RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Combivir 150 mg/300 mg, Comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 0,945 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés sécables de forme oblongue, blancs à blanc-cassés, gravés « GXFC3 » sur chaque face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Combivir est indiqué dans le cadre d'associations anti-rétrovirales pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

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

Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète. Pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être ingéré immédiatement (voir rubrique 5.2).

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg

La posologie recommandée de Combivir est d'un comprimé deux fois par jour.

Enfants pesant entre 21 kg et 30 kg

La posologie recommandée de Combivir par voie orale est d'un demi-comprimé le matin et d'un comprimé entier le soir.

Enfants pesant entre 14 kg et 21 kg

La posologie recommandée de Combivir par voie orale est d'un demi-comprimé deux fois par jour.

Le schéma posologique chez les enfants pesant entre 14 et 30 kg est principalement basé sur une modélisation pharmacocinétique et s'appuie sur les données issues des études cliniques réalisées avec la lamivudine et la zidovudine séparément. Une surexposition pharmacocinétique à la zidovudine peut survenir ; une surveillance attentive de la sécurité d'emploi est par conséquent justifiée chez ces patients. En cas de survenue d'une intolérance gastro-intestinale chez les patients pesant entre 21 et 30 kg, un autre schéma posologique consistant en un demi-comprimé trois fois par jour, peut être administré pour tenter d'améliorer la tolérance.

Les comprimés de Combivir ne doivent pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 14 kg, les doses ne pouvant être correctement ajustées au poids de l'enfant. Chez ces patients, la lamivudine et la zidovudine devront être administrées séparément, conformément aux posologies recommandées pour ces médicaments. Pour ces patients, ainsi que pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés, la lamivudine et la zidovudine sont disponibles sous forme de solution buvable.
Au cas où une interruption de traitement de l'une des substances actives de Combivir, ou une réduction de la posologie, s'avèrerait nécessaire, la lamivudine et la zidovudine sont disponibles séparément sous forme de comprimés/gélules et de solution buvable.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées en raison d'une diminution de leur clairance (voir rubrique 4.4). Aussi, comme leur posologie doit être adaptée, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine chez les patients avec une insuffisance rénale grave (ayant une clairance de la créatinine ≤30 mL/min), en se référant au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Insuffisance hépatique

Chez le patient cirrhotique, des données limitées suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut apparaître chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une diminution de la glucuroconjugaison. Chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ne sont pas significativement altérés en cas d'atteinte hépatique. Cependant, en cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine, en raison d'un éventuel ajustement posologique de la zidovudine, en se référant au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Ajustement posologique recommandé chez les patients présentant une mauvaise tolérance hématologique

Un ajustement posologique de la zidovudine peut se révéler nécessaire chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou un taux de neutrophiles < 1,0 x 10^9/L (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Dans ce cas, une diminution de la posologie de la zidovudine est nécessaire et l'administration séparée de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée, en se référant au résumé des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique.

Sujet âgé

Aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée sur une éventuelle altération de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques, liées à l'âge.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration de la zidovudine est contre-indiquée en cas de troubles hématologiques sévères : taux de neutrophiles < 0,75 x 10^9/L ou taux d'hémoglobine < 7,5 g/dL (soit 4,65 mmol/L). L'utilisation de Combivir est donc contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions d'emploi relatives à la lamivudine et à la zidovudine sont mentionnées ci-dessous. Aucune mise en garde ni précaution d'emploi complémentaire n'existe pour Combivir.

Au cas où un ajustement posologique s'avère nécessaire, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine (voir rubrique 4.2). Le médecin traitant devra alors se référer au résumé des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique.

L'utilisation concomitante de stavudine et de zidovudine doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Combivir, comme avec les autres traitements antirétroviraux. Une surveillance clinique adaptée, par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH, demeure donc nécessaire.

