

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **COMBIVIR**[®]

lamivudine et zidovudine

Comprimés contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé Shire Canada
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
10 août 2010

Numéro de contrôle : 140577

©2010 ViiV Soins de santé Shire Canada. Tous droits réservés.

[®]COMBIVIR est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé Shire Canada.

*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	21
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	33
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	48

Pr COMBIVIR®

lamivudine et zidovudine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine) est indiqué pour :

- le traitement des patients atteints d'une infection par le VIH et chez qui un traitement antirétroviral est justifié.

Les données d'essais cliniques se rapportant à l'administration de COMBIVIR® sont limitées. (Les données de bioéquivalence sont présentées à la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.)

CONTRE-INDICATIONS

- COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine) est contre-indiqué chez les patients qui ont fait preuve antérieurement d'une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des ingrédients de ce produit. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. Il est déconseillé d'administrer COMBIVIR® en concomitance avec 3TC® ou RETROVIR® (AZT).
- La zidovudine étant l'un des principes actifs de COMBIVIR®, celui-ci est contre-indiqué chez les patients ayant des taux anormalement bas de polynucléaires neutrophiles ($< 0,75 \times 10^9/L$) ou d'hémoglobine ($< 7,5 \text{ g/dL}$ ou $4,65 \text{ mmol/L}$).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Généralités

La fréquence des effets indésirables semble augmenter au fur et à mesure que la maladie progresse. Les patients doivent donc être surveillés étroitement, en particulier lorsque la maladie s'aggrave.

Avant d'administrer tout agent en concomitance avec COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine), on doit consulter les renseignements thérapeutiques complets relatifs à cet agent.

Les patients doivent être mis en garde contre les dangers de l'automédication.

Effets indésirables graves

Zidovudine

Plusieurs effets indésirables graves ont été rapportés en pratique clinique pendant l'administration de la zidovudine. On a fait état de rares cas de pancréatite, d'hypersensibilité (y compris un cas d'anaphylaxie), de vascularite et de convulsions. Ces effets, à l'exception de l'hypersensibilité, ont aussi été associés à l'infection par le VIH. Des altérations de la pigmentation de la peau et des ongles ont été reliées à l'administration de la zidovudine.

Lamivudine

Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés consécutivement à l'emploi de la lamivudine en pratique clinique. On a ainsi relevé des cas d'anaphylaxie, de rhabdomyolyse et de neuropathie périphérique, qui sont toutefois demeurés rares (moins de 1/1 000 patients) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Rien ne prouve que les antirétroviraux actuels, y compris COMBIVIR[®], éliminent le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou contamination sanguine. On doit en informer le patient et lui recommander de continuer à prendre les précautions qui s'imposent.

Il est recommandé de réduire la dose de lamivudine administrée aux adultes pesant moins de 50 kg (110 lb); par conséquent, ces personnes, devant prendre une dose réduite de lamivudine et une dose normale de zidovudine, ne pourraient être candidates à un traitement à l'aide des comprimés COMBIVIR[®]. Consulter les renseignements thérapeutiques complets sur 3TC[®] et sur RETROVIR[®] (AZT) pour savoir comment procéder aux ajustements posologiques adéquats.

Endocrinien/métabolisme

Redistribution du tissu adipeux

Une redistribution/accumulation du tissu adipeux se traduisant par une obésité tronculaire, une accumulation graisseuse cervicodorsale (« bosse de bison »), une perte de la masse graisseuse au niveau des membres et du visage, ainsi que par une augmentation de la taille des seins et une « silhouette cushingoïde » a été observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral.

Le mécanisme en cause et les conséquences à long terme de ces effets sont pour l'heure inconnus. Aucun lien de causalité n'a été établi.

Hématologique

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

Une anémie, une neutropénie et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie) peuvent survenir chez des patients prenant de la zidovudine. Ces effets ont été plus fréquents après l'administration de fortes doses de zidovudine (1 200 à 1 500 mg/jour) et en présence d'un appauvrissement de la réserve médullaire avant le traitement, notamment lorsque l'infection à VIH était à un stade avancé (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). C'est pourquoi les paramètres hématologiques doivent être surveillés étroitement (voir la section CONTRE-INDICATIONS) chez les patients recevant COMBIVIR[®].

Ces effets hématologiques ne sont habituellement pas observés avant quatre à six semaines de traitement. Lorsqu'une infection symptomatique à VIH est à un stade avancé, il est généralement recommandé de réaliser des analyses de sang au moins toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et au moins tous les mois par la suite. Si l'infection à VIH est à un stade précoce, les effets hématologiques indésirables sont peu fréquents. Selon l'état de santé général du patient, les analyses de sang peuvent être effectuées moins souvent, par exemple tous les un à trois mois.

Aplasia médullaire

COMBIVIR[®] doit être administré avec une extrême prudence aux patients présentant une aplasia médullaire se manifestant par une numération granulocytaire $< 1\,000$ cellules/mm³ ou par un taux d'hémoglobine $< 9,5$ g/dL. Chez les patients présentant une infection symptomatique parvenue à un stade avancé, l'anémie et la granulocytopenie ont été les effets indésirables les plus importants (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de pancytopenie ont été associés à l'administration de zidovudine mais, la plupart du temps, les valeurs sanguines se sont rétablies après l'interruption du traitement.

De plus, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la zidovudine si une anémie sévère ou une aplasia médullaire survient pendant le traitement par COMBIVIR[®] ou encore si le patient présente une insuffisance médullaire préexistante, par exemple un taux d'hémoglobine < 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou un nombre de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$. Étant donné qu'un ajustement posologique de COMBIVIR[®] n'est pas possible, des préparations distinctes de zidovudine et de lamivudine doivent être utilisées (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux en monothérapie ou en association, y compris la lamivudine et la zidovudine. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

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

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

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

L'administration concomitante de zidovudine et d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation doit être évitée étant donné que la toxicité de ces produits peut s'intensifier (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B

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

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C

Une exacerbation de l'anémie due à la ribavirine a été signalée lorsque la zidovudine faisait partie du traitement anti-VIH, mais le mécanisme en cause n'a pas été élucidé. Par conséquent, il n'est pas conseillé d'administrer la ribavirine avec la zidovudine, et on doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie provoquée par la zidovudine.

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

Des études *in vitro* montrent que la ribavirine peut réduire la phosphorylation d'analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine et la zidovudine. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, perte de la suppression virologique du VIH et du VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été coadministrée avec la lamivudine ou la zidovudine chez des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC, **une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, recevant un traitement antirétroviral d'association pour le VIH et de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine.** Les patients recevant de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine et COMBIVIR[®] doivent être surveillés de près afin que tout signe de toxicité associé au traitement, notamment la décompensation hépatique, la neutropénie et l'anémie, soit détecté. L'arrêt de COMBIVIR[®] doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par l'interféron alpha, la ribavirine ou les deux doit également être envisagée s'il y a aggravation des signes cliniques toxiques, par exemple une décompensation hépatique (par ex., score de Child Pugh > 6) (voir les renseignements thérapeutiques complets de l'interféron et de la ribavirine).

Immunitaire

Reconstitution immunitaire

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

Ophtalmologique

Myopathie

Une myopathie et une myosite reproduisant les changements pathologiques causés par l'infection par le VIH ont été associées à l'administration prolongée de zidovudine, et peuvent survenir dans le cadre d'un traitement par COMBIVIR[®].

Rénal

Un accroissement des effets toxiques dus à COMBIVIR[®] est possible chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, en raison de la clairance rénale réduite du médicament. Par conséquent, il peut être nécessaire d'ajuster les doses de lamivudine et de zidovudine. On recommande ainsi de ne pas utiliser COMBIVIR[®] chez les patients dont la fonction rénale est altérée (clairance de la créatinine ≤ 50 mL/min), mais plutôt d'administrer 3TC[®] (lamivudine) et RETROVIR[®] (AZT ou zidovudine) en concomitance. Consulter les monographies de 3TC[®] (lamivudine) et de RETROVIR[®] (AZT) (zidovudine) pour savoir comment procéder aux ajustements posologiques appropriés.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi de COMBIVIR® chez la femme enceinte.

Conformément aux données indiquant que le médicament traverse le placenta par diffusion passive, les concentrations de lamivudine dans le sérum des nourrissons à la naissance étaient comparables à celles qui ont été relevées dans le sérum de la mère et du cordon ombilical.

Un essai à double insu avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo, a été effectué chez des femmes enceintes infectées par le VIH afin d'établir l'utilité de la zidovudine pour prévenir la transmission du VIH de la mère au fœtus. La fréquence des anomalies congénitales a été semblable chez les nourrissons nés de mère traitée par la zidovudine et chez ceux nés de mère ayant reçu le placebo. Ces anomalies se sont développées pendant la période d'embryogenèse (avant 14 semaines) ou ont été dépistées par échographie avant ou immédiatement après le début de l'administration du médicament à l'étude.

Les conséquences à long terme de l'administration de la zidovudine pour le fœtus et le nourrisson ne sont pas connues, pas plus que ne le sont les effets à long terme de l'administration précoce ou de courte durée de la zidovudine aux femmes enceintes.

Des cas d'hyperlactémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore la pertinence clinique de l'hyperlactémie transitoire. Un retard du développement, des convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont également été signalés dans de très rares cas. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission verticale du VIH.

Des études portant sur les effets de la lamivudine sur la reproduction animale n'ont pas indiqué d'effets tératogènes et n'ont pas révélé d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle. On a observé des cas d'embryolétalité précoce induite par la lamivudine chez des lapines gravides ayant reçu des doses produisant une exposition comparable à celle observée chez l'humain.

Étant donné que les études sur la reproduction animale ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, l'administration de COMBIVIR® durant la grossesse ne doit être envisagée que si l'utilité thérapeutique prévue l'emporte sur les risques éventuels. Il n'est pas recommandé d'administrer COMBIVIR® durant les trois premiers mois de la grossesse à moins que les bienfaits ne l'emportent sur le risque.

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse : Pour connaître les effets de COMBIVIR[®] sur la mère et le fœtus pendant la grossesse, un registre des femmes enceintes soumises à un traitement antirétroviral a été élaboré. On encourage les médecins à y inscrire leurs patientes en appelant le service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé Shire Canada (1-877-393-8448).

Femmes qui allaitent

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'empêcher la transmission du VIH. La lamivudine et la zidovudine sont excrétées dans le lait maternel humain à des concentrations similaires à celles présentes dans le sérum. Étant donné que la lamivudine, la zidovudine et le VIH passent dans le lait maternel, il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement par COMBIVIR[®].

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

La zidovudine est excrétée dans le lait maternel humain. Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à 13 femmes infectées par le VIH, les concentrations moyennes de zidovudine dans le lait maternel et dans le sérum étaient semblables. Aussi, on recommande aux mères de ne pas allaiter leur enfant si elles prennent COMBIVIR[®].

Pédiatrie

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de COMBIVIR[®] chez les enfants (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

L'emploi de COMBIVIR[®] n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans étant donné qu'il n'est pas possible de réduire la dose en fonction du poids de l'enfant (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Un essai de bioéquivalence mené chez des humains a montré que les effets indésirables cliniques associés à COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine) dans un groupe de 24 sujets étaient similaires aux effets observés consécutivement à l'administration concomitante de 150 mg de 3TC[®] et de 300 mg de RETROVIR[®] (AZT) en comprimés séparés. Tous les effets indésirables étaient de faible intensité. Les effets le plus fréquemment signalés après l'administration d'une dose unique de COMBIVIR[®] ont été les céphalées ou les étourdissements (sept manifestations chez six sujets) ainsi que les nausées (quatre manifestations chez quatre sujets). Parmi les autres effets observés, on trouve : prurit, lésions cutanées, troubles de la vision, rhinorrhée et phlébite (une manifestation chez un sujet pour chacun de ces effets). Également, dix manifestations indésirables survenues chez sept sujets ont été évaluées par le chercheur comme étant possiblement ou probablement reliées au traitement médicamenteux comme les céphalées, les nausées, les phlébites et les troubles de la vision.

