50402010101

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets: 150 mg/200 mg/300 mg 2041635

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use lamivudine, nevirapine and zidovudine tablet safely and effectively. See full prescribing information for lamivudine, nevirapine and zidovudine tablet.
Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets 150/200/300 mg
Initial U.S. Approval: 1996 for Nevirapine
Initial U.S. Approval: 1997 for Lamivudine and Zidovudine

Rx only

Lamivudine and Zidovudine
WARNING: RISK OF HEMATOLOGIC TOXICITY, MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Hematologic toxicity including neutropenia and anemia have been associated with the use of zidovudine, one of the components of lamivudine/zidovudine tablet (3.5, 5.2).**
- **Myopathy has been associated with the use of zidovudine (5.3, 5.12).**
- **Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues including zidovudine. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur (5.3).**
- **Acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of lamivudine/zidovudine tablet. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.4)**

Nevirapine

WARNING: LIFE-THREATENING (INCLUDING FATAL) HEPATOTOXICITY AND SKIN REACTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Fatal and non-fatal hepatotoxicity (5.1)**
- **Fatal and non-fatal skin reactions (5.2)**

Discontinue immediately if experiencing:

- Severe rash with blistering (5.2)
- Increased transaminases with rash or other systemic symptoms (5.1)
- Severe skin or hypersensitivity reactions (5.2)
- Any rash with systemic symptoms (5.2)

Monitoring during the first 18 weeks of therapy is essential. Extra vigilance is warranted during the first 6 weeks of therapy, which is the period of greatest risk (5.1, 5.2)

—RECENT MAJOR CHANGES—

Boxed Warnings	6/2010
Contraindications (4)	6/2010
Warnings and Precautions	
Hepatotoxicity and Hepatic Impairment (5.1)	6/2010
Drug Interactions (5.4)	1/2010

—INDICATIONS AND USAGE—

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection.

Important Considerations:

- Initiation of treatment is not recommended in the following populations unless the benefits outweigh the risks (1, 5.1):
  - adult females with $CD4^+$ cell counts ≥250 cells/mm^3
  - adult males with $CD4^+$ cell counts ≥400 cells/mm^3
- The 14-day safe lead-in dosing of nevirapine may reduce the frequency of rash (2.4, 5.2)

—DOSAGE AND ADMINISTRATION—

- Adults and Adolescents weighing ≥60 kg: 1 tablet twice daily, (2.1)
- Pediatrics: Dosage should be based on body weight not to exceed adult doses. (2.2)
- Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablet, a fixed-dose product, should not be prescribed for pediatric patients weighing less than 60 kg or for patients who require dose modification, such as those with renal or hepatic impairment, or patients experiencing dose-limiting adverse reactions. (2.3)

—DOSAGE FORMS AND STRENGTHS—

Tablets: 150 mg lamivudine, 200 mg nevirapine and 300 mg zidovudine (3)

—CONTRAINDICATIONS—

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets are contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity to lamivudine, nevirapine, Stevens-Johnson syndrome or to any of the excipients (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HEMATOLOGIC TOXICITY, MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, EXACERBATIONS OF HEPATITIS B
LIFE-THREATENING (INCLUDING FATAL) HEPATOTOXICITY AND SKIN REACTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Adults and Adolescents Weighing ≥60 kg
2.2 Pediatric Patients
2.3 Monitoring Patients
2.4 Dosage Adjustment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
Lamivudine and Zidovudine
5.1 Hematologic Toxicity/Bone Marrow Suppression
5.2 Myopathy
5.3 Lactic Acidosis/Hepatomegaly With Steatosis
5.4 Patients With HIV-1 and Hepatitis B Virus Co-infection
5.5 Use With Other Lamivudine-, Zidovudine-, and/or Emtricitabine-Containing Products
5.6 Use With Interferon and Ribavirin-Based Regimens
5.7 Pancreatitis
5.8 Immune Reconstitution Syndrome
5.9 Fat Redistribution
Nevirapine
5.10 Hepatotoxicity and Hepatic Impairment
5.11 Skin Reactions
5.12 Resistance
5.13 Drug Interactions
5.14 Immune Reconstitution Syndrome
5.15 Fat Redistribution
6 ADVERSE REACTIONS
Lamivudine and Zidovudine
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
Nevirapine
6.3 Clinical Trials in Adults
6.4 Clinical Trials in Pediatric Patients
6.5 Post-Marketing Surveillance
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Antiretroviral Agents
7.2 Doxorubicin
7.3 Methadone/Bone Marrow Suppressive/Cytotoxic Agents
7.4 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens
7.5 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)
Nevirapine
7.6 Rifampin
7.7 Hormonal Contraceptives
7.8 Methadone
7.9 Rifabutin
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
Lamivudine and Zidovudine
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Reproductive and Developmental Toxicology Studies
Nevirapine
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
Lamivudine and Zidovudine
14.1 Adults
14.2 Prevention of Maternal-Fetal HIV-1 Transmission
Nevirapine
14.1 Clinical Studies in Adults
14.2 Clinical Studies in Pediatric Patients
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
Lamivudine and Zidovudine
17.1 Advice for the Patient
Nevirapine
17.1 Hepatotoxicity and Skin Reactions
17.2 Administration
17.3 Drug Interactions
17.4 Contraceptives
17.5 Methadone
17.6 Fat Redistribution

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Hematologic toxicity/bone marrow suppression including neutropenia and anemia have been associated with the use of zidovudine, one of the components of lamivudine/zidovudine tablet.(5.1)
- Symptomatic myopathy associated with prolonged use of zidovudine. (5.2)
- Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues including zidovudine. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur.(5.3)
- Acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of lamivudine/zidovudine tablet. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment.(5.4)
- Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered with other lamivudine- or zidovudine-containing products due to overlapping toxicities. (5.5)
- Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/HBV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy and may occur with the use of lamivudine/zidovudine tablet. Discontinue lamivudine/zidovudine tablet in patients who require hepatotoxic agents (such as oral tetracycline, methotrexate, or oral steroids, or both). (5.6)
- Exacerbation of anemia has been reported in HIV-1/HCV coinfected patients receiving ribavirin and/zidovudine. Co-administration of ribavirin and zidovudine is not recommended. (5.6)
- Pancreatitis: Use with caution in pediatric patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment in patients with confirmed pancreatitis. (5.7)

Nevirapine

- Hepatitis and hepatic failure (5)
- Stevens-Johnson syndrome (5)
- Toxic epidermal necrolysis (5)
- Hypersensitivity reactions (5)