Effets indésirables hématologiques

Une anémie, une neutropénie ou une leucopénie (généralement secondaire à la neutropénie) peuvent survenir chez les patients traités par la zidovudine. Ces effets indésirables sont plus fréquents aux posologies les plus élevées de zidovudine (1200-1500 mg/jour) et chez les patients avec insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH. Par conséquent, les paramètres hématologiques devront être surveillés avec soin chez les patients traités par Combivir (voir rubrique 4.3.). Ces troubles hématologiques ne sont généralement pas observés avant 4 à 6 semaines de traitement. Chez les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, il est généralement conseillé de réaliser un contrôle hématologique au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement puis tous les mois.

Chez les patients traités à un stade précoce de la maladie, les effets indésirables hématologiques sont peu fréquents. Suivant l'état du patient, la surveillance hématologique peut être moins fréquente, mensuelle ou trimestrielle, par exemple. En cas d'anémie sévère ou de myélosuppression survenant lors du traitement par Combivir, ou en cas d'insuffisance médullaire préexistante (taux d'hémoglobine < 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou taux de neutrophiles inférieurs à 1,0 x 10^9/L) (voir rubrique 4.2), une adaptation posologique de la zidovudine peut être recommandée. Dans ce cas, et sachant qu'une adaptation posologique de Combivir n'est pas possible, l'administration séparée de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée. Le médecin devra alors se référer au résumé des caractéristiques correspondant à chaque spécialité pharmaceutique.

Pancréatite

De rares cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par la lamivudine ou par la zidovudine. Cependant, les responsabilités respectives du traitement antirétroviral et de l'évolution de l'infection par le VIH n'ont pas pu être formellement établies. Le traitement par Combivir doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs de pancréatite.

Acidose lactique

Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).

L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs, mois de traitement.

Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.

L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Lipoatrophie

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et

Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les *pneumonies à Pneumocystis jirovecii* (souvent désignée par PPC). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Atteinte hépatique

Si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Zeffix.

La tolérance et l'efficacité de la zidovudine n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique.

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Si le traitement par Combivir est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB pendant 4 mois, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation de l'hépatite.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

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

L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.5).

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Combivir ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.

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

Administration chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Combivir peuvent avoir une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que celle des patients ayant une clairance de la créatinine ≥50 mL/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés contrôlés comparant Combivir aux composants individuels chez des patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et ayant eu une adaptation de dose de lamivudine. Dans les premiers essais menés avec la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine étaient associées à une toxicité hématologique plus fréquente (neutropénie et anémie), bien que des arrêts dus à une neutropénie ou à une anémie ont été rapportés pour chacune des toxicités chez <1% des sujets. D'autres événements indésirables liés à la lamivudine (tels que des troubles gastro-intestinaux et des atteintes hépatiques) peuvent survenir.

Les patients ayant une clairance de la créatinine constante comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Combivir doivent être surveillés afin de rechercher les événements indésirables liés à la lamivudine, notamment une toxicité hématologique. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, une adaptation posologique de la lamivudine, conformément à l'information produit de la lamivudine, est indiquée, qui ne peut être obtenue avec Combivir. Combivir doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour établir le schéma thérapeutique.

Excipients

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Combivir est l'association de lamivudine et de zidovudine ; par conséquent, les interactions médicamenteuses identifiées pour chacune de ces substances actives considérées individuellement s'appliquent à Combivir. Les études cliniques n'ont pas montré d'interaction cliniquement significative entre la lamivudine et la zidovudine.

La zidovudine est principalement métabolisée par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT pourrait modifier l'exposition à la zidovudine. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (OCT) ; la co-administration de lamivudine et d'inhibiteurs du système OCT ou de médicaments néphrotoxiques peut augmenter l'exposition à la lamivudine.

La lamivudine et la zidovudine ne sont pas significativement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (tels que CYP 34A, CYP 2C9 ou CYP 2D6) et n'ont pas d'action inhibitrice ou inductrice sur ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interactions avec les antiretroviraux inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte. La liste ci-dessous, bien que non exhaustive, est représentative des classes étudiées.