L'innocuité de l'administration à long terme de COMBIVIR[®] n'a pas été évaluée, mais on ne s'attend pas à ce qu'elle diffère de l'innocuité de 3TC[®] et de RETROVIR[®] (AZT) administrés en concomitance. Le tableau 1 présente certains des effets indésirables cliniques observés dans le cadre de quatre essais contrôlés avec répartition aléatoire où on avait administré 300 mg de 3TC[®] et 600 mg de RETROVIR[®] (AZT) par jour.

Tableau 1 : Effets indésirables (fréquence $\geq 5\%$) observés dans le cadre de quatre essais cliniques contrôlés chez des sujets ayant reçu 300 mg de 3TC[®] et 600 mg de RETROVIR[®] (AZT) par jour (liste partielle)

Effet indésirable	3TC [®] et RETROVIR [®] (AZT) (n = 251)
Organisme dans son ensemble	
Céphalées	35 %
Malaise et fatigue	27 %
Fièvre ou frissons	10 %
Appareil digestif	
Nausées	33 %
Diarrhée	18 %
Nausées et vomissements	13 %
Anorexie et/ou diminution de l'appétit	10 %
Douleurs abdominales	9 %
Crampes abdominales	6 %
Dyspepsie	5 %
Système nerveux	
Neuropathie	12 %
Insomnie et autres troubles du sommeil	11 %
Étourdissements	10 %
Troubles dépressifs	9 %
Appareil respiratoire	
Signes et symptômes nasaux	20 %
Toux	18 %
Peau	
Éruptions cutanées	9 %
Appareil locomoteur	
Douleurs musculo-squelettiques	12 %
Myalgie	8 %
Arthralgie	5 %

Les autres effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés où on avait administré 3TC[®] (lamivudine) à raison de 150 mg 2 fois par jour en association avec de la zidovudine à raison de 600 mg par jour sont les suivants :

Appareil digestif : Douleurs et malaises abdominaux (3 %), distension abdominale (3 %), dyspepsie (2 %), douleurs et malaises gastro-intestinaux (3 %), gaz gastro-intestinaux (4 %), hypoptyalisme (2 %), ulcères buccaux (1 %).

Appareil locomoteur : Atrophie/faiblesse/fatigue musculaires (1 %), douleurs musculaires (2 %).

Système nerveux : Troubles de l'humeur (1 %), troubles du sommeil (4 %), troubles du goût (1 %).

Autres : Troubles de la respiration (2 %), signes et symptômes généraux (1 %), douleur (2 %), troubles de la fonction sexuelle (1 %), troubles de régulation de la température corporelle (1 %).

Peau : Prurit (1 %), éruptions cutanées (1 %), sudation (1 %).

Une pancréatite a été observée chez trois des 656 patients adultes (< 0,5 %) ayant reçu 3TC[®] dans les essais cliniques contrôlés.

Le tableau 2 présente certaines des anomalies biologiques observées en cours de traitement.

Tableau 2 : Fréquence de certaines anomalies biologiques observées dans le cadre de quatre essais cliniques contrôlés chez des adultes ayant reçu 300 mg de 3TC[®] et 600 mg de RETROVIR[®] (AZT) par jour*

Épreuve (taux anormaux)	3TC [®] et RETROVIR [®] (AZT) % (n)
Neutropénie (NAN < 750/mm ³)	7,2 % (237)
Anémie (Hb < 8,0 g/dL)	2,9 % (241)
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm ³)	0,4 % (240)
ALT (> 5,0 x LSN)	3,7 % (241)
AST (> 5,0 x LSN)	1,7 % (241)
Bilirubine (> 2,5 x LSN)	0,8 % (241)
Amylase (> 2,0 x LSN)	4,2 % (72)

LSN = limite supérieure de la normale

NAN = nombre absolu de neutrophiles

n = nombre de patients évalués

* La fréquence de ces anomalies était plus élevée chez les sujets dont les résultats d'analyse au début des essais montraient déjà la présence d'anomalies légères.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après l'approbation de 3TC[®] et/ou de RETROVIR[®] (AZT), chez des patients qui avaient reçu ces médicaments seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux en pratique clinique. Comme ces effets ont été signalés volontairement et sont survenus chez des patients provenant d'une population de taille inconnue, il est impossible d'évaluer précisément leur fréquence. Les effets inclus dans la liste l'ont été en raison de leur gravité, de la fréquence à laquelle ils ont été signalés, de leur lien causal avec 3TC[®] ou RETROVIR[®] (AZT), ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme dans son ensemble : Redistribution/accumulation du tissu adipeux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Redistribution du tissu adipeux).

Appareil cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomégalie, myocardiopathie, accident vasculaire cérébral, hypertension, hypotension, hémorragie intracrânienne, hypotension orthostatique, palpitations, syncope, tachycardie, vascularite, vasodilatation.

Système endocrinien et métabolisme :	Acidose, anorexie, déshydratation, gynécomastie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlactatémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hyponatrémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, accroissement de l'appétit, augmentation du taux de CPK, augmentation du taux de LDH, augmentation du taux de fer sérique, acidose lactique et stéatose hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), perte pondérale.
Yeux :	Conjonctivite, rétinite, troubles du champ visuel.
Appareil digestif :	Distension abdominale, ascite, saignements gingivaux, constipation, diarrhée, décoloration de la langue, dyspepsie, dysphagie, œdème de la langue, œsophagite, ulcère œsophagien, flatulence, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, ulcère buccal, nausées et vomissements, pigmentation de la muqueuse buccale, ulcère gastro-duodéal, hémorragie rectale, augmentations des taux d'amylase sérique, sialadénite, stomatite.
État général :	Douleur abdominale, réaction allergique, anaphylaxie, douleur dorsale, infection à <i>Candida</i> , frissons, douleur thoracique, décès, œdème du visage, œdème des extrémités, fatigue, fièvre, syndrome grippal, hypertonie, hypotonie, malaise, douleur, pâleur, septicémie, faiblesse.
Sang et système lymphatique :	Anomalies érythrocytaires, anomalies leucocytaires, agranulocytose, anémie, anémie aplasique, dépression médullaire osseuse, éosinophilie, hémolyse, perturbation de la maturation érythrocytaire, leucocytose, leucopénie, adénopathie, lymphocytose, lymphome, méthémoglobinémie, neutropénie, pancytopenie, érythroblastopénie chronique acquise, sarcome, splénomégalie, thrombocytopenie, purpura thrombocytopenique thrombotique.

Tractus hépato-biliaire et pancréas :	Ictère cholostatique, stéatose hépatique, altération de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, hépatite, hépatomégalie, hyperbilirubinémie, accroissement des taux de transaminases, accroissement du taux d'amylase, ictère, pancréatite.
Appareil locomoteur :	Amyotrophie, arthralgie, troubles musculaires dont, rarement, la rhabdomyolyse, myosite, tremblements, soubresauts musculaires, myalgie, hémarthrose, crampes dans les jambes.
Système nerveux :	Agressivité, agitation, amnésie, anxiété, ataxie, confusion, convulsions, délire, démence, dépression, étourdissements, mouvements dystoniques, labilité émotionnelle, encéphalite, paralysie faciale, hallucinations, céphalées, hypoesthésie, insomnie, diminution de l'acuité mentale, méningite, myasthénie, nervosité, manie, paresthésie, paranoïa, névrite périphérique, neuropathie périphérique, troubles de la personnalité, troubles psychotiques, somnolence, tremblements, vertige.
Appareil reproducteur :	Aménorrhée, diminution de la libido, gynécomastie, impuissance, saignements intermenstruels.
Appareil respiratoire :	Apnée, toux, dyspnée, épistaxis, hyperventilation, grippe, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite.
Peau :	Acné, alopecie, modifications de la pigmentation cutanée et unguéale, sécheresse cutanée, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, modification de la coloration capillaire, hirsutisme, hyperpigmentation, lésions maculo-papuleuses, troubles unguéaux, photosensibilité, prurit, éruptions cutanées, éruptions cutanées rubéoliformes, syndrome de Stevens-Johnson, sudation, urticaire, éruptions vésiculo-bulleuses.
Sens :	Agueusie, amblyopie, perte d'acuité auditive, photophobie, altération des facultés gustatives, troubles de l'élocution, acouphène.

Appareil génito-urinaire :

Albuminurie, dysurie, hématurie, accroissement de la créatininurie, polyurie, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, augmentation de la fréquence des mictions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

Comme COMBIVIR® renferme de la lamivudine et de la zidovudine, toute interaction relevée lorsque ces agents sont pris en monothérapie pourrait survenir chez le patient à qui il est administré.

Les taux plasmatiques de zidovudine ne sont pas significativement altérés lorsque le médicament est administré conjointement avec la lamivudine. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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

Interactions médicament-médicament**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre	Effet	Commentaire
Atovaquone	La zidovudine ne semble pas altérer la pharmacocinétique de l'atovaquone.	Les données de pharmacocinétique révèlent que l'atovaquone semble ralentir le métabolisme de la zidovudine en glucuronide, son métabolite (l'ASC à l'état d'équilibre de la zidovudine a augmenté de 33 %, et la concentration plasmatique maximale du glucuronide a diminué de 19 %). La zidovudine étant administrée à raison de 500 ou 600 mg/jour, il semble peu probable qu'un traitement concomitant de trois semaines par l'atovaquone pour le traitement d'une PCP aiguë augmente la fréquence des effets indésirables attribuables à une concentration plasmatique plus élevée de zidovudine. On doit surveiller de près les patients recevant un traitement prolongé par l'atovaquone.
Agents myélo-dépressifs/ cytotoxiques	L'administration concomitante peut augmenter les risques de toxicité sanguine.	L'administration concomitante de zidovudine et d'agents cytotoxiques ou de médicaments qui influent sur le nombre ou sur la fonction érythrocytaire ou leucocytaire (p. ex., la dapsone, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine et l'adriamycine) peut augmenter les risques de toxicité sanguine.

Nom propre	Effet	Commentaire
Clarithromycine	Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.	On peut éviter cette interaction en prévoyant un délai d'au moins deux heures entre l'administration de la zidovudine et l'administration de la clarithromycine.
Fluconazole	Le fluconazole entrave la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale.	D'après les données préliminaires, le fluconazole entraverait la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale. Dans le cadre d'un essai portant sur l'interaction pharmacocinétique, 12 hommes infectés par le VIH ont pris de la zidovudine en monothérapie et en association avec du fluconazole; on a observé des augmentations de la concentration sérique maximale moyenne (79 %), de l'ASC (70 %) et de la demi-vie (38 %) à l'état d'équilibre. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
Ganciclovir	L'administration concomitante de la zidovudine et du ganciclovir augmente le risque de toxicité sanguine chez certains patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé.	L'administration de la zidovudine en association avec le ganciclovir augmente le risque de toxicité sanguine chez certains patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé. Si on doit administrer ces deux agents en concomitance dans le traitement de patients infectés par le VIH, il faudra peut-être réduire la dose ou interrompre l'administration de l'un et/ou l'autre agent afin de réduire au minimum les risques de toxicité sanguine. Chez tous les patients prenant de la zidovudine en même temps que le ganciclovir, on doit surveiller fréquemment les paramètres hématologiques, y compris l'hémoglobine, l'hématocrite et la formule leucocytaire.
Interférons alpha	Des cas de toxicité sanguine ont été rapportés pendant l'administration de zidovudine en association avec des interférons alpha.	Comme dans le cas de l'administration concomitante de RETROVIR® (AZT) et de ganciclovir, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration de l'un et/ou l'autre agent; en outre, les paramètres hématologiques doivent être surveillés fréquemment.
Méthadone	Les concentrations plasmatiques de zidovudine peuvent être élevées chez certains patients et rester inchangées chez d'autres.	Lors d'un essai sur la pharmacocinétique effectué chez 9 patients infectés par le VIH recevant un traitement d'entretien par la méthadone (30 à 90 mg par jour) en concomitance avec la zidovudine (200 mg, toutes les 4 heures), aucun changement n'a été observé dans la pharmacocinétique de la méthadone au début du traitement par la zidovudine et après 14 jours de traitement par ce dernier médicament. Selon les rapports, la posologie d'entretien de la méthadone n'a nécessité aucun ajustement. La concentration plasmatique de la zidovudine a toutefois été élevée dans certains cas et est restée inchangée dans d'autres. Le mécanisme exact de cette interaction n'est pas connu, de même que la signification clinique de ces résultats.