ADVERSE REACTIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Most commonly reported adverse reactions (incidence greater than or equal to 15%) in adult and pediatric HIV-1 patients receiving lamivudine/zidovudine and zidovudine were headache, nausea, malaise and fatigue, nasal signs and symptoms, diarrhea, and cough.(6.1)

Nevirapine

- The most common adverse reaction is rash. In adults the incidence of rash is 14.8% vs. 5.9% with placebo, with 1.8% discontinuing therapy due to rash vs. 0% for placebo.
- In children the incidence of rash can be higher. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Teva Laboratories at 866-495-1995 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Concomitant use of the following drugs should be avoided: stavudine (7.1), zalcitabine (7.1), doxorubicin (7.2).
- Bone marrow suppressive/cytotoxic agents: May increase the hematologic toxicity of zidovudine. (7.3)

Nevirapine

- Co-administration of nevirapine can alter the concentrations of other drugs and other drugs may alter the concentration of nevirapine. The potential for drug interactions should be considered prior to and during therapy. (7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Nursing Mothers: HIV-1 infected mothers in the United States should not breastfeed to avoid potentialpostnatal transmission of HIV-1. (8.3)

Nevirapine

- Patients with hepatic fibrosis or cirrhosis should be monitored carefully for evidence of drug induced toxicity. Patients with Child-Pugh B or C should not receive nevirapine. (5.1, 8.7)
- Not recommended for patients with renal impairment. Patients on dialysis should receive additional dose of 200 mg following each dialysis treatment (8.6).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: November 2010

1 INDICATIONS AND USAGE

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets are indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection.

Important Considerations:

- Initiation of treatment is not recommended in the following populations unless the benefits outweigh the risks (1, 5.1):
  - adult females with $CD4^+$ cell counts ≥250 cells/mm^3
  - adult males with $CD4^+$ cell counts ≥400 cells/mm^3
- The 14-day safe lead-in dosing of nevirapine may reduce the frequency of rash (2.4, 5.2)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Adults and Adolescents weighing ≥60 kg: 1 tablet twice daily, (2.1)
- Pediatrics: Dosage should be based on body weight not to exceed adult doses. (2.2)
- Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablet, a fixed-dose product, should not be prescribed for pediatric patients weighing less than 60 kg or for patients who require dose modification, such as those with renal or hepatic impairment, or patients experiencing dose-limiting adverse reactions. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 150 mg lamivudine, 200 mg nevirapine and 300 mg zidovudine (3)

CONTRAINDICATIONS

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets are contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity to lamivudine, nevirapine, Stevens-Johnson syndrome or to any of the excipients (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets are indicated in combination with other antiretrovirals for the treatment of HIV-1 infection.

Additional important information regarding the use of nevirapine (a component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets) is provided in WARNINGS:

- Based on serious and life-threatening hepatotoxicity observed in controlled and uncontrolled studies, nevirapine should not be initiated in adult females with $CD4^+$ cell counts greater than 250 cells/mm^3 or in adult males with $CD4^+$ cell counts greater than 400 cells/mm^3 unless the benefit outweighs the risk (*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*).
- The 14-day lead-in period with nevirapine 200 mg daily dosing has been demonstrated to reduce the frequency of rash (*see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.2)*).
- If rash persists beyond the 14-day lead-in period, do not dose escalate to 200 mg twice daily. The 200 mg once daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days at which point an alternative regimen should be considered.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adults and Adolescents Weighing ≥30 kg

The recommended oral dose of lamivudine, zidovudine and zidovudine tablets (containing 150 mg of lamivudine USP, 200 mg of nevirapine USP and 300 mg of zidovudine USP) in HIV-1 infected adults and adolescents weighing greater than or equal to 60 kg is one tablet taken twice daily. Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablet is not recommended for dosing and modification should be followed.

2.2 Pediatric Patients

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets should not be administered to pediatric patients weighing less than 30 kg because this product cannot be adjusted for this patient population.

2.3 Monitoring of Patients

Intensive clinical and laboratory monitoring, including liver enzyme tests, is essential at baseline and during the first 18 weeks of treatment with nevirapine. The optimal frequency of monitoring during this period has not been established. Some experts recommend clinical and laboratory monitoring more often than once per month, and in particular, would perform baseline testing of liver enzymes and tests of baseline, prior to dose escalation, and at two weeks post-dose escalation. After the initial 18-week period, frequent clinical and laboratory monitoring should continue throughout nevirapine treatment (*see Warnings and Precautions (5.1)*).

2.4 Dosage Adjustment

Because lamivudine, nevirapine and zidovudine is a fixed-dose combination tablet, it should not be prescribed for pediatric patients weighing less than 30 kg or patients requiring dose adjustment, such as those with reduced renal function (creatinine clearance less than 50 mL/min) because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted. For dose limiting adverse reactions, Liquid and solid oral formulations of the individual components of lamivudine, nevirapine and zidovudine are available for dose titration.

2.5 Renal Impairment

- If rash persists beyond the 14-day lead-in period, do not dose escalate to 200 mg twice daily. The 200 mg once daily dosing regimen should not be continued beyond 28 days at which point an alternative regimen should be considered.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets 150/200/300 mg are off-white, film coated capsule shaped tablets, debossed with "H" on one side and "2" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Tablets are contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity to lamivudine, nevirapine, Stevens-Johnson syndrome or to any of the excipients in Orange-Pink Opaque Coat (Hydroxypropyl methylcellulose, Titanium dioxide, Polyethylene glycol, Polysorbate 80, Red ferric oxide and Yellow ferric oxide) and Off-white Core (Microcrystalline cellulose, Sodium starch glycolate, Colloidal silicon dioxide and Magnesium stearate) tablet film coating.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Hematologic toxicity/bone marrow suppression including neutropenia and anemia have been associated with the use of zidovudine, one of the components of lamivudine/zidovudine tablet.(5.1)
- Symptomatic myopathy associated with prolonged use of zidovudine. (5.2)
- Lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues including zidovudine. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur.(5.3)
- Acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of lamivudine/zidovudine tablet. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment.(5.4)
- Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered with other lamivudine- or zidovudine-containing products due to overlapping toxicities. (5.5)
- Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/HBV co-infected patients receiving combinationantiretroviral therapy and may occur with the use of lamivudine/zidovudine tablet. Discontinue lamivudine/zidovudine tablet in patients who require hepatotoxic agents (such as oral tetracycline, methotrexate, or oral steroids, or both).(5.6)
- Exacerbation of anemia has been reported in HIV-1/HCV coinfected patients receiving ribavirin andzidovudine. Co-administration of ribavirin and zidovudine is not advised.(5.6)
- Pancreatitis: Use with caution in pediatric patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment in patients with confirmed pancreatitis. (5.7)