Médicaments par Classe Thérapeutique	**Conséquences sur les concentrations des médicaments** **Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min}** **(Mécanisme possible)**	**Recommandation concernant la co-administration**
MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX		
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Didanosine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Stavudine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Association non recommandée.
Stavudine/Zidovudine	*In vitro*, une activité anti-VIH antagoniste entre la stavudine et la zidovudine a été observée ; ceci pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des deux médicaments.	
MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX		
Atovaquone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue.
Atovaquone/Zidovudine (750 mg deux fois par jour avec prise de nourriture/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine ASC ↑33 % Atovaquone ASC ↔	
Clarithromycine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de Combivir et celle de clarithromycine.
Clarithromycine/Zidovudine (500 mg deux fois par jour/100 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine ASC ↓12 %	
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑40 % Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucun ajustement de la posologie de Combivir n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprime/ sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
ANTIFONGIQUES		
Fluconazole/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes

Fluconazole/Zidovudine (400 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine ASC ↑74% (Inhibition de l'UGT)	de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Rifampicine/Zidovudine (600 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↓48 % (Induction de l'UGT)	
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Phénobarbital/Zidovudine	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques de la zidovudine par induction de l'UGT.	
Phénytoïne /Lamivudine	Interaction non étudiée.	Surveiller les concentrations de phénytoïne.
Phénytoïne /Zidovudine	Phénytoïne : ASC ↑↓	
Acide valproïque /Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Acide valproïque /Zidovudine (250 mg ou 500 mg trois fois par jour/100 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑80% (Inhibition de l'UGT)	

Médicaments par Classe Thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
ANTIHISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RECEPTEUR H1 DE L'HISTAMINE)		
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ranitidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Cimétidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
CYTOTOXIQUES		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments par Classe Thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
OPIOÏDES		
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8). La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la majorité des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Méthadone/Zidovudine (30 à 90 mg une fois par jour/200 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine ; ASC ↑43 % Méthadone : ASC ↔	
URICOSURIQUES		
Probénécide /Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Probénécide /Zidovudine (500 mg quatre fois par jour/2 mg/kg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑106 % (Inhibition de l'UGT)	
DIVERS		
Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% C_{max} ↓ 28% ; 52% , 55%	La co-administration chronique de Combivir avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓= diminution ; ↔= pas de changement significatif ; ASC=aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; C_{max}= concentration maximale observée ; CL/F=clairance orale apparente

Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (voir rubrique 4.4). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisée pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.

L'administration concomitante, en particulier lors d'un traitement d'attaque, de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (tels que pentamidine par voie générale, dapsone, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine) peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine. Dans le cas où un traitement concomitant par Combivir et l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, une surveillance attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques devra être instaurée et, si besoin, la dose de l'un ou de plusieurs de ces médicaments devra être réduite.
Des données limitées issues des essais cliniques n'indiquent pas d'augmentation significative du risque d'effets indésirables liés à la zidovudine co-administrée avec le cotrimoxazole (voir ci-dessus les informations sur les interactions liées à la lamivudine et au cotrimoxazole), la pentimidine en aérosol, la pyriméthadine et l'aciclovir aux doses utilisées en prophylaxie.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes. Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-foetale du VIH.Un nombre important de données chez la femme enceinte prenant de la lamivudine ou de la zidovudine n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 3000 grossesses exposées à chacune de ces substances actives au cours du premier trimestre, parmi lesquelles plus de 2000 grossesses ont été exposées à la fois à la lamivudine et à la zidovudine). Sur la base du nombre important de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Les substances actives de Combivir peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel que Combivir, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

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

Allaitement

La lamivudine et la zidovudine sont toutes deux excrétées dans le lait maternel à des concentrations analogues à celles obtenues dans le sérum.

Les données issues de plus de 200 paires "mère/enfant" traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de la lamivudine administrée à des nourrissons de moins de trois mois.

Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait maternel et dans le sérum.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fécondité

Aucun effet délétère de la zidovudine et de la lamivudine sur la fécondité n'a été mis en évidence dans les études réalisées chez le rat mâle et femelle. Aucune donnée n'est disponible quant à leur effet sur la fécondité chez la femme. Chez l'homme, la zidovudine s'est révélée sans effet sur le nombre, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes.

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

Aucune étude n'est disponible concernant les effets de Combivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec la lamivudine et la zidovudine, pris séparément ou en association. Pour la plupart, les responsabilités respectives de la lamivudine, de la zidovudine, des nombreux autres médicaments utilisés et de l'infection par le VIH, n'ont pu être formellement déterminées

Combivir résulte de l'association de la lamivudine et de la zidovudine. La nature et la sévérité des effets indésirables associés à chacun des constituants de Combivir sont donc prévisibles. Aucune toxicité additionnelle n'a été observée après administration concomitante des deux produits.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (voir rubrique 4.4).

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Combivir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Combivir ne doit pas être poursuivi (voir rubrique 4.4).

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Lamivudine

Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie.
Très rare : Aplasie érythrocytaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : Acidose lactique

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées, insomnie.
Très rare : Neuropathie périphérique (ou paresthésies).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Toux, symptômes au niveau nasal.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées, vomissements, douleur ou crampes abdominales, diarrhée.
Rare : Pancréatite. Elévation de l'amylasémie.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Elévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).
Rare : Hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Eruption cutanée, alopécie.
Rare : Angioedème.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Arthralgies, troubles musculaires.
Rare : Rhabdomyolyse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Fatigue, malaise, fièvre.

Zidovudine

Le profil des effets indésirables semble comparable chez l'adulte et chez l'adolescent. Les effets indésirables les plus sévères sont : anémie (pouvant nécessiter des transfusions), neutropénie et leucopénie. Ces effets sont plus fréquents aux posologies élevées (1200 à 1 500 mg/j) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (spécialement chez les patients présentant une insuffisance médullaire avant traitement), et particulièrement chez les sujets ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3 (voir rubrique 4.4).

L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les sujets ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B12 à l'initiation du traitement par la zidovudine.

Les effets indésirables considérés comme pouvant être imputables au traitement sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Anémie, neutropénie et leucopénie.
Peu fréquent : Thrombocytopénie et pancytopénie (avec hypoplasie médullaire)
Rare : Aplasie érythrocytaire.

Très rare : Anémie aplasique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie.

Affections psychiatriques

Rare : Anxiété et dépression.

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées.
Fréquent : Vertiges.
Rare : Insomnie, paresthésies, somnolence, baisse de l'acuité intellectuelle, convulsions.

Affections cardiaques

Rare : Cardiomyopathie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée.
Rare : Toux.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Nausées.
Fréquent : Vomissements, douleur abdominale et diarrhée.
Peu fréquent : Flatulences.
Rare : Pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie. Pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie.
Rare : Anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie sévère avec stéatose.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée et prurit.
Rare : Pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sueurs.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgies.
Peu fréquent : Myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : Pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : Gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Malaise.
Peu fréquent : Fièvre, douleur généralisée et asthénie.
Rare : Frissons, douleur thoracique et syndrome pseudo-grippal.

Les données disponibles des essais contrôlés contre placebo et des essais en ouvert montrent que l'incidence des nausées et des autres événements indésirables fréquemment rapportés décroît progressivement, au cours des premières semaines de traitement par la zidovudine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Peu de cas de surdosage ont été rapportés à ce jour pour Combivir. Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié à la suite de surdosages aigus à la zidovudine ou à la lamivudine.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (voir rubrique 4.8.). La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais facilite l'élimination du métabolite glucuroconjugué. Pour plus de détails, il est conseillé de se référer à chacun des résumés des caractéristiques du produit concernant la lamivudine et la zidovudine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique

Antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux, code ATC : J05AR01.