Nom propre	Effet	Commentaire
Phénytoïne	Diminution de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale	On a relevé une faible concentration plasmatique de phénytoïne chez certains patients traités par la zidovudine; dans un seul cas rapporté, la concentration était élevée. Toutefois, dans un essai sur les interactions pharmacocinétiques effectué chez 12 sujets volontaires infectés par le VIH ayant reçu une dose unique de 300 mg de phénytoïne, alors que la concentration de zidovudine se trouvait à l'état d'équilibre (200 mg, toutes les 4 heures), on n'a observé aucun changement de la cinétique de la phénytoïne. Bien que cet essai n'ait pas été conçu pour évaluer de façon optimale l'effet de la phénytoïne sur la cinétique de la zidovudine, une diminution de 30 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale a été observée pendant l'administration concomitante de phénytoïne. Les concentrations de phénytoïne doivent être surveillées avec soin chez les patients recevant COMBIVIR® et la phénytoïne.
Probénécide	Augmentation possible des concentrations de zidovudine	Des données limitées permettent de supposer que le probénécide peut augmenter la concentration sérique de zidovudine en inhibant sa glucuronidation et/ou en diminuant son excrétion rénale. Certains patients ayant pris simultanément de la zidovudine et du probénécide ont développé des symptômes pseudo-grippaux, tels que de la myalgie, des malaises et/ou de la fièvre et des éruptions maculo-papuleuses.
Ribavirine	La coadministration de ribavirine et de zidovudine peut entraîner une hausse des concentrations de ribavirine et accroître le risque d'anémie.	Des données préliminaires semblent indiquer que l'emploi concomitant de ribavirine et de zidovudine entraîne une hausse des concentrations de ribavirine et accroît le risque d'anémie. L'utilisation de ribavirine avec la zidovudine pour traiter les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C est déconseillée. On doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi.
Stavudine	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine lorsque les deux produits médicinaux sont utilisés simultanément. Il n'est donc pas recommandé d'administrer la stavudine en association avec la zidovudine.
Triméthoprime, constituant du co-trimoxazole	L'administration de triméthoprime, constituant du co-trimoxazole, provoque une augmentation de 40 % du taux plasmatique de lamivudine.	Cependant, à moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire. La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du co-trimoxazole. L'administration de co-trimoxazole avec l'association lamivudine-zidovudine chez les patients accusant une atteinte rénale doit être soigneusement évaluée.

Nom propre	Effet	Commentaire
Acide valproïque	Augmentation de l'ASC de la zidovudine et diminution de l'ASC de la GZDV	L'administration concomitante d'acide valproïque à raison de 250 mg (<i>n</i> = 5) ou de 500 mg (<i>n</i> = 1) toutes les 8 heures et de zidovudine à raison de 100 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 4 jours à 6 hommes présentant une infection asymptomatique par le VIH a entraîné une augmentation de 79 % ± 61 % (moyenne ± ET) de l'ASC de la zidovudine, et une diminution de 22 % ± 10 % de l'ASC de la GZDV, par rapport à l'administration de zidovudine sans acide valproïque. Le rapport d'excrétion urinaire GZDV/zidovudine a également subi une baisse de 58 % ± 12 %. Aucune modification de la demi-vie plasmatique de la zidovudine n'ayant été observée, ces résultats semblent indiquer que l'acide valproïque pourrait accroître la biodisponibilité de la zidovudine administrée par voie orale en inhibant son métabolisme de premier passage. On ne connaît pas encore les conséquences cliniques de cette interaction; on doit donc surveiller plus étroitement les patients prenant de la zidovudine et de l'acide valproïque pour déceler toute intensification des effets indésirables reliés à la zidovudine. Les effets de celle-ci sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.
Zalcitabine	La lamivudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux agents sont administrés conjointement.	L'administration concomitante de COMBIVIR [®] et de la zalcitabine n'est pas recommandée.
Autres agents		Les données préliminaires d'un essai portant sur les interactions médicamenteuses (<i>n</i> = 10) laissent supposer que l'administration concomitante de 200 mg de RETROVIR [®] (AZT) et de 600 mg de rifampine diminue l'ASC des concentrations plasmatiques de la zidovudine de 48 % ± 34 %, en moyenne. Toutefois, l'effet d'une dose quotidienne unique de rifampine sur les doses quotidiennes multiples de RETROVIR [®] (AZT) n'est pas connu.

Nom propre	Effet	Commentaire
Divers		<p>D'autres produits médicaux, entre autres l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, la méthadone, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxen, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsone et l'isoprinosine, etc. peuvent modifier le métabolisme de la zidovudine en inhibant de façon compétitive la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomal hépatique. On doit réfléchir sérieusement aux risques d'interactions avant d'utiliser ces produits médicaux, surtout pour un traitement de longue durée, en association avec COMBIVIR[®].</p> <p>Un traitement concomitant, en particulier un traitement aigu, par des produits médicaux potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppressifs (comme la pentamidine, la dapsone, la pyriméthamine, le TMP/SMX, l'amphotéricine, la flucytosine, le ganciclovir, l'interféron, la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine administrés par la voie générale) peut aussi accroître le risque de réactions indésirables à la zidovudine. Si un traitement concomitant par COMBIVIR[®] et l'un ou l'autre de ces produits médicaux est nécessaire, on doit surveiller rigoureusement la fonction rénale et les paramètres hématologiques et, s'il y a lieu, réduire la dose d'un ou de plusieurs agents.</p>

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie orale recommandée de COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine) pour les adultes et les adolescents de 12 ans et plus est de 1 comprimé (contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine) 2 fois par jour.

Ajustements posologiques

Il est recommandé d'administrer des doses séparées de lamivudine (3TC[®]) et de zidovudine (Retrovir[®] [AZT]) aux personnes dont la fonction rénale est altérée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), aux enfants de moins de 12 ans, aux personnes de faible poids corporel (moins de 50 kg ou 110 lb) et aux personnes chez qui on doit procéder à des ajustements posologiques en raison d'effets indésirables. Pour les ajustements posologiques, consulter les renseignements thérapeutiques complets relatifs à 3TC[®] et à RETROVIR[®] (AZT).

Oubli d'une dose

Si le patient oublie de prendre son médicament, il doit le prendre dès qu'il s'aperçoit de cet oubli et poursuivre ensuite le traitement comme auparavant.

SURDOSAGE

Pour savoir comment intervenir en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne connaît aucun antidote à COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine).

En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu. Bien qu'il n'existe pas de données à ce sujet, l'administration de charbon activé peut contribuer à éliminer le médicament non absorbé. Compte tenu qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), par dialyse péritonéale continue ambulatoire et par dialyse péritonéale automatisée, on ignore si une hémodialyse continue serait cliniquement bénéfique en cas de surdose de lamivudine. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, mais elles accroissent celle de son principal métabolite, la GZDV.

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

Un cas de surdosage aigu chez un adulte ayant ingéré 6 g de lamivudine a été signalé. On n'a pas constaté de signes ni de symptômes cliniques et les résultats des épreuves hématologiques sont demeurés normaux. Un autre patient adulte a absorbé par erreur 1 200 mg de lamivudine et 1 200 mg de zidovudine par jour pendant environ 2 semaines; il accusait une diminution de degré 3 de la numération absolue des neutrophiles, qui s'est résorbée après réduction des doses de lamivudine et de zidovudine. Dans les études de phase I, la lamivudine a été administrée à des doses atteignant 20 mg/kg/jour (c.-à-d., environ cinq fois la dose habituelle recommandée chez l'adulte) et n'a pas entraîné de conséquences graves.

On a signalé des cas de surdosage aigu chez des enfants et des adultes après la prise de doses de zidovudine atteignant 50 g. Les seules réactions communes à ces cas de surdosage ont été les nausées et les vomissements spontanés ou provoqués. Les altérations hématologiques ont été passagères et sans gravité. Certains patients ont manifesté des symptômes non spécifiques du système nerveux central tels que céphalées, étourdissements, somnolence, léthargie et confusion. Un homme de 35 ans a connu une crise d'épilepsie tonico-clonique possiblement attribuable à la zidovudine, trois heures après avoir ingéré 36 g de cet agent. Aucune autre cause n'a été identifiée. Tous les patients se sont rétablis sans séquelles permanentes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La lamivudine et la zidovudine sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N₃). À l'intérieur de la cellule, la lamivudine et la zidovudine

font l'objet d'une phosphorylation en leur métabolite actif 5'-triphosphate, soit respectivement le triphosphate de lamivudine (TP-L) et le triphosphate de zidovudine (TP-ZDV). *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du TP-L est d'environ 10,5 à 15,5 heures. Le principal mode d'action du TP-L et du TP-ZDV est l'inhibition de la transcription inverse du VIH par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Le TP-L est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase α , β et γ des mammifères. Le TP-ZDV est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase α cellulaire et de la polymérase mitochondriale γ , et des études effectuées sur des cellules en culture ont révélé qu'il pouvait s'incorporer dans l'ADN cellulaire.

Pharmacocinétique

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de doses uniques de COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine) chez 24 adultes en bonne santé dans le cadre d'un essai ouvert mené dans un seul centre avec répartition aléatoire des sujets et permutation triple; on voulait ainsi déterminer s'il y avait bioéquivalence entre COMBIVIR[®], d'une part, et l'association d'un comprimé 3TC[®] dosé à 150 mg et d'un comprimé RETROVIR[®] (AZT) dosé à 300 mg, d'autre part. COMBIVIR[®] s'est révélé bioéquivalent à cette association médicamenteuse lorsqu'il était administré à des sujets à jeun. Les résultats de l'étude sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 : Comprimés COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine) : comparaison des données de biodisponibilité

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)						Rapport des moyennes géométriques A:B (%) (IC)		Rapport des moyennes géométriques C:A (%) (IC)	
	Traitement A Comprimé associant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine À jeun		Traitement B Comprimé 3TC® à 150 mg + comprimé RETROVIR® (AZT) à 300 mg À jeun		Traitement C Comprimé associant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine Avec aliments		ZDV	LAM	ZDV	LAM
	ZDV	LAM	ZDV	LAM	ZDV	LAM	ZDV	LAM	ZDV	LAM
ASC _{dem} (ng·h/mL)	2266,80 2365,63 (29,6)	5747,93 5896,06 (21,45)	2296,02 2357,09 (23,22)	5931,51 6131,41 (26,37)	2029,33 1810,16 (31,21)	5683,12 5167,96 (18,67)	0,99 (0,91-1,07)	0,97 (0,92-1,03)	0,90 (0,83-0,97)	0,99 (0,93-1,05)
ASC _∞ (ng·h/mL)	2299,44 2398,16 (29,43)	6004,95 6137,56 (20,11)	2329,36 2390,88 (23,13)	6185,54 6374,20 (25,22)	2061,10 2147,63 (30,95)	5932,26 6035,41 (19,23)	0,99 (0,91-1,07)	0,97 (0,92-1,02)	0,90 (0,83-0,97)	0,99 (0,94-1,04)
C _{max} (ng/mL)	1827,27 2008,27 (40,33)	1536,96 1620,28 (32,07)	1883,15 1992,64 (31,92)	1634,32 1742,22 (35,37)	1000,26 1139,24 (51,59)	1311,73 1367,59 (29,53)	0,97 (0,82-1,15)	0,94 (0,84-1,06)	0,55 (0,46-0,65)	0,85 (0,76-0,96)
T _{max} (h)	0,50* 0,57 (80,32)	0,75* 0,91 (53,16)	0,50* 0,58 (58,83)	1,00* 0,91 (40,51)	1,00* 1,07 (61,26)	1,50* 1,86 (50,81)	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
T _{1/2} (h)	1,48	9,66	1,43	9,52	1,48	9,80	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	1,50 (15,73)	9,98 (27,85)	1,45 (16,24)	9,79 (24,71)	1,53 (26,78)	10,52 (50,61)				

ZDV = zidovudine; LAM = lamivudine

* Médiane

s.o. = sans objet

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

La lamivudine est bien absorbée par l'intestin et la biodisponibilité de la lamivudine orale chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Après l'administration orale, le temps moyen (T_{max}) pour atteindre la concentration sérique maximale (C_{max}) est d'environ une heure.