Nevirapine

- Hepatitis and hepatic failure (5)
- Stevens-Johnson syndrome (5)
- Toxic epidermal necrolysis (5)
- Hypersensitivity reactions (5)

6 ADVERSE REACTIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Most commonly reported adverse reactions (incidence greater than or equal to 15%) in adult and pediatric HIV-1 patients receiving lamivudine/zidovudine and zidovudine were headache, nausea, malaise and fatigue, nasal signs and symptoms, diarrhea, and cough.(6.1)

Nevirapine

- The most common adverse reaction is rash. In adults the incidence of rash is 14.8% vs. 5.9% with placebo, with 1.8% discontinuing therapy due to rash vs. 0% for placebo.
- In children the incidence of rash can be higher. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Teva Laboratories at 866-495-1995 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

7 DRUG INTERACTIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Concomitant use of the following drugs should be avoided: stavudine (7.1), zalcitabine (7.1), doxorubicin (7.2).
- Bone marrow suppressive/cytotoxic agents: May increase the hematologic toxicity of zidovudine. (7.3)

Nevirapine

- Co-administration of nevirapine can alter the concentrations of other drugs and other drugs may alter the concentration of nevirapine. The potential for drug interactions should be considered prior to and during therapy. (7, 12.3)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lamivudine and Zidovudine

- Nursing Mothers: HIV-1 infected mothers in the United States should not breastfeed to avoid potentialpostnatal transmission of HIV-1. (8.3)

Nevirapine

- Patients with hepatic fibrosis or cirrhosis should be monitored carefully for evidence of drug induced toxicity. Patients with Child-Pugh B or C should not receive nevirapine. (5.1, 8.7)
- Not recommended for patients with renal impairment. Patients on dialysis should receive additional dose of 200 mg following each dialysis treatment (8.6).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: November 2010

7.5 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

Lamivudine: No change in dose of either drug is recommended. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX (160 mg/800 mg) used to treat PCP or toxoplasmosis.

Nevirapine

Nevirapine is principally metabolized by the liver via the cytochrome P450 isoenzymes, 3A and 2B6. Nevirapine is known to be an inducer of these enzymes. As a result, drugs that are metabolized by these enzyme systems may have been their expected plasma levels when co-administered with nevirapine.

The specific pharmacokinetic changes that occur with co-administration of nevirapine and other drugs are listed in Table 5. Nevirapine is known to induce its own metabolism (autoinduction) and the clinical significance of this effect on drug interactions are listed in Table 5. The data in Tables 5 and 6 are based on the results of drug interaction studies conducted in HIV-1seropositive subjects unless otherwise indicated. In addition to established drug interactions, there may be potential pharmacokinetic interactions between nevirapine and other drug classes that are metabolized by the cytochrome P450 system. These potential drug interactions are also listed in Table 5. Although specific drug interaction studies in healthy volunteers have not been conducted with nevirapine, these drugs are commonly used in HIV-1 infected patients and represent potential concomitant therapies.

The in vitro interaction between nevirapine and the antithrombotic agent warfarin is complex. As a result, when giving these drugs concomitantly, pharmacokinetics of warfarin should be monitored with frequent international normalized ratio (INR). When warfarin is co-administered with nevirapine, anticoagulation levels should be monitored closely.

Table 5 Established and Potential Drug Interactions: Use With Caution, Alterations in Dose or Regimen May be Needed Due to Drug Interaction Established Drug Interactions: *See Clinical Pharmacology (12.3), Table 6 for Magnitude of Interaction.*

Drug Name	Effect on Concentration of Nevirapine or Concomitant Drug	Clinical Comment
Atazanavir/Ritonavir	↓ Nevirapine	Do not co-administer nevirapine with atazanavir because concentrations and therapeutic effect of atazanavir exposure.
Clarithromycin	↑ Nevirapine ↓ 14-OH Clarithromycin	Clarithromycin exposure was significantly decreased by nevirapine; however, 14-OH clarithromycin concentrations were significantly increased. Alternative to clarithromycin active metabolite has reduced activity against MAC. Alternative therapy for intracellular pathogen may be altered. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin, should be considered.
Efavirenz	↓ Efavirenz	There has been no determination of appropriate doses for the safe and effective use of this combination (*see Warnings and Precautions*).
Ethinyl estradiol and Norethindrone	↓ Ethinyl estradiol ↓ Norethindrone	Oral contraceptive or other hormonal method of birth control should not be used as the sole birth control method. Use of a barrier method of birth control should be used to avoid potential loss of therapeutic effect and/or breakthrough bleeding. Alternative methods of birth control are recommended.
Fluconazole	↑ Nevirapine	Because of the risk of increased exposure to nevirapine, patients should be monitored for signs and symptoms of nevirapine toxicity. Dose administration, and patients should be monitored closely for nevirapine toxicity.
Fosamprenavir/ Ritonavir	↓ Amprenavir ↓ Ritonavir	Co-administration of nevirapine and fosamprenavir without ritonavir is not recommended.
Fosamprenavir/ Ritonavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapine	No dosing adjustments are required when co-administering with 700/100 mg twice daily of fosamprenavir/ritonavir twice daily.
Indinavir	↓ Indinavir	Appropriate doses for this combination are not established, but an increase in the dosage of indinavir may be necessary.
Ketoconazole	↓ Ketoconazole	Nevirapine and ketoconazole should not be co-administered because ketoconazole exposure is adecreased and may result in subtherapeutic levels of ketoconazole, which may reduce the efficacy of the drug.
Lopinavir/Ritonavir	↓ Lopinavir	A dose increase of lopinavir/ritonavir tablets to 500/125 mg twice-daily is recommended when used in combination with nevirapine.
Methadone	↓ Methadone	Methadone levels were decreased; increased dosages may be required to maintain control of opiate withdrawal. Methadone-maintained patients beginning nevirapine therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.
Nelfinavir	↓ Nelfinavir M8 Metabolite ↑ Nelfinavir T_{max}	The appropriate dose for nelfinavir in combination with nevirapine has not been established and has not been evaluated.
Rifabutin	↑ Rifabutin	Rifabutin and its metabolite concentrations were moderately increased by nevirapine. Due to drug variability, however, some patients may experience a significant increase in rifabutin exposure. Use of higher risk for Rifabutin toxicity. Therefore, caution should be used in concomitant administration.
Rifampin	↓ Nevirapine	Nevirapine and rifampin should not be administered concomitantly. Decreased decreases in nevirapine plasma concentrations may reduce the efficacy of nevirapine. Alternative to treatment patients in this combination. Alternative therapy to rifampin should be considered and using a nevirapine-containing regimen may use rifabutin instead.
Saquinavir/ritonavir	The interaction between saquinavir and nevirapine has not been evaluated.	The appropriate doses of the combination of saquinavir and nevirapine with respect to safety and efficacy have not been established.

