'aggravation de votre hépatite B après l'arrêt des prises. A ce titre, votre médecin vous surveillera au moins pendant quatre mois après l'arrêt de votre traitement pour détecter tout problème éventuel. Cette surveillance comportera quelques prises de sang destinées à déceler toute augmentation des taux d'enzymes hépatiques, pouvant indiquer une atteinte au niveau du foie. **Pour plus d'informations concernant l'utilisation de Zeffix, reportez-vous à la rubrique 3.**

Protégez les autres

L'infection par le virus de l'hépatite B se transmet par relation sexuelle avec une personne infectée, ou par contact avec du sang contaminé (par exemple, en cas de partage d'aiguilles pour injection). Zeffix ne prévient pas la transmission du virus à d'autres personnes. Afin d'éviter à d'autres personnes d'être contaminées par le virus de l'hépatite B :

- **Utilisez un préservatif** lors de vos relations sexuelles (orales ou par pénétration).
- **Ne prenez aucun risque de contamination par le sang** - par exemple, ne partagez pas vos aiguilles.

Autres médicaments et Zeffix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou prévoyez de prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans ordonnance.

N'oubliez pas de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous commencez à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement par Zeffix.

Ne prenez pas les médicaments suivants avec Zeffix :

- les médicaments (généralement sous forme liquide) contenant du sorbitol et autres polyols (tels que xylitol, mannitol, lactitol ou maltitol), s'ils sont utilisés régulièrement
 - d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisée dans le traitement de l'**infection par le VIH** (parfois appelé virus du SIDA)
 - l'emtricitabine, utilisée pour traiter l'**infection par le VIH** ou l'**infection par le virus de l'hépatite B**
 - la cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**.
- **Prévenez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de concevoir un enfant :

- **Discutez avec votre médecin** des risques encourus et des bénéfices attendus d'un traitement par Zeffix pendant votre grossesse.

N'arrêtez pas le traitement par Zeffix sans l'avis de votre médecin.

Allaitement

Zeffix peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter :

- **Parlez-en à votre médecin** avant de prendre Zeffix.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lors du traitement par Zeffix, il est possible que vous ressentiez de la fatigue, ce qui pourrait modifier votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

→ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines, à moins que vous ne soyez certain de ne pas être affecté.**

3. Comment prendre Zeffix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Consultez régulièrement votre médecin

Zeffix vous aide à contrôler votre hépatite B. Vous devez continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de contrôler votre infection et de stopper l'aggravation de votre maladie.

→ **Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Zeffix** sans son avis.

Quelle quantité de Zeffix aurez-vous besoin de prendre

La dose recommandée est d'un comprimé (soit 100 mg de lamivudine) de Zeffix une fois par jour.

Votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible si vous avez des problèmes au niveau des reins. Une solution buvable de Zeffix est disponible pour le traitement des patients nécessitant une réduction de la dose habituelle ou qui sont dans l'incapacité d'avaler des comprimés.

→ **Prévenez votre médecin** si vous pensez que vous êtes dans ce cas.

Si vous prenez déjà un autre médicament qui contient de la lamivudine pour une infection par le VIH, votre médecin continuera de vous traiter à la dose la plus forte (généralement de 150 mg deux fois par jour), car la dose de lamivudine que contient Zeffix (100 mg) n'est pas suffisante pour traiter une infection par le VIH. Si vous envisagez de changer votre traitement contre le VIH, parlez-en tout d'abord à votre médecin.

Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Zeffix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de Zeffix que vous n'auriez dû

La prise accidentelle de trop fortes doses de Zeffix ne devrait pas entraîner de problèmes graves. Mais si vous prenez accidentellement une trop forte dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien, ou bien le service d'urgence de l'hôpital le plus proche pour avis.