Des études de pharmacocinétique consécutives à l'administration par voie intraveineuse de RETROVIR® (AZT) à des adultes révèlent une cinétique non proportionnelle à la dose quand celle-ci se situe entre 1 et 5 mg/kg; la demi-vie moyenne de la zidovudine est alors de 1,1 heure. La zidovudine est rapidement métabolisée dans le foie en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) (autrefois appelée GAZT), et les deux sont promptement éliminées par les reins. Après l'administration d'une dose unique de zidovudine par voie intraveineuse, un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été identifié dans le plasma.

Après l'administration par voie orale à des adultes, la zidovudine est rapidement absorbée au niveau du tube digestif, les concentrations sériques maximales étant obtenues en l'espace de 0,5 à 1,5 heure; la biodisponibilité orale moyenne est de 65 %.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine) doivent être conservés entre 2 et 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine) se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé, en forme de capsule, de couleur blanc à blanc cassé, contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine. Les comprimés sont sécables et portent l'inscription « GX FC3 » gravée sur les deux côtés. Présenté en flacons de PEHD de 60 comprimés.

Composition

Un comprimé COMBIVIR® contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

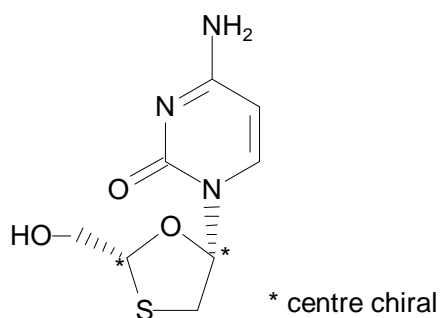
Substance pharmaceutique

Nom propre : lamivudine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé. Son point de fusion est de 176 °C, et sa solubilité dans l'eau est d'environ 70 mg/mL à 20 °C.

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

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

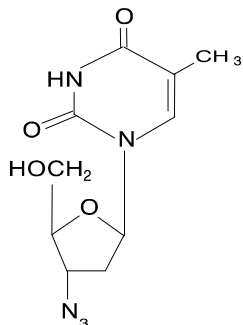
Substance pharmaceutique

Nom propre : zidovudine

Nom chimique : 3'-azido-3'-désoxythymidine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_{13}N_5O_4$ 267,24

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : La zidovudine est un solide cristallin inodore, de couleur blanche à beige. Son point de fusion se situe entre 122 et 124 °C, et sa solubilité dans l'eau est de 20,1 mg/mL à 25 °C.

pK_a et pH : Le pH d'une solution de zidovudine à 10 mg/L dans l'eau est d'environ 6,2. Le pK_a déterminé est de 9,68.

Coefficient de distribution : Le coefficient de distribution de la zidovudine entre le 1-octanol et l'eau distillée à 25 °C est de 1,15.

ESSAIS CLINIQUES

Voir la section PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'adulte

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de doses uniques de COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine) chez 24 adultes en bonne santé dans le cadre d'une étude ouverte menée dans un seul centre avec répartition aléatoire des sujets et permutation triple; on voulait ainsi déterminer s'il y avait bioéquivalence entre COMBIVIR[®], d'une part, et l'association d'un comprimé 3TC[®] dosé à 150 mg et d'un comprimé RETROVIR[®] (AZT) dosé à 300 mg, d'autre part. On a également évalué les effets des aliments (67 grammes de matières grasses, 33 grammes de protéines et 58 grammes de glucides) sur la vitesse et le degré d'absorption de COMBIVIR[®] (voir la rubrique Effets des aliments sur l'absorption). COMBIVIR[®] s'est révélé bioéquivalent à l'association d'un comprimé 3TC[®] (150 mg) et d'un comprimé RETROVIR[®] (AZT) (300 mg) lorsqu'il était administré à des sujets à jeun.

Absorption et biodisponibilité

La lamivudine a été rapidement absorbée après l'administration orale chez les patients atteints d'une infection par le VIH. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes a été de 86 % ± 16 % (moyenne ± ET) pour le comprimé et de 87 % ± 13 % pour la solution buvable. Après l'administration par voie orale (gélules), la zidovudine a été rapidement absorbée au niveau du tube digestif. En raison du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité moyenne des gélules de zidovudine administrées par voie orale est de 64 % ± 10 % (moyenne ± ET).

Distribution

Le volume apparent de distribution de la lamivudine observé après son administration par voie intraveineuse à 20 patients était de 1,3 ± 0,4 L/kg, ce qui permet de croire que le médicament est distribué dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution était indépendant de la dose et n'avait aucune corrélation avec le poids corporel. La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (< 36 %). Des études menées *in vitro* ont montré que pour des concentrations allant de 0,1 à 100 µg/mL, le taux de lamivudine qui s'est lié aux érythrocytes variait de 53 à 57 % et était indépendant de la concentration. Pour ce qui est de la zidovudine, on a obtenu un volume apparent de distribution de 1,6 L/kg après l'administration par voie intraveineuse, ce qui est similaire à celui de la lamivudine; le taux de liaison aux protéines plasmatiques variait quant à lui de 34 à 38 %.

La distribution de la lamivudine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été évaluée chez 38 enfants qui avaient reçu plusieurs doses de cet agent par voie orale. La concentration de lamivudine dans le LCR mesurée chez huit patients variait de 5,6 à 30,9 % (moyenne ± ET : 14,2 % ± 7,9 %) de la concentration mesurée dans un échantillon de sérum prélevé simultanément, et se situait entre 0,04 et 0,30 µg/mL. Pour ce qui est de la zidovudine, le rapport entre les concentrations de cet agent mesurées dans le LCR et le plasma a été déterminé chez

39 adultes soumis à un traitement prolongé par RETROVIR[®] (AZT). Le rapport médian obtenu dans 50 échantillons appariés prélevés de une à huit heures après la dernière dose de RETROVIR[®] (AZT) a été de 0,6 (écart : 0,04 à 2,62).

Métabolisme

Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. Chez l'homme, le seul métabolite connu de la lamivudine est le trans-sulfoxyde. Dans les 12 heures suivant l'administration d'une dose unique de lamivudine par voie orale à six adultes infectés par le VIH, 5,2 % ± 1,4 % (moyenne ± ET) de la dose a été excrétée sous forme de trans-sulfoxyde dans l'urine. On n'a pas déterminé la concentration sérique de ce métabolite.

La zidovudine est rapidement métabolisée en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) dont la demi-vie d'élimination apparente est de 1 heure (entre 0,61 et 1,73 heure). Après l'administration par voie orale, les quantités de zidovudine et de GZDV récupérées dans l'urine ont été respectivement équivalentes à 14 % et à 74 % de la dose. La quantité totale récupérée dans l'urine a été équivalente en moyenne à 90 % (entre 63 et 95 %) de la dose, ce qui indique un degré d'absorption élevé. Un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a par ailleurs été retrouvé dans le plasma après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de zidovudine. L'aire sous la courbe de l'AMT a été le cinquième de celle de la zidovudine, et sa demi-vie a été de 2,7 ± 0,7 h. Comparativement à l'aire sous la courbe de la zidovudine, celle de la GZDV a été environ trois fois plus grande.

Élimination

La majeure partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Chez 20 patients qui avaient reçu une dose unique de ce médicament par voie intraveineuse, on a mesuré une clairance rénale de 0,22 ± 0,06 L/h/kg (moyenne ± ET), ce qui correspond à 71 % ± 16 % (moyenne ± ET) de la clairance totale. Dans la plupart des études à dose unique menées auprès de patients infectés par le VIH et où on procédait à des prélèvements de sérum sur une période de 24 heures après l'administration de la lamivudine, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($t_{1/2}$) variait de 5 à 7 heures. Quant à la clairance de la lamivudine administrée par voie orale, on a observé qu'elle s'établissait à 0,37 ± 0,05 L/h/kg (moyenne ± ET). La clairance et la demi-vie d'élimination se sont montrées indépendantes de la dose et du poids corporel, pour des doses orales variant de 0,25 à 10 mg/kg. On a évalué la clairance rénale à 314 mL/min, signe d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire active.

Des données sur la pharmacocinétique de la zidovudine administrée par voie intraveineuse ont indiqué une cinétique non proportionnelle à la dose quand celle-ci se situait entre 1 et 5 mg/kg. La demi-vie moyenne de la zidovudine a alors été de 1,1 heure (entre 0,48 et 2,86 heures). La clairance corporelle totale a été en moyenne de 1,6 L/h/kg. On a évalué la clairance rénale à 0,34 L/h/kg, signe d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire active.

Populations particulières

Atteinte rénale

L'élimination de la lamivudine et de la zidovudine est réduite chez les personnes dont la fonction rénale est altérée. Il est recommandé d'ajuster à la baisse la posologie de ces agents en contexte de dysfonctionnement rénal (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes infectés par le VIH et dont la fonction rénale était altérée. Les résultats sont résumés au tableau 5.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ET) après une dose orale unique de 300 mg de lamivudine chez trois groupes d'adultes présentant différents degrés de fonctionnement rénal ($Cl_{Cr} > 60$ mL/min, $Cl_{Cr} = 10-30$ mL/min et $Cl_{Cr} < 10$ mL/min)

Nombre de sujets	6	4	6
Seuils de clairance de la créatinine pour l'établissement des groupes	> 60 mL/min	10-30 mL/min	< 10 mL/min
Clairance de la créatinine (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2
C_{max} (µg/mL)	2,6 ± 0,5	3,6 ± 0,8	5,8 ± 1,2
ASC_{∞} (µg · h/mL)	11,0 ± 1,7	48,0 ± 19	157 ± 74
CI/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

Ces résultats montrent que la C_{max} et la demi-vie de la lamivudine augmentent à mesure que diminue la clairance de la créatinine. La clairance totale apparente (CI/F) de la lamivudine a pour sa part diminué de pair avec la clairance de la créatinine. Le T_{max} n'a pas varié de façon significative selon l'état de la fonction rénale. En raison de ces observations, on recommande d'ajuster les doses de lamivudine administrées aux patients chez qui la clairance de la créatinine est réduite (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez des patients dont la fonction rénale était altérée et à qui on avait administré une dose unique de 200 mg du médicament par voie orale. La demi-vie de la zidovudine chez les 14 patients ainsi traités (clairance de la créatinine moyenne de 18 ± 2 mL/min) s'établissait à 1,4 heure, contre 1,0 heure chez des sujets témoins dont la fonction rénale était normale; l'ASC correspondait pour sa part environ au double de l'ASC mesurée chez les sujets témoins. En outre, la demi-vie de la ZDV chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal a atteint 8,0 heures, contre 0,9 heure chez les sujets témoins, et l'ASC était 17 fois plus grande que chez les sujets témoins. On a étudié la pharmacocinétique et la tolérabilité de la zidovudine dans une étude où on a administré des doses multiples du médicament à des patients soumis à des séances d'hémodialyse ($n = 5$) ou de dialyse péritonéale ($n = 6$). Les patients ont reçu de la zidovudine en doses croissantes, jusqu'à une posologie de 200 mg 5 fois par jour, pendant 8 semaines. Les doses quotidiennes de 500 mg et moins ont été bien tolérées, malgré qu'on ait relevé des concentrations plasmatiques assez élevées de ZDV. La clairance corporelle totale de la zidovudine après son administration par voie orale s'établissait à environ 50 % de la clairance mesurée chez les patients présentant une

fonction rénale normale. On ne possède pas de données sur la concentration plasmatique d'AMT chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Une dose quotidienne de 300 à 400 mg de zidovudine devrait convenir chez les patients infectés par le VIH présentant un dysfonctionnement rénal sévère. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, mais elles accroissent l'élimination de la GZDV.