Potential Drug Interactions	
Drug Class	*Examples of Drugs*
Antiarrhythmics	Amiodarone, lidocaine, mexiletine, propafenone, quinidine, tocainide	Plasma concentrations may be decreased
Anticonvulsants	Carbamazepine, clonazepam, ethosuximide	Plasma concentrations may be decreased
Antifungals	Itraconazole	Plasma concentrations of some azole antifungals may be decreased. These exacerbations have been detected primarily by serum ALT elevations in adultsreceiving nevirapine in some cases. Hepatic enzymes should be monitored frequently in both HIV-1 and HIV-1/HBV co-infected patients with cirrhosis receiving nevirapine and lamivudine/zidovudine tablet. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.4)
Calcium channel blockers	Diltiazem, nifedipine, verapamil	Plasma concentrations may be decreased
Cancer chemotherapy	Cyclophosphamide	Plasma concentrations may be decreased
Ergot alkaloids	Ergotamine	Plasma concentrations may be decreased
Immunosuppressants	Cyclosporin, tacrolimus, sirolimus	Plasma concentrations may be decreased
Motility agents	Cisapride	Plasma concentrations may be decreased
Opiate agonists	Fentanyl	Plasma concentrations may be decreased
Antithrombotics	Warfarin	Plasma concentrations may be decreased. Potential effect on anticoagulation. Monitoring of anticoagulation levels is recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.1 Pregnancy: *Teratogenic Effects:*

Lamivudine and Zidovudine

Fetal Risk Summary: There are no adequate and well-controlled studies of lamivudine/zidovudine tablet administration in pregnant women. Lamivudine/zidovudine tablet should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Antiretroviral Pregnancy Registry: To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to lamivudine/zidovudine tablet and other antiretroviral drugs, a pregnancy registry has been established. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling 1-800-258-4263.

Clinical Considerations: Treatment of maternal HIV-1 infection and the risk of transmission of HIV-1 to the fetus [*see Clinical Studies (14.2), Postmarketing Experience (6.2)*].

Pharmacokinetics of lamivudine and zidovudine in pregnant women are similar to the pharmacokinetics in nonpregnant women. No dose adjustment is recommended during pregnancy.

In a clinical trial, adverse events among HIV-1-infected women were not different among untreated women and women receiving zidovudine for the prevention of maternal-fetal HIV-1 transmission. Zidovudine treatment during pregnancy in pregnant women and their infants is associated with hematologic toxicities (anemia, neutropenia).

Data: *Human Data:* Lamivudine: Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical trials of lamivudine/zidovudine tablet. In the study associated pharmacokinetic parameters, 8 women received 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 8 women at 38 weeks gestation using 300 mg lamivudine twice daily with zidovudine. Lamivudine pharmacokinetic parameters were similar in maternal, neonatal, and amniotic cord serum samples.

Zidovudine: Zidovudine pharmacokinetics were studied in pregnant women treated with doses of zidovudine that produced drug plasma concentrations 66 to 226 times (oral) and 12 to 87 times (intravenous) the mean steady-state peak concentrations observed in adults receiving 200 mg every 8 hours. Zidovudine was not associated with fetal pharmacologic anomalies. In another study, pregnant women in the zidovudine study, pregnant women in the zidovudine study that produced peak plasma concentrations 300 times peak human plasma concentrations (300 times the daily exposure in adults receiving 200 mg every 8 hours) did not show any fetal pharmacologic anomalies or any evidence of maternal-fetal or neonatal HIV-1 viral malformations. However, there were no signs of teratogenicity at doses up to one fifth the lethal dose (oral *Macaca fascicularis* monkeys).

8.3 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Because of the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving lamivudine/zidovudine tablet.

Although no studies of lamivudine/zidovudine tablet excretion in breast milk have been performed, lactation studies have been performed in lactating women receiving lamivudine or zidovudine. Lamivudine is excreted in human breast milk. Zidovudine is excreted in human breast milk. Because of the potential for HIV-1 transmission, HIV-1 infected mothers should not breastfeed their infants if receiving lamivudine/zidovudine tablet. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfeeding infants from lamivudine/zidovudine tablet, a decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered to pediatric patients weighing less than 30 kg, because this product cannot be adjusted for this patient population.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of lamivudine/zidovudine tablet did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. Because lamivudine/zidovudine tablet is a fixed-dose combination that cannot be adjusted, this product should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken to choose a dose based on renal function. Creatinine clearance less than 50 mL/min) because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

8.6 Renal Impairment

Reduction of the dosages of lamivudine and zidovudine is recommended for patients with impaired renal function. Because lamivudine/zidovudine tablet is a fixed-dose combination that cannot be adjusted, this product should not be administered to patients with renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

A reduction in the daily dose of zidovudine may be necessary in patients with mild to moderate impaired hepatic function or liver cirrhosis. Lamivudine/Zidovudine Tablet is not recommended for patients with impaired hepatic function because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

Nevirapine

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects, Pregnancy Category B

No observable teratogenic effects were observed in reproductive studies performed in pregnant rats and rabbits. The maternal and developmental no-observable-effect level (reproductive studies produced systemic exposures approximately equivalent to in humans at 200 mg twice daily dosing. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal studies are not always predictive of human response, nevirapine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. Systemic exposures approximately 50% higher than that seen at the recommended human clinical dose). There are no adequate and well-controlled studies of nevirapine in pregnant women. The Antiretroviral Pregnancy Registry, which has been surveying pregnancy outcomes since January 1989, has not found an increased risk of birth defects with nevirapine exposure during pregnancy. Nevirapine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Severe hepatic events, including fatalities, have been reported in pregnant women receiving chronic nevirapine therapy as part of postexposure prophylaxis (PEP) to reduce the risk of perinatal HIV transmission. Nevirapine is not indicated for >200 cells/mm^3 should not initiate nevirapine unless the benefit outweighs the risk. It is unclear if pregnancy augments the risk observed in nonpregnant women (*see Boxed Warning*).