La lamivudine et la zidovudine sont des analogues nucléosidiques actifs sur le VIH. La lamivudine est également active sur le Virus de l'Hépatite B (VHB). Au niveau intracellulaire, la lamivudine et la zidovudine sont métabolisées respectivement en lamivudine 5'-triphosphate (TP) et zidovudine 5'-TP, dérivés actifs qui agissent principalement par arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. *In vitro*, la lamivudine 5'-triphosphate et la zidovudine 5'-triphosphate présentent une activité inhibitrice sélective sur la réplication des virus VIH-1 et VIH-2. La lamivudine est également active sur les souches cliniques de VIH résistantes à la zidovudine. Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et névirapine). Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et interférons-alpha).

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 et recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Les mutants M184V montrent une importante réduction de la sensibilité à la lamivudine et une diminution de leur capacité de réplication virale *in vitro.* Des études *in vitro* ont montré que des souches résistantes à la zidovudine peuvent redevenir sensibles à celle-ci lorsqu'elles ont acquis simultanément une résistance à la lamivudine. La pertinence clinique de ces résultats n'est cependant pas bien définie.

Des donnés *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement anti-rétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité anti-rétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTIs) actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

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 d'un facteur inférieur à 4 ; la signification clinique de ces données est inconnue. Les tests de sensibilité *in vitro* ne sont pas standardisés et les résultats peuvent varier en fonction de facteurs méthodologiques.

In vitro, la lamivudine présente une faible cytotoxicité sur les lymphocytes du sang circulant, sur les lymphocytes et monocytes-macrophages en lignée cellulaire continue et sur diverses cellules souches médullaires.

La résistance aux analogues de la thymidine (dont la zidovudine fait partie) est bien caractérisée et résulte de l'accumulation de mutations spécifiques successives (pouvant aller jusqu'à 6) au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 de la transcriptase inverse du VIH. 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 4 de ces 6 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.

Deux profils de mutations induisant des résistances à plusieurs médicaments, le premier caractérisé par des mutations au niveau des codons 62, 75, 77, 116 et 151 de la transcriptase inverse du VIH et le second impliquant une mutation T69S avec insertion de six paires de bases à la même position, entraînent une résistance phénotypique à l'AZT ainsi qu'aux autres INTI 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.

Expérience clinique

Au cours des essais cliniques, il a été démontré que l'association de la lamivudine à la zidovudine diminue la charge virale VIH-1 et augmente le taux de lymphocytes CD_4. Les données d'évolution clinique de la maladie montrent que la lamivudine associée à la zidovudine diminuent de façon significative le risque de progression de la maladie et le taux de mortalité.

La lamivudine et la zidovudine ont été largement utilisées dans les thérapies antirétrovirales en association à d'autres agents antirétroviraux de la même classe (INTI) ou d'autres classes (IP, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

Les traitements associant plusieurs médicaments antirétroviraux dont la lamivudine se sont montrés efficaces chez les patients non préalablement traités par antirétroviral ainsi que chez les patients porteurs de virus avec une mutation M184V.

Des études cliniques ont montré que la lamivudine associée à la zidovudine retarde l'émergence des souches résistantes à la zidovudine chez les personnes sans traitement antirétroviral préalable. Chez les sujets traités par lamivudine et zidovudine, co-administrées ou non à d'autres traitements antirétroviraux, et déjà porteurs de virus avec une mutation M184V, l'apparition des mutations à l'origine de résistances à la zidovudine et la stavudine a également été retardée (TAMs : Thymidine Analogue Mutations).

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH à l'association lamivudine/zidovudine et la réponse clinique au traitement est encore à l'étude.

La lamivudine à une posologie de 100 mg en une prise par jour s'est montrée efficace chez l'adulte pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (pour plus de renseignements concernant les études cliniques, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de Zeffix). Cependant, pour le traitement de l'infection par le VIH, seule une posologie de 300 mg par jour (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) s'est montrée efficace.