Si vous oubliez de prendre Zeffix

Si vous avez oublié de prendre une dose de votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible, puis poursuivez votre traitement normalement. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre Zeffix

Vous ne devez jamais arrêter Zeffix sans avoir consulté votre médecin, au risque que votre hépatite ne s'aggrave (*voir rubrique 2*). Si vous arrêtez de prendre Zeffix, votre médecin surveillera votre état de santé pendant au moins quatre mois afin de vérifier qu'il n'y ait pas de problème. Cette surveillance comportera des prises de sang destinées à déceler toute augmentation des taux d'enzymes hépatiques, pouvant indiquer une atteinte au niveau du foie.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets secondaires fréquemment rapportés au cours des études cliniques réalisées avec Zeffix étaient : fatigue, infections des voies respiratoires, gêne au niveau de la gorge, maux de tête, douleur d'estomac ou gêne gastrique, nausées, vomissements et diarrhée, augmentation des enzymes du foie et des enzymes produites par les muscles (*voir ci-dessous*).

Réactions allergiques

Elles sont rares (elles peuvent concerner **jusqu'à une personne sur 1000**). Les signes incluent :

- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres
- difficultés pour avaler ou pour respirer.

➔ **Contactez immédiatement un médecin** si vous observez l'un de ces symptômes. **Arrêtez de prendre Zeffix.**

Effets indésirables éventuellement liés à la prise de Zeffix

Effet indésirable très fréquent (qui peut concerner **plus d'une personne sur 10**) pouvant être identifié par une analyse de sang :

- augmentation du taux de certaines enzymes produites par le foie (appelées *transaminases*), pouvant être un signe d'inflammation ou de lésions du foie.

Effet indésirable fréquent (qui peut concerner **jusqu'à une personne sur 10**) :

- crampes et douleurs musculaires,
- éruption cutanée ou urticaire, sur n'importe quelle partie du corps.

Effet indésirable fréquent pouvant être identifié par une analyse de sang :

- augmentation du taux d'une enzyme produite dans les muscles (appelée *créatine phosphokinase*) pouvant être un signe d'endommagement des tissus corporels.

Effet indésirable très rare (qui peut concerner **jusqu'à une personne sur 10 000**) :

- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang).

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont survenus chez un très faible nombre de sujets, mais leur fréquence exacte n'est pas connue :

- destruction du tissu musculaire,
- aggravation de l'hépatite après l'arrêt de Zeffix ou pendant le traitement si le virus de l'hépatite B devient résistant à Zeffix. Comme pour toute atteinte grave du foie celle-ci peut être fatale chez certaines personnes,

Effet indésirable pouvant être identifié par une analyse de sang :

- diminution du nombre de cellules sanguines importantes pour la coagulation (*thrombocytopenie*).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable

➔ **Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zeffix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette.

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zeffix

La substance active est la lamivudine. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lamivudine.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80, oxyde de fer synthétique jaune, oxyde de fer synthétique rouge.

Comment se présente Zeffix et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Zeffix sont conditionnés dans des plaquettes. Ils sont présentés dans des boîtes contenant 28 ou 84 comprimés, avec étiquette d'inviolabilité. Les comprimés sont de couleur caramel, de forme oblongue, biconvexes et gravés « GX CG5 » sur l'une des faces.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Fabricant

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Royaume-Uni

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

Notice : Information du patient

Zeffix 5 mg/ml - solution buvable

Lamivudine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Zeffix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zeffix
3. Comment prendre Zeffix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zeffix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zeffix et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Zeffix est la lamivudine.

Zeffix est indiqué dans le traitement de l'infection à long terme (chronique) par le virus de l'hépatite B chez l'adulte.

Zeffix est un médicament antiviral qui empêche la multiplication du virus de l'hépatite B et appartient à une classe de médicaments appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)*.

Le virus de l'hépatite B infecte le foie et provoque une infection à long terme (chronique), ce qui peut conduire à une détérioration de cet organe. Zeffix peut être utilisé chez les personnes dont le foie est endommagé mais fonctionne toujours normalement (*maladie hépatique compensée*), et en association avec d'autres médicaments chez celles dont le foie est endommagé et ne fonctionne plus normalement (*maladie hépatique décompensée*).