Nevirapine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Because of the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving nevirapine.

8.3 Nursing Mothers

Although no studies of lamivudine/zidovudine tablet excretion in breast milk have been performed, lactation studies have been performed in lactating women receiving lamivudine or zidovudine. Lamivudine is excreted in human breast milk. Zidovudine is excreted in human breast milk. Because of the potential for HIV-1 transmission, HIV-1 infected mothers should not breastfeed their infants if receiving lamivudine/zidovudine tablet. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfeeding infants from lamivudine/zidovudine tablet, a decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Lamivudine/Zidovudine Tablet should not be administered to pediatric patients weighing less than 30 kg, because this product cannot be adjusted for this patient population.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of lamivudine/zidovudine tablet did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken to choose a dose based on renal function. Creatinine clearance less than 50 mL/min) because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

8.6 Renal Impairment

Because dose reductions of lamivudine and zidovudine is recommended for patients with impaired renal function, Lamivudine/Zidovudine Tablet is not recommended for patients with impaired renal function because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

8.7 Hepatic Impairment

A reduction in the daily dose of zidovudine may be necessary in patients with mild to moderate impaired hepatic function or liver cirrhosis. Lamivudine/Zidovudine Tablet is not recommended for patients with impaired hepatic function because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

Nevirapine

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects, Pregnancy Category B

No observable teratogenic effects were observed in reproductive studies performed in pregnant rats and rabbits. The maternal and developmental no-observable-effect level (reproductive studies produced systemic exposures approximately equivalent to in humans at 200 mg twice daily dosing. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal studies are not always predictive of human response, nevirapine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. Systemic exposures approximately 50% higher than that seen at the recommended human clinical dose). There are no adequate and well-controlled studies of nevirapine in pregnant women. The Antiretroviral Pregnancy Registry, which has been surveying pregnancy outcomes since January 1989, has not found an increased risk of birth defects with nevirapine exposure during pregnancy. Nevirapine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Severe hepatic events, including fatalities, have been reported in pregnant women receiving chronic nevirapine therapy as part of postexposure prophylaxis (PEP) to reduce the risk of perinatal HIV transmission. Nevirapine is not indicated for >200 cells/mm^3 should not initiate nevirapine unless the benefit outweighs the risk. It is unclear if pregnancy augments the risk observed in nonpregnant women (*see Boxed Warning*).

Nevirapine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Because of the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving nevirapine.

8.3 Nursing Mothers

The safety, pharmacokinetic profile, and virologic and immunologic responses of nevirapine have been evaluated in HIV-1 infected pediatric patients ranging in age from 15 days to 15 years (*see Clinical Studies (14.2)*). The safety and pharmacokinetic profile of nevirapine has been evaluated in HIV-1 infected pediatric patients age 15 days to 15 years (*see Clinical Studies (14

RÉSUMÉ DES INFORMATIONS DE PRESCRIPTION

Ce résumé n'inclut pas la totalité des informations nécessaires à l'utilisation sûre et efficace de Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé. Voir l'intégralité des informations de prescription pour Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé. Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé, 150 mg/ 200 mg/300 mg

Autorisation de mise sur le marché initiale, délivrée aux États-Unis : 1996 pour Névirapine

Autorisation de mise sur le marché initiale, délivrée aux États-Unis : 1997 pour Lamivudine/zidovudine

Uniquement sur ordonnance

Lamivudine/zidovudine

MISE EN GARDE : RISQUE DE TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE, DE MYOPATHIE, D'ACIDOSE LACTIQUE, D'EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

Voir les informations de prescription complètes pour connaître l'intégralité de la mise en garde encadrée.

- **Une toxicité hématologique, dont des cas de neutropénie et d'anémie, a été associée à l'utilisation de zidovudine, l'un des composants de Lamivudine/zidovudine Comprimé. (5.1)**
- **Myopathie symptomatique associée à l'utilisation prolongée de zidovudine. (5.2)**
- **Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, notamment de zidovudine. Interrompre le traitement si les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité. (5.3)**
- **Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1) ayant interrompu leur traitement par lamivudine, l'un des composants de Lamivudine/zidovudine Comprimé. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée chez ces patients et, le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B doit être instauré. (5.4)**

Névirapine

MISE EN GARDE : HÉPATOTOXICITÉ et RÉACTIONS CUTANÉES METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL (VOIRE FATALES)

Voir les informations de prescription complètes pour connaître l'intégralité de la mise en garde encadrée.

- **Hépatotoxicité fatale et non fatale (5.1)**
- **Réactions cutanées fatales et non fatales (5.2)**

Interrompre immédiatement le traitement en cas de :

- Signes ou symptômes d'hépatite (5.1)
- Élévation des transaminases associée à des éruptions cutanées ou d'autres symptômes systémiques (5.1)
- Réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères (5.2)
- Éruption cutanée accompagnée de symptômes systémiques (5.2)

Une surveillance pendant les 18 premières semaines de traitement est essentielle. Une vigilance accrue est requise pendant les 6 premières semaines de traitement, qui est la période où le risque de survenue de ces événements est le plus grand (5).

IMPORTANTES MODIFICATIONS RÉCENTES

Mises en garde encadrées	6/2010
Contre-indications (4)	6/2010
Mises en garde et précautions d'emploi	
Hépatotoxicité et insuffisance hépatique (5.1)	6/2010
Interactions médicamenteuses (5.4)	1/2010

INDICATIONS ET UTILISATIONS

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH 1.(1)

Remarques importantes :

- L'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les populations suivantes sauf si les bénéfices dépassent les risques (1, 5.1)
  - femmes adultes présentant un taux de CD4+ > 250 cellules/mm³
  - hommes adultes présentant un taux de CD4+ > 400 cellules/mm³
- La période d'introduction de 14 jours doit être strictement observée ; elle peut réduire la fréquence des éruptions cutanées (2.4, 5.2)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes et adolescents (poids = 30 kg) : 1 comprimé deux fois par jour. (2.1)
- Patients pédiatriques : la posologie doit être calculée selon le poids corporel sans dépasser les doses pour l'adulte. (2.2)
- Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé étant un médicament à dose fixe, il ne doit pas être prescrit aux patients pédiatriques pesant moins de 30 kg ou aux patients nécessitant un ajustement posologique, tels que les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ni à ceux qui présentent des effets indésirables limitant la dose administrable. (2.3)

FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES

Comprimés : 150 mg de lamivudine, 200 mg de névirapine et 300 mg de zidovudine (3)