La lamivudine n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamivudine et la zidovudine sont bien absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité de la lamivudine administrée par voie orale est comprise entre 80 et 85 %, et celle de la zidovudine entre 60 et 70 %.

Une étude a comparé la bioéquivalence entre Combivir comprimé et lamivudine 150 mg comprimé / zidovudine 300 mg comprimé pris simultanément. L'effet de la prise de nourriture sur le taux et la vitesse d'absorption a aussi été étudié. Une bioéquivalence a été démontrée entre Combivir et lamivudine 150 mg / zidovudine 300 mg donnés séparément chez le sujet à jeun.

Suite à l'administration d'une dose unique de Combivir à des volontaires sains, les valeurs moyennes de C_{max} de la lamivudine et de la zidovudine sont respectivement de 1,6 µg/mL (coefficient de variation / CV : 32 %) et 2,0 µg/mL (CV : 40 %), et les valeurs correspondantes de l'Aire Sous la Courbe (ASC) de 6,1 µg.h/mL (CV : 20 %) et 2,4 µg.h/mL (CV : 29 %). Les valeurs médianes de T_{max} mesurées pour la lamivudine et la zidovudine sont respectivement de 0,75 h (0,50 - 2,00) et de 0,50 h (0,25 - 2,00). Le taux d'absorption (Aire Sous Courbe : ASC) de la lamivudine et de la zidovudine ainsi que les estimations de leur demi-vie après administration de Combivir chez le sujet non à jeun sont similaires aux données mesurées chez le sujet à jeun, bien que la vitesse d'absorption (C_{max}, T_{max}) soit légèrement ralentie. En conséquence, Combivir peut être administré en dehors ou au cours des repas.

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique, ni par conséquent de modification de l'effet clinique, suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.

Distribution

Après injection intraveineuse de lamivudine et de zidovudine, le volume moyen de distribution est de respectivement 1,3 l/kg et 1,6 l/kg. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 36 % de liaison à l'albumine sérique, *in vitro*). La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %. Des interactions mettant en jeu un déplacement des sites de liaison sont peu probables avec Combivir.

Un certain nombre d'observations montre que la lamivudine et la zidovudine traversent la barrière hémato-méningée et diffusent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 0,12 et 0,50. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le SNC et un bénéfice clinique n'est pas connue.

Biotransformation

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %) et d'un faible taux de liaison protéique.

Le composé 5'-glucuroconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire. Il représente environ 50 à 80 % de la dose administrée et excrétée par voie rénale. Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino 3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

Elimination

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (>70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min (voir rubrique 4.2).

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heure et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Chez les enfants âgés de plus de 5-6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui observé chez l'adulte. La zidovudine est bien absorbée au niveau intestinal et, à tous les niveaux de posologie étudiés chez l'adulte et l'enfant, la biodisponibilité était comprise entre 60-74 % avec une moyenne de 65 %. Les valeurs de C_{ssmax} étaient de 4,45 µM (1,19 µg/mL) après administration d'une dose de 120 mg de zidovudine (en solution)/m^2 de surface corporelle, et de 7,7 µM (2,06 µg/mL) à la posologie de 180 mg/m^2 de surface corporelle. Des doses de 180 mg/m^2 de surface corporelle administrées quatre fois par jour chez l'enfant permettent d'obtenir une exposition systémique similaire (ASC_{24h} : 40,0 µM.h ou 10,7 µg.h/mL) à celle de doses de 200 mg administrées six fois par jour chez l'adulte (40,7 µM.h ou 10,9 µg.h/mL).

Chez 6 enfants infectés par le VIH, âgés de 2 à 13 ans, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la zidovudine ont été évalués alors que les patients recevaient une dose de zidovudine de 120 mg/m^2 trois fois par jour, puis de nouveau, après passage à une posologie de 180 mg/m^2 deux fois par jour. Les expositions systémiques (ASC journalière et C_{max}) plasmatiques avec le schéma posologique en deux prises par jour étaient équivalentes à celles obtenues avec la même dose totale journalière, mais administrée en trois prises par jour [Bergshoeff, 2004].