Zeffix agit en réduisant la quantité de virus de l'hépatite B dans votre organisme. Il permet ainsi de réduire les lésions du foie et d'améliorer son fonctionnement. Tout le monde ne répond pas au traitement par Zeffix de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement par des analyses sanguines régulières.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zeffix

Ne prenez jamais Zeffix :

- si vous êtes **allergique** à la lamivudine (substance active) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (*mentionnés dans la rubrique 6*).
- ➔ Si vous pensez être dans ce cas, **parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Certaines personnes traitées par Zeffix ou par d'autres médicaments similaires sont plus à risque de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez déjà eu d'autres types de **maladies du foie**, telles qu'une hépatite C,
 - si vous souffrez d'un important **surpoids** (particulièrement si vous êtes une femme).
- ➔ **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant votre traitement par Zeffix. **Pour plus d'information concernant les risques, reportez-vous à la rubrique 4.**

Vous ne devez pas interrompre votre traitement par Zeffix sans l'avis de votre médecin, car il existe un risque d'aggravation de votre hépatite B après l'arrêt des prises. A ce titre, votre médecin vous surveillera pendant au moins quatre mois après l'arrêt de votre traitement pour détecter tout problème éventuel. Cette surveillance comportera quelques prises de sang destinées à déceler toute augmentation des taux d'enzymes hépatiques, pouvant indiquer une atteinte au niveau du foie. **Pour plus d'informations concernant l'utilisation de Zeffix, reportez-vous à la rubrique 3.**

Protégez les autres

L'infection par le virus de l'hépatite B se transmet par relation sexuelle avec une personne infectée, ou par contact avec du sang contaminé (par exemple, en cas de partage d'aiguilles pour injection). Zeffix ne prévient pas la transmission du virus à d'autres personnes. Afin d'éviter à d'autres personnes d'être contaminées par le virus de l'hépatite B :

- **Utilisez un préservatif** lors de vos relations sexuelles (orales ou par pénétration).
- **Ne prenez aucun risque de contamination par le sang** - par exemple, ne partagez pas vos aiguilles.

Autres médicaments et Zeffix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou prévoyez de prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans ordonnance.

N'oubliez pas de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous commencez à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement par Zeffix.

Ne prenez pas les médicaments suivants avec Zeffix :

- les médicaments (généralement sous forme liquide) contenant du sorbitol et autres polyols (tels que xylitol, mannitol, lactitol ou maltitol), s'ils sont utilisés régulièrement
 - d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisée dans le traitement de **l'infection par le VIH** (parfois appelé virus du SIDA)
 - l'emtricitabine, utilisée pour traiter **l'infection par le VIH** ou **l'infection par le virus de l'hépatite B**
 - la cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**.
- ➔ **Prévenez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de concevoir un enfant :

- ➔ **Discutez avec votre médecin** des risques encourus et des bénéfices attendus d'un traitement par Zeffix pendant votre grossesse.

N'arrêtez pas le traitement par Zeffix sans l'avis de votre médecin.

Allaitement

Zeffix peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter :

- ➔ **Parlez-en à votre médecin** avant de prendre Zeffix.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lors du traitement par Zeffix, il est possible que vous ressentiez de la fatigue, ce qui pourrait modifier votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

→ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines, à moins que vous ne soyez certain de ne pas être affecté.**

Zeffix contient du sucre et des conservateurs

Si vous êtes diabétique, veuillez noter que chaque dose de Zeffix (100 mg = 20 ml) contient 4 g de saccharose.

Zeffix contient du saccharose. Si votre médecin vous a mis en garde au sujet d'une intolérance à certains sucres, veuillez le contacter avant la prise de ce médicament. Le saccharose peut être nocif pour les dents.

Zeffix contient également des conservateurs (*parahydroxybenzoates*) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

3. Comment prendre Zeffix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Consultez régulièrement votre médecin

Zeffix vous aide à contrôler votre hépatite B. Vous devez continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de contrôler votre infection et de stopper l'aggravation de votre maladie.

→ **Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Zeffix** sans son avis.