Grossesse

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans un essai de phase I comprenant huit femmes enceintes parvenues au dernier trimestre de leur grossesse. On n'a noté aucun signe d'accumulation du médicament au fur et à mesure que leur grossesse avançait. La pharmacocinétique de la zidovudine s'est révélée semblable à celle observée chez des femmes non enceintes. Les concentrations plasmatiques de zidovudine chez le nouveau-né ont été essentiellement les mêmes que celles relevées dans le plasma maternel au moment de l'accouchement, ce qui témoigne d'une transmission passive du médicament par le placenta. Bien que les données soient limitées sur la question, un traitement d'entretien par la méthadone chez cinq femmes enceintes n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique de la zidovudine. Toutefois, dans une autre population de patients, on a identifié une possibilité d'interaction (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Femmes qui allaitent

Voir la rubrique Femmes qui allaitent à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Après administration par voie orale, la lamivudine a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum.

On a par ailleurs observé que l'administration d'une dose unique de zidovudine de 200 mg à 13 femmes infectées par le VIH avait donné lieu à une concentration moyenne de zidovudine dans le lait maternel similaire à celle mesurée dans le sérum.

Pédiatrie

L'emploi de COMBIVIR[®] chez les enfants n'a pas fait l'objet d'une évaluation. On peut administrer 3TC[®] ou RETROVIR[®] (AZT) aux enfants selon les directives posologiques établies.

Zidovudine

La pharmacocinétique et la biodisponibilité de la zidovudine ont été évaluées chez 21 enfants de 6 mois à 12 ans infectés par le VIH, ayant reçu toutes les six heures des doses par voie intraveineuse se situant entre 80 et 160 mg/m², et des doses par voie orale de la solution intraveineuse variant entre 90 et 240 mg/m². Dans le cas de la perfusion intraveineuse, lorsqu'on a interrompu l'administration du médicament, la concentration plasmatique de zidovudine a diminué de façon biexponentielle, selon un modèle bicompartimental. On a noté un accroissement de l'ASC et de la concentration de zidovudine proportionnel à l'accroissement des

doses administrées, ce qui reflète une pharmacocinétique non reliée à la dose pour l'éventail des doses étudiées. La demi-vie terminale et la clairance corporelle totale moyennes pour l'ensemble des doses administrées s'établissaient à 1,5 heure et à 30,9 mL/min/kg, respectivement. Ces valeurs se comparent aux valeurs de 1,1 heure et de 27,1 mL/min/kg obtenues chez l'adulte.

La biodisponibilité moyenne de la zidovudine administrée par voie orale, qui s'établissait à 65 %, était indépendante de la dose administrée; elle était en outre la même que celle observée chez les adultes. La posologie de 180 mg/m² 4 fois par jour chez les enfants a donné lieu à une exposition générale au médicament (ASC sur 24 heures de 10,7 h · µg/mL) similaire à celle obtenue avec l'administration d'une dose de 200 mg 6 fois par jour à des adultes (10,9 h · µg/mL).

La pharmacocinétique de la zidovudine chez les nouveau-nés de 0 à 3 mois a également été étudiée. Dans le cadre d'une étude qui portait sur la pharmacocinétique de la zidovudine chez les femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse, on a mesuré l'élimination de la zidovudine immédiatement après la naissance chez 8 bébés qui avaient été exposés au médicament pendant leur croissance intra-utérine. La demi-vie du médicament était de 13,0 ± 5,8 heures. Lors d'une autre étude, on a évalué la pharmacocinétique de la zidovudine chez des bébés (âgés de 1 journée à 3 mois) dont le poids était normal à la naissance pour la durée de la grossesse, et dont les fonctions rénale et hépatique étaient normales. Chez les bébés de 14 jours ou moins, la clairance corporelle totale de la zidovudine (moyenne ± ET) s'établissait à 10,9 ± 4,8 mL/min/kg (*n* = 18), et la demi-vie, à 3,1 ± 1,2 heures (*n* = 21). Chez les bébés de plus de 14 jours, la clairance corporelle totale était de 19,0 ± 4,0 mL/min/kg (*n* = 16), et la demi-vie, de 1,9 ± 0,7 heure (*n* = 18). La biodisponibilité de la zidovudine a atteint 89 ± 19 % (*n* = 15) chez les bébés du premier groupe, mais seulement 61 ± 19 % (*n* = 17) chez les bébés de plus de 14 jours.

On a mesuré la concentration de zidovudine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) après l'administration intermittente par voie perorale et intraveineuse du médicament chez 21 enfants au cours d'études de phase I et de phase II. Pour la voie orale, le ratio moyen (concentration dans le LCR)/(concentration dans le plasma) mesuré en moyenne 2,2 heures après l'administration, pour des doses variant entre 120 et 240 mg/m², s'établissait à 0,52 ± 0,44 (*n* = 28); le ratio moyen LCR/plasma établi 3,2 heures après le début de la perfusion intraveineuse sur 1 heure de doses variant entre 80 et 160 mg/m² était pour sa part de 0,87 ± 0,66 (*n* = 23). Quant au ratio moyen LCR/plasma à l'état d'équilibre pour la perfusion intraveineuse continue, il s'établissait à 0,26 ± 0,17 (*n* = 28).

Tout comme chez les adultes, la zidovudine a été éliminée principalement par métabolisation en GZDV. Après la perfusion intraveineuse, environ 29 % de la dose a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et environ 45 % de la dose a été excrétée sous forme de GZDV. Globalement, la pharmacocinétique de la zidovudine chez les enfants de plus de 3 mois est similaire à celle qu'on observe chez les adultes.

Lamivudine

Dans le cadre d'une étude à laquelle participaient 97 patients infectés par le VIH, on a mesuré les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine. Chez un sous-groupe de 57 patients, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques après l'administration par voie orale ou par voie intraveineuse d'une dose quotidienne de lamivudine de 1, 2, 5, 8, 12 ou 20 mg/kg. L'âge des patients variait de 4,8 mois à 16 ans, et leur poids, de 5 à 66 kg. Chez les 9 bébés et enfants traités à la dose quotidienne de 8 mg/kg, la biodisponibilité absolue de la lamivudine s'établissait à $66 \pm 26 \%$ (moyenne \pm ET), ce qui est inférieur à la biodisponibilité de $86 \pm 16 \%$ (moyenne \pm ET) observée chez les adolescents et les adultes. Le mécanisme expliquant la réduction de la biodisponibilité absolue de la lamivudine chez les bébés et les enfants est inconnu.

Après l'administration par voie orale d'une dose de lamivudine de 8 mg/kg à 12 enfants, on a mesuré une C_{\max} de $1,2 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$ et une demi-vie de $2,1 \pm 0,6$ heures (chez des adultes présentant un échantillonnage de sang similaire, la demi-vie s'établissait à $3,7 \pm 1$ heures). On n'a pas relevé de différences significatives entre les bébés et les enfants plus âgés sur le plan pharmacocinétique. On n'a pas non plus constaté aucune différence significative entre les doses quant à la $t_{1/2}$. L'ASC et la C_{\max} se sont accrues en fonction de la dose administrée pour les doses de 1 à 20 mg/kg. L'exposition globale à la lamivudine (telle que reflétée par l'ASC) chez les enfants traités à la dose de 8 mg/kg s'est révélée comparable à l'exposition mesurée chez les adultes traités à la dose de 4 mg/kg.

La distribution de la lamivudine dans le LCR a été évaluée chez 38 enfants. La concentration de lamivudine dans le LCR variait entre 3 et 47 % de la concentration de lamivudine relevée au même moment dans le sérum.

Gériatrie

La pharmacocinétique de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas fait l'objet d'une évaluation chez les personnes de plus de 65 ans.

Sexe

On ne constate pas de différence significative entre les hommes et les femmes quant aux propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine.

Race

On ne constate pas de différence significative entre les personnes de races différentes quant aux propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine.

Effets des aliments sur l'absorption

Les valeurs obtenues lorsqu'on a mesuré le degré d'absorption de la lamivudine et de la zidovudine (ASC_{∞}) et leur temps de demi-vie après l'administration de COMBIVIR[®] avec des aliments étaient similaires aux valeurs obtenues chez des sujets à jeun. Par conséquent, COMBIVIR[®] peut être administré avec ou sans aliments. Pour sa part, la vitesse d'absorption (C_{\max} , T_{\max}) a été ralentie par la prise d'aliments. La C_{\max} de la lamivudine et celle de la zidovudine ont été réduites de 15 % (4 à 24 %) et de 45 % (35 à 54 %) (rapport des moyennes

géométriques, intervalle de confiance à 90 %), respectivement, lorsqu'il y avait prise d'aliments. La diminution de la vitesse d'absorption en présence d'aliments a donné lieu à une prolongation médiane du T_{max} d'environ 0,9 heure pour la lamivudine et 0,6 heure pour la zidovudine, par rapport aux T_{max} obtenus chez les sujets à jeun.

MICROBIOLOGIE

Virologie

La lamivudine et la zidovudine sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N₃). À l'intérieur de la cellule, la lamivudine et la zidovudine font l'objet d'une phosphorylation en leur métabolite actif 5'-triphosphate, soit respectivement le triphosphate de lamivudine (TP-L) et le triphosphate de zidovudine (TP-ZDV). *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du TP-L est d'environ 10,5 à 15,5 heures, et celle du TP-ZDV, d'environ 3 heures. Le principal mode d'action du TP-L et du TP-ZDV est l'inhibition de la transcription inverse du VIH par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Le TP-L est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase α , β et γ des mammifères. Le TP-ZDV est un faible inhibiteur de l'ADN polymérase α cellulaire et de la polymérase mitochondriale γ , et des études effectuées sur des cultures ont révélé qu'il pouvait s'incorporer dans l'ADN cellulaire.

Activité *in vitro*

Le rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à la lamivudine et à la zidovudine, d'une part, et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain ou la réponse clinique, d'autre part, fait encore l'objet de recherches. L'activité anti-VIH *in vitro* des analogues de nucléosides peut varier selon la souche virale, le type de cellule et la méthode de dosage utilisés pour mesurer cette activité. Pour évaluer l'activité de la lamivudine et de la zidovudine, un certain nombre de combinaisons virus-cellules ont été utilisées, et l'activité inhibitrice a été mesurée par différentes méthodes de dosage en déterminant la CI_{50} et la CI_{90} . La lamivudine et la zidovudine ont fait preuve d'une activité anti-VIH-1 dans toutes les combinaisons virus-cellules testées. Cependant, l'activité de la zidovudine a été notablement moindre dans les lignées cellulaires infectées depuis un certain temps.