En général, la pharmacocinétique de la lamivudine chez les enfants est comparable à celle observée chez les adultes. Cependant, la biodisponibilité absolue était réduite à approximativement 55-65 % chez les enfants âgés de moins de 12 ans. De plus, la clairance systémique était supérieure chez les enfants plus jeunes, et diminuait avec l'âge, pour atteindre vers l'âge de 12 ans des valeurs proches de celles chez l'adulte. En raison de ces différences, la posologie recommandée de lamivudine chez les enfants (âgés de plus de trois mois et pesant moins de 30 kg) est de 4 mg/kg deux fois par jour. Cette posologie permettra d'atteindre une valeur moyenne d'ASC_{0-12} allant approximativement de 3 800 à 5 300 ng.h/mL. Des résultats récents montrent que, chez l'enfant de moins de 6 ans, l'exposition peut être réduite d'environ 30 % comparé aux autres tranches d'âge. Des données complémentaires liées à cette problématique sont attendues. Pour le moment, les données disponibles ne suggèrent pas que la lamivudine soit moins efficace dans cette tranche d'âge.

Pharmacocinétique pendant la grossesse

Les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine et de la zidovudine sont similaires à ceux des femmes non enceintes.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les principaux effets biologiques, cliniquement significatifs, observés après administration de l'association de la lamivudine et de la zidovudine ont été : anémie, neutropénie et leucopénie.

Mutagénicité et carcinogénicité

La lamivudine et la zidovudine ne se sont pas avérées mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques, ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris.

La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. Un effet clastogène a été observé *in vivo* avec la zidovudine lors du test du micronucléus chez la souris, après administration orale de doses répétées. Un nombre important de cassures chromosomiques a été également observé au niveau des lymphocytes circulant de patients atteints de SIDA et traités par la zidovudine.

Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les sujets adultes, y compris les femmes enceintes, recevant de la zidovudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang de cordon des nouveau-nés dont les mères étaient traitées par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères, par rapport à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Le potentiel carcinogène de l'association lamivudine-zidovudine n'a pas été testé.

Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence.

Dans les études de carcinogenèse réalisées chez la souris et le rat après administration orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogenèse intravaginale à été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée à la zidovudine n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

Deux études supplémentaires de carcinogenèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12ème au 18ème jour de gestation. Un an après la naissance, on a observé une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel, à terme).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses ≤ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10ème jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles de l'étude de carcinogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve d'une activité cancérigène transplacentaire de la zidovudine.

Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Les études toxicologiques de reproduction ont permis de démontrer que la lamivudine pouvait induire une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'homme. Ceci n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée. Des effets similaires ont été observés chez ces deux espèces avec la zidovudine, uniquement après une exposition systémique très élevée. Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. La zidovudine administrée à des doses materno-toxiques chez des rats femelles pendant la période d'organogenèse a montré une augmentation de la fréquence des malformations foetales. Aucune preuve de l'augmentation de la fréquence d'anomalies foetales n'a été observée aux doses plus faibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu
Cellulose microcristalline (E460),
Glycolate d'amidon sodique,
Silice colloïdale,
Stéarate de magnésium.

Pelliculage
Hypromellose (E464),
Dioxyde de titane (E171),
Macrogol 400,
Polysorbate 80.

6.2 Incompatibilités

Néant.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 60 comprimés pelliculés conditionnés sous plaquettes opaques (PVC/aluminium).
Boîtes contenant 60 comprimés pelliculés conditionnés dans un flacon blanc en polyéthylène de haute densité (PEHD) muni d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfant.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/058/001
EU/1/98/058/002

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

Date de première autorisation : 18 mars 1998

Date de renouvellement de l'autorisation : 13 février 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11 août 2022 (version 53)

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