Quelle quantité de Zeffix aurez-vous besoin de prendre

La dose recommandée est de 20 ml (soit 100 mg de lamivudine) **de Zeffix une fois par jour.**

Votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible si vous avez des problèmes au niveau des reins.

→ **Prévenez votre médecin** si vous pensez que vous êtes dans ce cas.

Si vous prenez déjà un autre médicament qui contient de la lamivudine pour une infection par le VIH, votre médecin continuera de vous traiter à la dose la plus forte (généralement de 150 mg deux fois par jour), car la dose de lamivudine que contient Zeffix (100 mg) n'est pas suffisante pour traiter une infection par le VIH. Si vous envisagez de changer votre traitement contre le VIH, parlez-en tout d'abord à votre médecin.

Zeffix peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Reportez-vous au schéma et aux instructions de mesure et de prise d'une dose du médicament figurant après la rubrique 6 de cette notice.

Si vous avez pris plus de Zeffix que vous n'auriez dû

La prise accidentelle de trop fortes doses de Zeffix ne devrait pas entraîner de problèmes graves. Mais si vous prenez accidentellement une trop forte dose, contactez votre médecin ou votre pharmacien, ou bien le service d'urgence de l'hôpital le plus proche pour avis.

Si vous oubliez de prendre Zeffix

Si vous avez oublié de prendre une dose de votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible, puis poursuivez votre traitement normalement. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre Zeffix

Vous ne devez jamais arrêter Zeffix sans avoir consulté votre médecin, au risque que votre hépatite ne s'aggrave (*voir rubrique 2*). Si vous arrêtez de prendre Zeffix, votre médecin surveillera votre état de santé pendant au moins quatre mois afin de vérifier qu'il n'y ait pas de problème. Cette surveillance comportera des prises de sang destinées à déceler toute augmentation des taux d'enzymes hépatiques, pouvant indiquer une atteinte au niveau du foie.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets secondaires fréquemment rapportés au cours des études cliniques réalisées avec Zeffix étaient : fatigue, infections des voies respiratoires, gêne au niveau de la gorge, maux de tête, douleur d'estomac ou gêne gastrique, nausées, vomissements et diarrhée, augmentation des enzymes du foie et des enzymes produites par les muscles (*voir ci-dessous*).

Réactions allergiques

Elles sont rares (elles peuvent concerner **jusqu'à une personne sur 1000**). Les signes incluent :

- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres,
- difficultés pour avaler ou pour respirer.

➔ **Contactez immédiatement un médecin** si vous observez l'un de ces symptômes. **Arrêtez de prendre Zeffix.**

Effets indésirables éventuellement liés à la prise de Zeffix

Effet indésirable très fréquent (qui peut concerner **plus d'une personne sur 10**) pouvant être identifié par une analyse de sang :

- augmentation du taux de certaines enzymes produites par le foie (appelées *transaminases*), pouvant être un signe d'inflammation ou de lésions du foie.

Effet indésirable fréquent (qui peut concerner **jusqu'à une personne sur 10**) :

- crampes et douleurs musculaires,
- éruption cutanée ou urticaire, sur n'importe quelle partie du corps.

Effet indésirable fréquent pouvant être identifié par une analyse de sang :

- augmentation du taux d'une enzyme produite dans les muscles (appelée créatine phosphokinase) pouvant être un signe d'endommagement des tissus corporels.

Effet indésirable très rare (qui peut concerner **jusqu'à une personne sur 1000**) :

- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang).

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont survenus chez un très faible nombre de sujets, mais leur fréquence exacte n'est pas connue :

- destruction du tissu musculaire,
- aggravation de l'hépatite après l'arrêt de Zeffix ou pendant le traitement si le virus de l'hépatite B devient résistant à Zeffix. Comme pour toute atteinte grave du foie celle-ci peut être fatale chez certaines personnes,

Effet indésirable pouvant être identifié par une analyse de sang :

- diminution du nombre de cellules sanguines importantes pour la coagulation (*thrombocytopenie*).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable

→ **Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zeffix

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne pas conserver plus d'un mois après la première ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zeffix

La substance active est la lamivudine. La solution buvable contient 5 mg de lamivudine par ml.