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales (zidovudine, zalcitabine et didanosine) par l'utilisation de cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Le dosage MTT formazan a démontré une activité antirétrovirale synergique entre la lamivudine et la zidovudine, une activité antirétrovirale additive entre la lamivudine et la zalcitabine, et une activité antirétrovirale additive entre la lamivudine et la didanosine. L'association lamivudine-zidovudine a également fait preuve d'une activité synergique lors d'une étude à ratio variable.

Résistance

Lors d'études non cliniques, des isolats lamivudino-résistants du VIH ont été sélectionnés *in vitro*. Un mécanisme connu de résistance à la lamivudine est la transformation, à partir de la méthionine, de l'acide aminé 184 de la transcriptase inverse en isoleucine ou en valine. Des

études *in vitro* indiquent que les isolats viraux zidovudino-résistants peuvent devenir sensibles à la zidovudine lorsqu'ils subissent la mutation 184. La pertinence clinique de ces observations n'est toutefois pas bien définie.

Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine, porteurs de la mutation M184V uniquement. Les mutants M184V de la transcriptase inverse montrent une diminution de la sensibilité à la didanosine et à la zalcitabine d'un facteur inférieur à 4. La signification clinique de ces résultats est cependant inconnue.

Une polythérapie incluant la lamivudine s'est avérée efficace chez les patients non préalablement traités par des antirétroviraux de même que chez les patients présentant un virus porteur de la mutation M184V.

La résistance à la zidovudine *in vitro* est attribuable à l'accumulation de mutations spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse du VIH. On a découvert six substitutions d'acides aminés (Met41→Leu, A67→Asn, Lys70→Arg, L210W, Thr215→Tyr ou Phe, et Lys219→Gln) se traduisant par une moins grande sensibilité *in vitro* à l'inhibition par la zidovudine. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine du fait de l'association de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins quatre à six mutations. Ces mutations de résistance aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, une forte résistance croisée aux autres nucléosidiques, ce qui autorise l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur de la transcriptase inverse disponible sur le marché.

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

Résistance croisée

La possibilité d'un phénomène de résistance croisée entre les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase agissant contre le VIH est faible, puisque la cible

enzymatique visée par ces deux groupes de médicaments n'est pas la même. Des isolats du VIH présentant une polypharmacorésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine, à la stavudine et à la lamivudine ont été recueillis chez un petit nombre de patients qui avaient reçu de la zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine pendant un an ou plus. Le profil de mutations associé au phénomène de résistance dans le cadre du traitement d'association était différent (Ala62→Val, Val75→Ile, Phe77→Leu, Phe116→Tyr et Gln151→Met) de ce qu'on avait observé avec la monothérapie, la mutation 151 ayant été la plus importante pour la polypharmacorésistance. Des études de mutagenèse dirigée ont montré que ces mutations pouvaient également entraîner la résistance à la zalcitabine, à la lamivudine et à la stavudine. Un second profil de mutations, impliquant habituellement une mutation T69S avec insertion de six paires de bases à la même position, entraîne une résistance phénotypique à la zidovudine ainsi qu'aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse disponibles sur le marché. Ces deux profils de résistance à plusieurs analogues nucléosidiques ont pour conséquence de limiter fortement le choix des futures options thérapeutiques.

Cytotoxicité

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

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

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

On a déterminé, par essai d'inhibition de croissance cellulaire, la cytotoxicité de la zidovudine sur diverses lignées cellulaires. Les DI₅₀ à l'égard de plusieurs lignées de cellules humaines ont

montré que la zidovudine n'inhibe que faiblement la croissance cellulaire, sauf à des concentrations > 50 µg/mL. Cependant, une lignée de lymphocytes T humains s'est montrée sensible à l'effet cytotoxique de la zidovudine à une DI₅₀ de 5 µg/mL. De plus, lors d'un dosage des unités viables visant à évaluer la toxicité de la zidovudine pour la moelle osseuse chez l'humain, on a évalué la DI₅₀ à < 1,25 µg/mL. Deux des 10 cultures de lymphocytes humains analysées se sont révélées sensibles à la zidovudine à une concentration de 5 µg/mL ou moins.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

Les études de toxicité aiguë menées avec la zidovudine sur des souris et des rats à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg n'ont provoqué qu'un seul cas de mortalité, soit celui d'une souris ayant reçu de la zidovudine à raison de 487 mg/kg. La mort a été précédée de convulsions chroniques. Une baisse de l'activité, une ptose ainsi qu'une respiration laborieuse ont été observées chez d'autres animaux jusqu'à 35 minutes après l'administration de la dose. Aucune réaction ne s'est manifestée durant les 14 jours d'observation qui ont suivi l'administration du médicament.

Lors d'une deuxième série d'études sur la toxicité aiguë de la zidovudine à des doses plus élevées, la dose létale médiane a été respectivement de 3 568 mg/kg et de 3 062 mg/kg pour les souris mâles et femelles. Chez les rats, la dose létale médiane a été de 3 084 mg/kg pour les mâles et de 3 683 mg/kg pour les femelles.

Les signes cliniques observés chez les souris avant la mort ont été une ptose, une baisse de l'activité, de l'ataxie, des tremblements du corps, des taches d'urine et de la prostration. Par ailleurs, chez la plupart des rats, une baisse de l'activité et du ptialisme se sont manifestés; les mâles ayant reçu 5 000 mg/kg ont présenté, en outre, un pelage rude et un larmoiement.

Toxicité à long terme

Lors d'études sur la toxicité de doses répétées, la lamivudine a été très bien tolérée chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg 2 fois par jour pendant 6 mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), du chimisme sanguin, des résultats des analyses d'urine, ainsi qu'à

de l'hyperplasie de la muqueuse du cæcum (au cours de l'étude de 6 mois). L'effet zéro (quant à l'importance sur le plan toxicologique) correspondait à la dose de 450 mg/kg 2 fois par jour.

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

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

Les résultats d'études sur la toxicité à long terme de la zidovudine chez les rats, les chiens et les singes sont présentés dans le tableau qui suit. Les rats et les singes ont reçu la zidovudine par gavage et les chiens, sous forme de gélules.

Tableau 6 : Études sur la toxicité à long terme de la zidovudine chez les rats, les chiens et les singes.

Espèces	N ^{bre} par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
Rat CD	5	5	0, 60, 125, 250, 500	2	Salivation après la dose; baisse pondérale à la dose médiane (1/5) et à la dose élevée (1/5), chez les mâles.
Rat CD	12	12	0, 56, 167, 500	13	Taches dans la région anogénitale chez les rats, à la dose élevée; hyperglycémie chez les rates à terme, à la dose élevée; réductions occasionnelles de la SGOT, chez les 2 sexes, à la dose élevée.
Rat CD	25	25	0, 50, 150, 450	52	Salivation pendant les 4 premières semaines, à la dose élevée; anémie macrocytaire modérée et réversible avec réticulocytose, à la dose élevée; débit urinaire augmenté chez certains animaux, à la dose élevée.
Chien	1	1	0, 125, 250, 500	2	Femelle prenant la dose élevée sacrifiée au 14 ^e jour, après 2 jours de vomissements; vomissements sanguinolents chez le mâle à la dose élevée, aux 11 ^e , 14 ^e et 16 ^e jours; leucopénie et thrombocytopenie prononcées chez tous les chiens traités, mais plus sévères à la dose élevée; augmentation de la phosphatase alcaline, de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez la femelle, à la dose élevée; légère augmentation du poids des reins chez les chiens des 2 sexes, à la dose élevée, et chez le mâle, à la dose médiane; hémorragie en foyer ou diffuse du tractus gastro-intestinal et du mésentère, chez les chiens des 2 sexes, à la dose élevée, et chez la femelle, à la dose médiane; hypoactivité modérée des ganglions lymphatiques, involution du thymus (chez les femelles, aux doses médiane et élevée et chez le mâle, à la dose élevée); atrophie lymphoïde de la rate (chez le mâle prenant la dose élevée seulement); hypocellularité légère ou prononcée, liée à la dose, de la moelle osseuse, à toutes les doses.

Singe (Cynomolgus)	1	1	0, 125, 250, 500	2	Vomissements chez le mâle, à la dose élevée; diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans tous les groupes (toutes les valeurs dans les limites de la normale); augmentation des SGPT chez les mâles, aux doses médiane et élevée, mais plus prononcée chez la femelle, à la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	4	4	0, 34, 100, 300	13	Vomissements chez un mâle, à la dose élevée; diminution légère ou modérée des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation négligeable ou légère du volume globulaire moyen, aux doses médiane et élevée; légère diminution des leucocytes chez les mâles, à la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	5	5	0, 35, 100, 300	26	Diminution habituellement liée à la dose des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, dans tous les groupes; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, plus importantes chez les mâles; retard lié à la dose de la maturation des cellules de la moelle osseuse, en particulier des éléments érythrocytaires; augmentation légère et inégale des plaquettes sanguines, aux doses médiane et élevée.
Espèces	N ^{bre} par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (en semaines)	Effets
	M	F			
Singe (Cynomolgus)	6	6	Mâles -35, 100, 300 Femelles -35, 100, 300	52	Anémie macrocytaire, liée à la dose (diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine) atteignant son maximum à la 26 ^e semaine, au plus tard. Après une récupération de 4 semaines, les frottis de la moelle osseuse ont été similaires chez les témoins et les animaux traités. La gravité de l'anémie a été semblable dans les études d'une durée de 3 mois et de 6 mois.

Carcinogénèse et mutagenèse

Lamivudine

Des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois ont été menées au cours desquelles on a administré de la lamivudine à des souris et à des rats, à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles observées chez les humains aux doses thérapeutiques recommandées. Les données qui suivent doivent être prises en considération. Chez les souris, la lamivudine a semblé entraîner une fréquence plus élevée de sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). À noter que la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux similaire à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence de tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la signification statistique et, de fait, la pertinence clinique de ces résultats sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel cancérigène pour les humains.

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

Zidovudine

La zidovudine a été administrée par voie orale selon trois paliers posologiques différents dans des groupes séparés de souris et de rats (60 femelles et 60 mâles dans chaque groupe). Au début de l'étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 30, 60 et 120 mg/kg chez les souris, et de 80, 220 et 600 mg/kg chez les rats. Après le 90^e jour, les doses quotidiennes administrées aux souris ont été réduites à 20, 30 et 40 mg/kg en raison d'une anémie liée au

traitement; par ailleurs, chez les rats, seule la dose la plus élevée a dû être réduite, à 450 mg/kg au 91^e jour, puis à 300 mg/kg au 279^e jour.

Chez les souris, sept néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 19 mois) (cinq épithéliomas spinocellulaires non métastasiants, un papillome épidermoïde et un polype squameux) à la dose la plus élevée. Un papillome épidermoïde tardif est apparu dans le vagin d'une des souris recevant la dose médiane. On n'a observé aucune tumeur vaginale à la dose la plus faible.

Chez les rats, deux néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 20 mois) (épithéliomas spinocellulaires non métastasiants) à la dose la plus élevée. Aucune tumeur vaginale ne s'est manifestée chez les rats ayant reçu la dose médiane ou la dose la plus faible. Aucune autre tumeur associée au médicament n'a été observée chez les rongeurs de l'un ou l'autre sexe ou de l'une ou l'autre espèce.

On a déterminé que le médicament provoquait la formation de tumeurs chez des souris et des rats ayant une exposition à la zidovudine (telle que mesurée par l'ASC) environ 8 fois (souris) et 57 fois (rats) celle estimée chez les humains recevant une dose unique de 300 mg.