CONTRE-INDICATIONS

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents avérés d'hypersensibilité cliniquement significative (par exemple, anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson). (4)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lamivudine/zidovudine

- Des cas de toxicité hématologique/myélosuppression, y compris de neutropénie et d'anémie, ont été associés à l'utilisation de zidovudine, l'un des composants de Lamivudine/zidovudine Comprimé. (5.1)
- Myopathie symptomatique associée à l'utilisation prolongée de zidovudine. (5.2)
- Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, notamment de zidovudine. Interrompre le traitement si les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité. (5.3)
- Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1) ayant interrompu leur traitement par lamivudine, un composant de Lamivudine/zidovudine Comprimé. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée chez ces patients et, le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B doit être instauré. (5.4)
- Lamivudine/zidovudine Comprimé ne doit pas être administré avec d'autres produits contenant de la lamivudine ou de la zidovudine ou des produits contenant de l'emtricitabine. (5.5)
- Des cas de décompensation hépatique, dont certains fatals, ont été rapportés chez des patients co-infectés par le VIH 1 et le VHC recevant un traitement par association d'antirétroviraux avec de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. Interrompre le traitement par Lamivudine/zidovudine Comprimé si cela est médicalement justifié et envisager une réduction de dose ou une interruption de l'interféron alpha, de la ribavirine ou des deux. (5.6)
- Une exacerbation de l'anémie a été signalée chez des patients co-infectés par le VIH 1 et le VHC prenant de la ribavirine et de la zidovudine. L'administration concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée. (5.6)
- Pancréatite : utiliser ce produit avec précaution chez les patients pédiatriques ayant des antécédents de pancréatite ou présentant d'autres facteurs de risque significatifs de pancréatite. Interrompre le traitement de façon cliniquement appropriée. (5.7)
- Des cas de syndrome de restauration immunitaire (5.8) et de redistribution ou d'accumulation des graisses corporelles (5.9) ont été rapportés chez des patients sous traitement par association d'antirétroviraux.

Névirapine

- Hépatite et insuffisance hépatique (5)
- Syndrome de Stevens-Johnson (5)
- Nécrolyse épidermique toxique (5)
- Réactions d'hypersensibilité (5)

EFFETS INDÉSIRABLES

Lamivudine/zidovudine

- Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (incidence = 15 %) chez l'adulte et l'enfant dans des études cliniques sur le VIH 1 portant sur l'association de lamivudine et de zidovudine sont les céphalées, les nausées, les malaises accompagnés de fatigue, des signes et symptômes nasaux, des diarrhées et une toux. (6.1)

Névirapine

- L'effet indésirable le plus fréquent est l'éruption cutanée. Chez l'adulte, l'incidence des éruptions cutanées est de 14,8 % vs 5,9 % avec le placebo, avec des éruptions cutanées de grade 3/4 survenant chez 1,5 % des patients. (6.1)
- Chez les patients pédiatriques, l'incidence des éruptions cutanées (toutes causes confondues) était de 21 %. (6.2)

Pour signaler toute PRÉSOMPTION D'EFFET INDÉSIRABLE, contacter Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995 ou la FDA (Food and Drug Administration – Administration américaine des aliments et drogues) au 1-800-FDA-1088 ou sur www.fda.gov/medwatch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lamivudine/zidovudine

- L'utilisation concomitante avec les médicaments suivants doit être évitée : stavudine (7.1), alcitabine (7.1), doxorubicine (7.2).
- Agents myélosuppresseurs/cytotoxiques : peuvent augmenter la toxicité hématologique de la zidovudine. (7.3)

Névirapine

La co-administration de névirapine peut altérer la concentration d'autres médicaments, tout comme la prise d'autres médicaments peut modifier la concentration de névirapine. Le risque d'interaction médicamenteuse doit être étudié avant et au cours du traitement. (7, 12.3)

UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Lamivudine/zidovudine

- Allaitement : les femmes infectées par le VIH 1 aux États-Unis ne doivent pas allaiter leur enfant, afin d'éviter tout risque de transmission post-natale du virus. (8.3)

Névirapine

- Les patients présentant une fibrose hépatique ou une cirrhose doivent être suivis étroitement afin de déceler une éventuelle toxicité induite par le médicament. Les patients avec un score de Child-Pugh de classe B ou C ne doivent pas être traités par névirapine. (5.1, 8.7)
- Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients sous dialyse doivent recevoir une dose supplémentaire de 200 mg après chaque dialyse. (8.6)

Voir la rubrique 17 pour les INFORMATIONS AU PATIENT et la notice.

Date de révision : novembre 2010

INFORMATIONS DE PRESCRIPTION COMPLÈTES : TABLE DES MATIÈRES*

MISE EN GARDE : TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE, MYOPATHIE, ACIDOSE LACTIQUE, EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B, HÉPATOTOXICITÉ et RÉACTIONS CUTANÉES METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL, VOIRE FATALES

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS
2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
2.1 Adultes et adolescents (poids = 30 kg)
2.2 Patients pédiatriques
2.3 Surveillance des patients
2.4 Ajustement posologique
3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Lamivudine/zidovudine
5.1 Toxicité hématologique/myélosuppression
5.2 Myopathie
5.3 Acidose lactique/hépatomégalie avec stéatose
5.4 Patients co-infectés par le VIH 1 et le virus de l'hépatite B
5.5 Utilisation en association avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de la zidovudine et/ou de l'emtricitabine
5.6 Utilisation en association avec des protocoles incluant l'interféron et la ribavirine
5.7 Pancréatite
5.8 Syndrome de restauration immunitaire
5.9 Redistribution des graisses
Névirapine
5.1 Hépatotoxicité et insuffisance hépatique
5.2 Réactions cutanées
5.3 Résistance
5.4 Interactions médicamenteuses
5.5 Syndrome de restauration immunitaire
5.6 Redistribution des graisses
6 EFFETS INDÉSIRABLES
Lamivudine/zidovudine
6.1 Données issues d'études cliniques
6.2 Données de pharmacovigilance
Névirapine
6.1 Études cliniques chez les adultes
6.2 Études cliniques chez les patients pédiatriques
6.3 Surveillance post-commercialisation
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Agents antirétroviraux
7.2 Doxorubicine
7.3 Agents hématologiques/myélosuppresseurs/cytotoxiques
7.4 Traitements à base d'interféron et de ribavirine
7.5 Triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)
8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES
8.1 Grossesse
8.3 Allaitement
8.4 Usage pédiatrique
8.5 Usage gériatrique
8.6 Insuffisance rénale
8.7 Insuffisance hépatique
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
Lamivudine/zidovudine
13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité
13.2 Études de toxicologie sur le développement et la reproduction Névirapine
13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité
13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale
14 ÉTUDES CLINIQUES
Lamivudine/zidovudine
14.1 Adultes
14.2 Prévention de la transmission du VIH 1 entre la mère et le fœtus
Névirapine
14.1 Études cliniques chez les adultes
14.2 Études cliniques chez les patients pédiatriques
16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION
17 INFORMATION AU PATIENT
Lamivudine/zidovudine
17.1 Conseils au patient
Névirapine
17.1 Hépatotoxicité et réactions cutanées
17.2 Administration
17.3 Interactions médicamenteuses
17.4 Contraceptifs
17.5 Méthadone
17.6 Redistribution des graisses