Les autres composants sont : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), acide citrique, propylène glycol, citrate de sodium, arôme artificiel fraise, arôme artificiel banane, eau purifiée.

Comment se présente Zeffix et contenu de l'emballage extérieur

La solution buvable de Zeffix est conditionnée dans une boîte en carton, contenant un flacon en polyéthylène blanc avec fermeture de sécurité enfant. La solution est limpide, incolore à jaune pâle, aromatisée fraise-banane. Le flacon contient 240 ml de solution buvable de lamivudine à 5 mg/ml. Un dispositif d'administration pour usage oral avec des graduations en ml, ainsi qu'un adaptateur pour le dispositif d'administration, qui doit être fixé sur le flacon à la première utilisation, sont inclus dans la boîte.

Fabricant

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Allemagne

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

ou

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Royaume-Un

ou

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

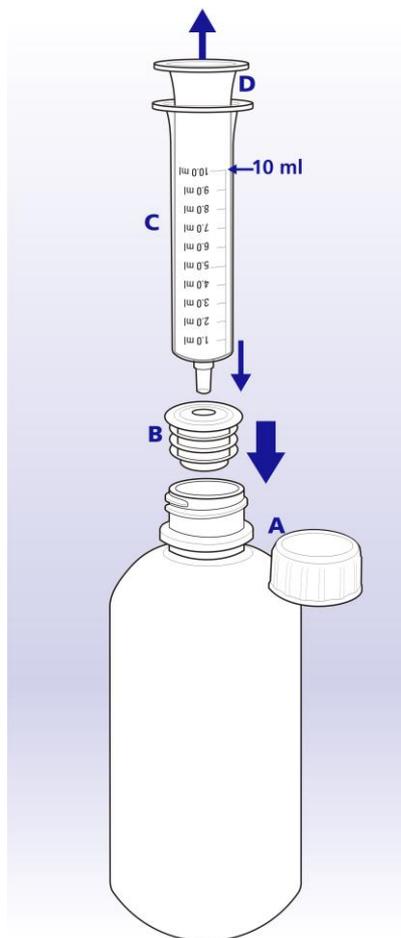
United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

Comment mesurer la dose et prendre le médicament



Utilisez le dispositif d'administration contenu dans la boîte afin de mesurer avec précision la dose prescrite (voir aussi la rubrique 3).

Lorsqu'il est rempli, le dispositif d'administration contient **10 ml de solution**.

- 1 Retirez le bouchon avec fermeture de sécurité pour enfants (A) du flacon.**
Conservez-le précieusement.
- 2 Enfoncez fermement l'adaptateur (B) le plus profondément possible dans le goulot du flacon,** tout en tenant le flacon.
- 3 Introduisez fermement le dispositif d'administration (C) dans l'adaptateur.**
- 4 Retournez le flacon.
- 5 Tirez le piston du dispositif d'administration (D) jusqu'au volume correspondant à la première fraction de votre dose totale.**
- 6 Remettez le flacon à l'endroit. **Retirez le dispositif d'administration de l'adaptateur.**
- 7 Placez le dispositif d'administration dans votre bouche** en plaçant l'extrémité du dispositif d'administration contre l'intérieur de la joue. **Poussez lentement le piston,** de façon à vous laisser le temps d'avaler le liquide. **N'appuyez pas trop fort** et évitez de projeter un jet de liquide au fond de la gorge, afin de ne pas vous étouffer.
- 8 Répétez les étapes 3 à 7** de la même façon jusqu'à ce que vous ayez pris la totalité de votre dose. Par exemple, si la dose qui vous a été prescrite est de 20 ml, vous devrez prendre deux dispositifs d'administration pleins de solution.

- 9 Le dispositif d'administration étant retiré du flacon, rincez-le** soigneusement à l'eau claire. Laissez-le sécher complètement avant de le réutiliser. Laissez l'adaptateur sur le flacon.
- 10 Refermez soigneusement le flacon** avec le bouchon.