Deux études visant à déterminer la cancérogénicité de la zidovudine chez les petits nés de souris traitées à l'aide de cet agent ont été menées. Dans le cadre de la première, on administrait la zidovudine à raison de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg par jour de la 10^e journée de gestation à la mise bas et pendant la période d'allaitement; on a également continué à administrer de la zidovudine aux souriceaux pendant 24 mois après leur naissance. Les doses employées ont produit des expositions à la zidovudine correspondant à environ trois fois l'exposition prévue chez l'humain aux doses recommandées. Après la période de 24 mois, on a observé une augmentation de la fréquence de tumeurs vaginales; on n'a toutefois noté aucun accroissement de la fréquence de tumeurs au foie, aux poumons ou à tout autre organe chez les animaux des deux sexes. Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'étude standard de cancérogénicité décrite précédemment où on avait administré de la zidovudine par voie orale à des souris. Dans le cadre de la deuxième étude, on a administré de la zidovudine à la dose quotidienne maximale tolérée de 12,5 mg ou de 25 mg (~ 1 000 mg/kg du poids corporel avant la gestation ou ~ 450 mg/kg du poids à la fin de la gestation) à des souris gravides, de la 12^e à la 18^e journée de gestation. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs aux poumons et au foie, ainsi qu'aux organes reproducteurs des femelles chez les petits nés des mères traitées à la plus forte dose de zidovudine. On ne sait pas dans quelle mesure les résultats obtenus lors des études de cancérogénicité menées sur des rongeurs sont représentatifs de ce qui peut survenir chez l'humain.

Aucun signe de mutagénicité (avant ou après activation métabolique) ne s'est manifesté lors du test d'Ames utilisant *Salmonella* à des concentrations de zidovudine allant jusqu'à 10 µg/gélose, soit la concentration maximale pouvant être analysée en raison de l'activité antimicrobienne de la zidovudine contre l'espèce *Salmonella*. Dans une étude de mutagénicité effectuée sur des cellules de lymphome de souris L5178Y/TK^{+/+}, la zidovudine s'est montrée peu mutagène avant l'activation métabolique aux deux concentrations les plus élevées seulement (4 000 et 5 000 µg/mL), et après l'activation métabolique aux concentrations de 1 000 µg/mL et plus. Lors

d'un test *in vitro* sur la transformation de cellules de mammifères, la zidovudine s'est révélée mutagène à des concentrations de 0,5 µg/mL et plus. Lors d'une étude de cytogénétique *in vitro* sur des cultures de lymphocytes humains, la zidovudine a provoqué des aberrations chromosomiques structurales liées à la dose administrée, aux concentrations de 3 µg/mL et plus. De tels effets n'ont pas été observés aux deux plus faibles concentrations testées (0,3 et 1,0 µg/mL). Une étude de cytogénétique a également été effectuée *in vivo* chez des rats ayant reçu, par voie intraveineuse, une dose unique de zidovudine variant entre 37,5 et 300 mg/kg : bien que des concentrations plasmatiques très élevées de médicament allant jusqu'à 453 µg/mL aient été relevées 5 minutes après l'administration de zidovudine, aucune modification chromosomique structurale ou numérique liée au traitement n'a été observée.

Dans deux études effectuées *in vivo* chez des souris mâles, utilisant le test des micronoyaux (visant à mesurer la fragmentation des chromosomes ou les lésions au fuseau achromatique), des doses quotidiennes uniques de zidovudine de 100 à 1 000 mg/kg administrées par voie orale pendant environ 4 semaines ont entraîné une augmentation liée à la dose du nombre d'érythrocytes à micronoyaux. Des résultats semblables ont été observés après l'administration de 500 mg/kg/jour pendant 4 ou 7 jours, à des rats et des souris.

Dans un essai comprenant 11 sidéens, la fréquence des bris chromosomiques chez les sept patients n'ayant été traités que par la zidovudine sur une période variant entre 4 semaines et 7 mois (1 200 mg/jour) a été de $8,29 \pm 2,65$ bris/100 lymphocytes périphériques. Ces résultats ont été supérieurs de façon significative ($p < 0,05$) à ceux obtenus chez quatre sidéens qui ne prenaient pas de zidovudine; la fréquence des bris chromosomiques chez eux a été de $0,5 \pm 0,29$ bris/100 cellules. Une étude pilote démontre que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les adultes, y compris les femmes enceintes, qui prennent de la zidovudine pour traiter une infection par le VIH-1 ou pour prévenir la transmission materno-fœtale du virus. La zidovudine a également été incorporée dans l'ADN leucocytaire d'un échantillon de sang provenant du cordon ombilical de nouveau-nés dont la mère était traitée par la zidovudine. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Reproduction et tératologie

Zidovudine

Dans une étude *in vitro* effectuée au moyen d'ovocytes fertilisés de souris ayant reçu de la zidovudine, on a assisté à une réduction liée à la dose de la formation des blastocytes.

On n'a observé aucun effet de la zidovudine sur la fécondité (jugée selon le taux de conception) chez les rats mâles et femelles ayant reçu, par voie orale, des doses de zidovudine allant jusqu'à 450 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et la reproduction, des rats mâles et femelles ont reçu de la zidovudine pendant, respectivement, 85 et 26 jours avant l'accouplement, ainsi que pendant la période de gestation et de lactation pour les femelles. L'administration du médicament n'a donné lieu à aucune malformation ni variation fœtales, mais les doses intermédiaire et élevée de zidovudine ont toutes deux produit des effets embryotoxiques, accroissant le nombre de

résorptions précoces et réduisant le nombre de petits par portée. Aucun effet embryotoxique n'est survenu chez les rates non traitées accouplées avec des mâles traités.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rates qui avaient reçu de la zidovudine par voie orale de la 6^e à la 15^e journée de gestation à des doses qui pouvaient atteindre 500 mg/kg/jour. Les posologies adoptées dans le cadre de cette étude ont donné lieu à des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine (après administration de la moitié de la dose quotidienne) qui étaient de 66 à 226 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maximales obtenues chez les humains.

Dans une autre étude de tératologie effectuée chez des rats, une dose quotidienne de zidovudine de 3 000 mg/kg administrée par voie orale (très proche de la dose létale médiane, par voie orale, de 3 683 mg/kg chez les rats) a entraîné des effets toxiques marqués chez la mère et une augmentation de la fréquence des malformations fœtales, parmi lesquelles l'absence de queue, l'imperforation anale, l'œdème fœtal, le situs inversus, la hernie diaphragmatique, une courbure des os des membres, les malformations atloïdo-occipitales ainsi que les anomalies vertébrales et costales. On a également observé un accroissement significatif du nombre de portées où on remarquait des cas d'hypercourbure costale et d'ossification réduite des arcs neuraux et des vertèbres présacrées. La dose de 3 000 mg/kg a en outre produit une concentration plasmatique maximale de zidovudine 117 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale obtenue chez l'humain. (L'aire sous la courbe estimée chez les rats à cette posologie équivalait à 327 fois l'aire sous la courbe obtenue chez des humains ayant reçu une dose unique de zidovudine de 300 mg.) On n'a observé aucun signe de tératogénicité dans cette étude aux doses quotidiennes de 600 mg/kg ou moins.

Dans le cadre de l'une de deux études menées chez des lapines gravides, on a relevé un accroissement de la fréquence des résorptions fœtales lorsqu'une dose quotidienne de zidovudine de 500 mg/kg avait été administrée. On n'a constaté aucune action tératogène du médicament aux posologies employées. Les doses administrées pendant les études ont produit des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine de 5 à 49 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale obtenue en moyenne chez l'humain avec l'administration d'une dose unique de zidovudine de 300 mg.

Études périnatales et post-natales

Une étude périnatale et post-natale séparée a été menée chez des rates gravides auxquelles on a administré des doses quotidiennes de zidovudine de 0, 50, 150 et 400 mg/kg à partir de la 17^e journée de gestation jusqu'à la 21^e journée de lactation. On n'a noté aucun effet indésirable du médicament chez les rates et leurs petits. Les capacités reproductives des petits de la génération F₁ ayant atteint leur maturité sexuelle n'ont pas été altérées.

On a également administré à des animaux nouveau-nés des doses quotidiennes de zidovudine de 0, 80, 250 et 750 mg/kg pendant deux mois, à partir de leur 8^e journée de lactation. Des effets reliés au traitement sont survenus seulement chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée du médicament, et consistaient en une anémie macrocytaire réversible et en un accroissement de la diurèse pour les deux sexes, ainsi qu'en une baisse du gain pondéral chez les mâles. Des augmentations légères ou modérées du poids splénique ont également été observées.

Lamivudine

Plusieurs études ont été menées dans le but d'évaluer les effets de l'administration orale répétée de la lamivudine sur la reproduction et la croissance chez les mammifères.

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée chez le rat, on a pu constater, mis à part quelques changements mineurs survenus dans le groupe traité à la posologie la plus élevée (2 000 mg/kg 2 fois par jour), que les capacités reproductives globales des animaux des générations F₀ et F₁ de même que le développement des animaux des générations F₁ et F₂ n'ont pas été altérés par le traitement à l'aide de la lamivudine.

La lamivudine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat ni le lapin à des doses biquotidiennes qui pouvaient atteindre 2 000 mg/kg et 500 mg/kg, respectivement. Le léger accroissement de la fréquence d'expulsion embryonnaire avant la nidation observé chez les lapines aux doses biquotidiennes de 20 mg/kg et plus indique la possibilité d'un effet embryolétal précoce. On n'a pas constaté d'effet de ce genre chez les rates. Ce léger accroissement de la fréquence d'expulsion est survenu avec l'administration de doses relativement faibles de lamivudine, ayant produit des concentrations plasmatiques de médicament comparables à celles obtenues chez les humains.

Une étude de toxicité couvrant les périodes périnatale, post-natale et juvénile menée chez le rat a permis d'observer des modifications histologiques de type inflammatoire à la jonction ano-rectale ainsi qu'une légère hyperplasie épithéliale diffuse au niveau du cæcum chez des rates et leurs petits à la dose la plus élevée administrée. On a également observé une augmentation de la fréquence des mictions à la manipulation chez certains des rats traités à la dose de 450 mg/kg ou de 2 000 mg/kg. De plus, on a noté une diminution du poids des testicules des rats mâles juvéniles traités à la dose de 2 000 mg/kg, qui a été associée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

RÉFÉRENCES

1. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006 Oct;13(10):683-9.
2. Angel JB, Hussey EK, Hall ST, Donn KH, Morris DM, McCormack JP, *et al.* Pharmacokinetics of 3TC (GR100714X) administered with and without food to HIV-infected patients. *Drug Investigation* 1993; 6 (2): 70-74.
3. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, Quinn JB, Sepulveda GE, Ehmann WC, *et al.* Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. North American HIV Working Party. *Ann Intern Med* 1996; 125 (3): 161-172.
4. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17 (12): 1769-1785.
5. Cammack N, Rouse P, Marr CLP, Reid PJ, Boehme RE, Coates JAV, *et al.* Cellular metabolism of (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine. *Biochem Pharmacol* 1992; 43 (10): 2059-2064.
6. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1: S141-S148.
7. Coates JA, Cammack N, Jenkinson HJ, Jowett AJ, Jowett MI, Pearson BA *et al.* (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine is a potent, highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(4):733-739.
8. Coates JA, Cammack N, Jenkinson HJ, Mutton IM, Pearson BA, Storer R *et al.* The separated enantiomers of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(1):202-205.
9. Cooper DA, Katlama C, Montaner J, Collis PJ. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997; 349 (9063): 1413-1421.
10. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133 (16): 447-454.
11. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340(8819):585-588.

12. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB *et al.* Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1662-1669.
13. Girand PM, Mariot P, Schneider V, Damond F, Alissa N, Jacomet C. Evaluation of 12 month triple nucleoside analogue therapy in 12 patients with primary HIV-1 infection. Abstract 581, 5th Conference Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 1st-5th 1998.
14. Hart GJ, Orr DC, Penn CR, Figueiredo HT, Gray NM, Boehme RE, *et al.* Effects of (-)-2'-Deoxy-3'-Thiacytidine (3TC) 5'-Triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma. *Antimicrob Agents & Chemother* 1992; 36 (8): 1688-1694.
15. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-infected Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (8): 1159-1166.
16. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, Clumeck N, Mallolas J, Staszewski S *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996; 276(2):118-125.
17. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269 (5224): 696-699.
18. Lertora JJ, Rege AB, Greenspan DL, Akula S, George WJ, Hyslop NE, Jr. *et al.* Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (3): 272-278.
19. Majluf-Cruz A, Luna-Castaños G, Treviño-Pérez S, Santoscoy M, Nieto-Cisnero L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 2000; 65(3): 189-191.
20. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: A manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (2 Pt 2): 285-6.
21. Olivero OA, Shearer GM, Chougnat CA, Kovacs AA, Landay AL, Baker R *et al.* Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero. *AIDS* 1999; 13(8): 919-925.

22. O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, Parks WP, Weller S, Blum MR *et al.* The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1510-1516.
23. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S119-S125.
24. Pluda JM, Cooley TP, Montaner JS, Shay LE, Reinhalter NE, Warthan SN, *et al.* A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171 (6): 1438-1447.
25. Ramos A, Asensio A, Perales I, Montero MC, Martin T. Prolonged paradoxical reaction of tuberculosis in an HIV-infected patient after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22 (6): 374-376.
26. Rendon AL, Nunez M, Romero M, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J, *et al.* Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Aug 1;39(4):401-5.
27. Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW. Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3(8): 743-746.
28. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, Borucki MJ, Lissen E, Sulkowski M, *et al.* Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Oct;49(10):3997-4008.
29. Ruff A, Hamzeh F, Lietman P, *et al.* Excretion of Zidovudine (ZDV) in Human Breast Milk. Abstracts of the 34th ICAAC, 1994.
30. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency type-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (10): 1250-1257.
31. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case reports and literature review *Clin Infect Dis* 2003; 37(3): e35-e40.

32. Schinazi RF, Chu CK, Peck A, McMillan A, Mathis R, Cannon D, *et al.* Activities of the four optical isomers of 2', 3-Dideoxy-3'-Thiacytidine (BCH-189) against human immunodeficiency virus type 1 in human lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (3): 672-676.
33. Schuurman R, Nijhuis M, VanLeeuwen R, Schipper P, deJong D, Collis P, *et al.* Rapid Changes in Human Immunodeficiency Virus Type I RNA Load and Appearance of Drug-Resistant Virus Populations in Persons Treated with Lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171 (6): 1411-1419.
34. Shelburne SA, III, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3):213-227.
35. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, *et al.* Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007 May 31;21(9):1073-1089.
36. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, Eron JJ, Katlama C, Johnson J, *et al.* Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997; 11 (4): 477-483.
37. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellarmonica P, Skinhoj P, Johnson MA *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996; 276(2):111-117.
38. Thaker H, Ong EL. Localized Mycobacterium avium complex infection in a patient on HAART. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(10):564-566.
39. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003; 79 (935): 535-538.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr COMBIVIR® lamivudine et zidovudine

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine). Il est composé de deux ingrédients actifs qui sont déjà offerts sur le marché sous forme de deux médicaments distincts : 3TC® (lamivudine) et RETROVIR® (AZT ou zidovudine). COMBIVIR® ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin. Vous ne devez pas prendre RETROVIR® (AZT ou zidovudine) ni 3TC® (lamivudine) pendant que vous suivez un traitement à l'aide de COMBIVIR®.

Les effets de ce médicament :

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

COMBIVIR® est un médicament antirétroviral. Il ne guérit pas le sida ni ne tue le VIH, mais il contribue à freiner la détérioration du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus.

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

Ne prenez pas COMBIVIR® :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à COMBIVIR® ou à l'un ou l'autre des ingrédients du produit (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont).
- si vous présentez un très petit nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (neutropénie).

Il est déconseillé d'administrer COMBIVIR® avec 3TC® ou RETROVIR® (AZT).

L'ingrédient médicinal est :

Chaque comprimé COMBIVIR® contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chaque comprimé COMBIVIR® contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

La présentation :

Chaque comprimé COMBIVIR® contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang) et hépatomégalie sévère avec stéatose (augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie).** (Voir Mises en garde et précautions, Effets secondaires)
- **Aggravation de l'hépatite B (Voir Mises en garde et précautions, Effets secondaires)**
- **Pancréatite (inflammation du pancréas).** (Voir Mises en garde et précautions, Effets secondaires)

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

- Vous avez déjà cessé de prendre ce médicament ou d'autres médicaments contre cette maladie à cause d'une allergie ou d'un effet indésirable.
- Vous avez déjà eu, ou vous présentez actuellement, une affection rénale.
- Vous avez déjà eu, ou vous présentez actuellement, une maladie du foie – notamment une infection par le virus de l'hépatite B.
- Vous avez déjà eu, ou vous présentez actuellement, un très faible taux de globules rouges (anémie sévère) ou de globules blancs (neutropénie).
- Vous prenez de la ribavirine, car cela pourrait causer une anémie ou aggraver une anémie déjà existante (symptômes : fatigue, essoufflement)
Votre médecin vous indiquera si vous devez cesser de prendre COMBIVIR®.

Si vous avez répondu **oui** à l'une de ces questions, avertissez votre médecin ou votre pharmacien le plus tôt possible, à moins que vous ne l'avez déjà fait.

N'oubliez pas que le traitement à l'aide de COMBIVIR® ne réduit pas le risque de transmettre l'infection à d'autres. Vous pouvez transmettre le VIH par contact sexuel ou par voie sanguine, et vous devez donc prendre les précautions appropriées.

Pendant votre traitement à l'aide de COMBIVIR® ou de tout autre médicament contre le VIH, il est possible que d'autres infections et d'autres complications de l'infection par le VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez demeurer en contact avec votre médecin traitant.

Comme votre médicament contribue à maîtriser votre état sans le guérir, il faut l'utiliser quotidiennement. Ne cessez pas de le prendre sans d'abord en parler à votre médecin.

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

Grossesse et allaitement

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

Il n'est pas recommandé d'administrer COMBIVIR® pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Les bébés et les nourrissons exposés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant la grossesse ou le travail présentent une légère élévation passagère des taux sanguins de lactate. L'importance clinique de cette élévation passagère est inconnue.

Dans de très rares cas, une atteinte du système nerveux a été signalée, par exemple un retard du développement ou des convulsions.

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

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter afin de ne pas transmettre le VIH à leur nourrisson. Les ingrédients actifs de COMBIVIR® passent dans le lait maternel humain. Les femmes qui prennent COMBIVIR® ne doivent pas allaiter leur enfant.

Pancréatite chez des enfants

COMBIVIR® doit être utilisé avec prudence chez les enfants ayant déjà été exposés à des antirétroviraux nucléosidiques, ayant des antécédents de pancréatite ou présentant d'autres facteurs de risque importants de pancréatite. Le traitement par COMBIVIR® doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Autres mises en garde spéciales

La classe de médicaments à laquelle appartient COMBIVIR® (INTI) peut causer un trouble appelé acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang), ainsi que le grossissement du foie. L'acidose lactique se manifeste, entre autres, par les symptômes suivants : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicable, dérangements d'estomac et difficulté respiratoire). Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de subir cet effet secondaire rare, mais grave. Si vous avez une maladie du foie, vous êtes également plus à risque. Pendant votre traitement par COMBIVIR®, votre médecin vous suivra de près pour déceler tout signe indiquant que vous pourriez faire une acidose lactique.

Si vous souffrez d'hépatite B, vous ne devez pas cesser de prendre COMBIVIR® sans que votre médecin vous l'ait demandé. Autrement, l'hépatite pourrait se manifester de nouveau. Ce retour de la maladie s'observe quand on cesse soudainement de prendre de la lamivudine, un des ingrédients actifs de COMBIVIR®.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez, de façon que vous receviez le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin quels sont ces médicaments, notamment les suppléments vitaminiques et préparations homéopathiques ou à base de plantes médicinales, y compris ceux que vous avez achetés vous-même sans ordonnance. Vous ne devez pas prendre COMBIVIR® avec de la stavudine ou de la zalcitabine.

Si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments énumérés ci-dessous, il est important de le dire à votre médecin (consultez-le en cas de doute) :

- phénytoïne, acide valproïque, oxazépam, lorazépam;
- acide acétylsalicylique, codéine, morphine, méthadone, rifampine, indométhacine, kétoprofène, naproxen, cimétidine, clofibrate, isoprinosine, probénécide;
- pentamidine, pyriméthamine, co-trimoxazole, dapsone, atovaquone, amphotéricine, flucytosine, interféron;
- vincristine, vinblastine et doxorubicine;
- clarithromycine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez votre médicament comme vous l'a prescrit votre médecin. L'étiquette vous indiquera généralement la dose et la fréquence auxquelles vous devez le prendre. Si tel n'est pas le cas, ou si vous avez des doutes, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Adultes et adolescents (d’au moins 12 ans)

En général, la posologie est de un comprimé, deux fois par jour. Vous pouvez prendre COMBIVIR® avec ou sans aliments.

Pour réduire votre dose de COMBIVIR® – en raison de troubles rénaux par exemple – votre médecin peut décider de remplacer COMBIVIR® par la lamivudine et la zidovudine, c’est-à-dire 3TC® et RETROVIR® (AZT), prises séparément.

Si vous prenez également de la clarithromycine, votre médecin pourrait vous conseiller de prendre ce médicament au moins 2 heures avant ou 2 heures après COMBIVIR® pour éviter une interaction médicamenteuse.

Surdose :

Si vous prenez accidentellement une trop forte dose de médicament, il est peu probable que cela ait de graves conséquences. Cependant, vous devez **immédiatement** communiquer avec votre médecin, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

Oubli d’une dose :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite le traitement comme auparavant.

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée. Reprenez le traitement comme auparavant.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

Maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, éruption cutanée, fatigue, sensation généralisée de malaise, ou engourdissement, sensation de fourmillement ou faiblesse dans les membres.

COMBIVIR® peut aussi provoquer une diminution du taux de certains éléments sanguins (y compris les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes), ainsi qu’une augmentation de certaines enzymes du foie.

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

Il faut toujours informer votre médecin ou votre pharmacien de tout effet indésirable, même s’il n’est pas mentionné dans ce dépliant.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Réaction allergique grave et symptômes tels que : respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement à la poitrine, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou urticaire n’importe où sur le corps			✓
Rares	Pancréatite (inflammation du pancréas et symptômes comme nausées, vomissements et crampes abdominales graves) Acidose lactique (taux élevé d’acide dans le sang) et symptômes comme une perte de poids, une fatigue, un malaise, des douleurs abdominales, un essoufflement, une hépatomégalie grave (augmentation du volume du foie) avec des signes de problèmes au foie comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse et de la diarrhée			✓

Peu fréquents	Problèmes de sang et symptômes tels que : anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) ce qui entraîne de la fatigue, un essoufflement; baisse du nombre de globules blancs (plus grand risque d'infection)			✓
---------------	--	--	--	---

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés COMBIVIR® entre 2 et 30 °C.

Comme pour tout autre médicament, placez COMBIVIR® hors de la portée des enfants.

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

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNES

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

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

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas que ce médicament est pour vous. Ne le donnez à personne. Il pourrait être nocif pour quelqu'un d'autre, même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce dépliant ne vous dit pas tout sur votre médicament. Si vous avez des questions ou des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Comme vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce dépliant, ne le jetez pas avant d'avoir fini de prendre COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine).

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

www.viiVhealthcare.com

ou en communiquant avec le promoteur,
ViiV Soins de santé Shire Canada
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-877-393-8448

ViiV Soins de santé Shire Canada a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 10 août 2010

©2010 ViiV Soins de santé Shire Canada. Tous droits réservés.
® COMBIVIR et ®3TC sont des marques déposées, utilisées sous licence par ViiV Soins de santé Shire Canada.
®RETROVIR est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé ULC.
*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.