*** Les rubriques ou sous-rubriques omises dans les informations de prescription complètes ne sont pas répertoriées.**

INFORMATIONS DE PRESCRIPTION COMPLÈTES

Lamivudine/zidovudine

MISE EN GARDE : TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE, MYOPATHIE, ACIDOSE LACTIQUE, EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

La zidovudine, l'une des 2 substances actives de Lamivudine/zidovudine Comprimé, a été associée à une toxicité hématologique, y compris neutropénie et anémie, particulièrement chez les patients infectés par le VIH 1 à un stade avancé *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

L'utilisation prolongée de la zidovudine a été associée à une myopathie symptomatique *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques en monothérapie ou en association, notamment avec de la lamivudine, de la zidovudine et d'autres antirétroviraux. Interrompre le traitement si les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

Des cas d'exacerbation aiguë de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH 1 ayant interrompu leur traitement par lamivudine, un composant de Lamivudine/zidovudine Comprimé. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par le biais d'un suivi clinique et d'analyses biologiques pendant plusieurs mois au moins chez les patients co-infectés par le VIH 1 et le VHB qui interrompent leur traitement par Lamivudine/zidovudine Comprimé. L'instauration d'un traitement contre l'hépatite B peut s'avérer justifiée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.

Névirapine

MISE EN GARDE : HÉPATOTOXICITÉ et RÉACTIONS CUTANÉES METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL (VOIRE FATALES)

HÉPATOTOXICITÉ :

Des cas d'hépatotoxicité sévères, engageant le pronostic vital, et parfois fatals, ont été rapportés, en particulier dans les 18 premières semaines, chez des patients traités par névirapine. Dans certains cas, les patients présentaient des signes prodromiques non spécifiques ou des symptômes d'hépatite, qui évoluaient en insuffisance hépatique. Ces événements sont souvent associés à une éruption cutanée. Le sexe féminin et une numération élevée de cellules CD4+ au début du traitement constituent des facteurs de risque accru ; les femmes ayant une numération de cellules CD4+ > 250 cellules/mm3, y compris les femmes enceintes prenant de la névirapine en combinaison avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH 1, encourent le risque le plus élevé. Cependant, l'hépatotoxicité associée à l'utilisation de la névirapine peut survenir chez les patients des deux sexes, en présence de toute numération de cellules CD4+, et à n'importe quel moment du traitement. Une insuffisance hépatique a également été rapportée chez des patients VIH-négatifs prenant de la névirapine à des fins de prophylaxie post-exposition (PPE). L'utilisation de la névirapine pour la PPE occupationnelle ou non occupationnelle est contre-indiquée [voir Contre-indications]. Les patients présentant des signes ou symptômes d'hépatite, ou un taux élevé de transaminases associé à une éruption cutanée ou à d'autres symptômes systémiques, doivent cesser de prendre la névirapine et consulter immédiatement un médecin *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

RÉACTIONS CUTANÉES :

Des réactions cutanées sévères, engageant le pronostic vital, dont certains cas fatals, sont apparues chez des patients traités par névirapine. Celles-ci incluaient des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et des réactions d'hypersensibilité caractérisées par une éruption cutanée, des anomalies constitutionnelles et des dysfonctionnements d'organes. Les patients développant des signes et symptômes de réactions cutanées sévères ou des réactions d'hypersensibilité doivent cesser de prendre la névirapine et consulter immédiatement un médecin. Le taux de transaminases doit être contrôlé immédiatement chez tous les patients développant une éruption cutanée dans les 18 premières semaines du traitement. On a constaté qu'une période d'introduction de 14 jours avec des posologies quotidiennes de 200 mg de névirapine diminue l'incidence d'éruptions cutanées et doit être observée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

SURVEILLANCE :

Les patients doivent être étroitement suivis pendant les 18 premières semaines de traitement par névirapine afin de détecter une hépatotoxicité ou des réactions cutanées pouvant engager le pronostic vital. Une vigilance accrue est requise pendant les 6 premières semaines de traitement, qui est la période où le risque de survenue de ces événements est le plus grand. Ne pas reprendre le traitement par névirapine après des réactions hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité sévères. Dans certains cas, les lésions hépatiques ont progressé malgré l'arrêt du traitement.

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé est indiqué en combinaison avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH 1.

Informations complémentaires importantes concernant l'utilisation de la névirapine (l'un des composants de Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé) pour le traitement de l'infection par le VIH 1 :

Des études contrôlées et non contrôlées ont permis d'observer une hépatotoxicité grave et engageant le pronostic vital, induite par la névirapine, chez les femmes adultes présentant une numération de cellules CD4⁺ supérieure à 250 cellules/mm3 ou chez les hommes adultes présentant une numération de cellules CD4⁺ supérieure à 400 cellules/mm3. Par conséquent, le traitement par névirapine ne doit pas être commencé chez ces personnes, sauf si les bénéfices dépassent les risques encourus *[voir la mise en garde encadrée et Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

Une période d'introduction de 14 jours à une posologie de 200 mg de névirapine une fois par jour a été associée à une diminution de la fréquence des éruptions cutanées *[voir Posologie et mode d'administration (2.4) et Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

Si l'éruption cutanée persiste au-delà de la période d'introduction de 14 jours, ne pas augmenter la posologie à 200 mg 2 fois par jour. Le schéma thérapeutique à 200 mg une fois par jour ne doit pas être poursuivi plus de 28 jours. Au-delà, un schéma thérapeutique alternatif doit être recherché.

2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2.1 Adultes et adolescents (poids ≥ 30 kg)

La dose recommandée de Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé (contenant 150 mg de lamivudine USP, 200 mg de névirapine USP et 300 mg de zidovudine USP) chez les patients adultes et adolescents infectés par le VIH 1 pesant ≥ 30 kg est d'1 comprimé deux fois par jour. Pour les traitements antirétroviraux administrés en concomitance, la dose recommandée et le suivi indiqué par le fabricant doivent être respectés.

2.2 Patients pédiatriques

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé ne doit pas être administré à des patients pédiatriques pesant moins de 30 kg car la dose de ce produit ne peut pas être ajustée pour cette population de patients.

2.3 Surveillance des patients

Un suivi clinique et biologique intensif, impliquant des dosages des enzymes hépatiques, est indispensable lors de l'instauration du traitement et durant les 18 premières semaines d'administration de la névirapine. La fréquence optimale des contrôles à effectuer pendant cette période n'a pas été établie. Certains experts recommandent de programmer une surveillance clinique et biologique à une fréquence supérieure à une fois par mois et de prévoir, en particulier, un contrôle des dosages d'enzymes hépatiques à la situation initiale, avant l'augmentation de la posologie, et 2 semaines après l'augmentation de la posologie. Une surveillance clinique et biologique fréquente doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement à la névirapine après la période initiale des 18 semaines *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5)]*. Dans certains cas, les lésions hépatiques ont progressé malgré l'arrêt du traitement.

2.4 Ajustement posologique

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé étant un médicament d'association à dose fixe, il ne doit pas être prescrit aux patients pédiatriques pesant moins de 30 kg ou aux patients nécessitant un ajustement posologique, tels que les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min) ou d'insuffisance hépatique, ni à ceux qui présentent des effets indésirables limitant la dose administrable. Les formulations orales liquides et solides des composants individuels de Lamivudine/névirapine/zidovudine sont disponibles pour ces populations.

Patients souffrant d'éruptions cutanées

Le traitement par Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé doit être interrompu si le patient présente une éruption cutanée sévère ou accompagnée d'anomalies constitutionnelles *[voir les mises en garde encadrées, Mises en garde et précautions d'emploi (5.2) ainsi qu'Information au patient (17.1)]*. Si une éruption cutanée légère à modérée, sans anomalie constitutionnelle, se produit pendant cette période d'introduction de 14 jours à 200 mg/jour (150 mg/m²/jour pour les patients pédiatriques), la posologie de la névirapine ne doit pas être augmentée jusqu'à la disparition de l'éruption cutanée [voir Mises en garde (5)].

Patients atteints de troubles hépatiques

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé peut induire une hépatite. En cas d'hépatite clinique (symptomatique), le traitement par Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé doit être interrompu définitivement. Le traitement par Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé ne doit pas être repris après rémission [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].

Patients ayant interrompu le traitement

Les patients qui interrompent leur traitement par Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé pendant plus de 7 jours doivent le reprendre en respectant la posologie recommandée de Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé.

Patients sous dialyse

Les métabolites de Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé peuvent s'accumuler chez les patients dialysés ; cependant on ne connaît pas la signification clinique de cette accumulation *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Les patients avec une ClCr ≥ 20 ml/min ne nécessitent pas d'ajustement posologique de Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé.

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé doit être administré sans nourriture.

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET DOSAGES

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé 150/200/300 mg se présente sous forme de comprimés écrus, pelliculés, en forme de capsules et portant un H gravé sur une face et l'inscription 3 gravée sur l'autre face.

4 CONTRE-INDICATIONS

Lamivudine/névirapine/zidovudine Comprimé est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents avérés d'hypersensibilité cliniquement significative (ex. anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson) à l'un des composants du produit, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classe B ou C de Child-Pugh, respectivement) et pour une utilisation dans le cadre de traitements de prophylaxie post-exposition (PPE) occupationnelle et non occupationnelle [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1), ainsi qu'Utilisation chez les populations spécifiques (8.7)].

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Lamivudine/zidovudine

5.1 Toxicité hématologique/myélosuppression

La zidovudine, un composant de Lamivudine/zidovudine Comprimé, a été associée à une toxicité hématologique, y compris neutropénie et anémie, particulièrement chez les patients infectés par le VIH 1 à un stade avancé. Lamivudine/zidovudine Comprimé doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte de la moelle osseuse mise en évidence par une numération granulocytaire < 1000 cellules/mm3 ou un taux d'hémoglobine < 9,5 g/dl [voir Effets indésirables (6.1)].

Il est fortement recommandé de procéder fréquemment à des numérations globulaires chez les patients atteints d'un VIH 1 à un stade avancé et traités par Lamivudine/zidovudine Comprimé. Pour les autres patients infectés par le VIH 1, il est recommandé de procéder régulièrement à des numérations globulaires. Si une anémie ou une neutropénie se développe, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement

5.2 Myopathie

La myopathie et la myosite avec des modifications pathologiques, similaires à celles produites par le VIH 1, ont été associées à l'utilisation prolongée de zidovudine, et peuvent donc survenir lors d'un traitement par Lamivudine/zidovudine Comprimé.

5.3 Acidose lactique/hépatomégalie avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie avec stéatose, dont certains fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques en monothérapie ou en association, notamment avec de la lamivudine, de la zidovudine et d'autres antirétroviraux. La majorité des cas a concerné des femmes. L'obésité et l'exposition prolongée aux nucléosides peuvent être des facteurs de risque. Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Lamivudine/zidovudine Comprimé à un patient présentant des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Néanmoins, des cas ont également été signalés chez des patients ne présentant aucun des facteurs de risque connus. Le traitement par Lamivudine/zidovudine Comprimé doit être interrompu chez tous les patients dont les signes cliniques ou les analyses biologiques évoquent une acidose lactique ou une forte hépatotoxicité (avec éventuellement une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'élévation marquée des transaminases).

5.4 Patients co-infectés par le VIH 1 et le virus de l'hépatite B

Exacerbations post-traitement de l'hépatite : dans le cadre d'essais cliniques menés chez des patients non infectés par le VIH 1 et traités par lamivudine dans le contexte d'un VHB chronique, des éléments cliniques et biologiques mettant en évidence une exacerbation de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement par lamivudine. Cette exacerbation a d'abord été détectée à travers une élévation des taux sérique d'ALAT et une réémergence de l'ADN du virus de l'hépatite B (ADN du VHB). Bien que la plupart de ces événements semblent s'être autolimités, des cas de décès ont été rapportés. Des événements similaires ont été signalés, lors de la phase de pharmacovigilance, consécutivement au passage d'un traitement anti-VIH 1 contenant de la lamivudine à un traitement sans lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH 1 et par le VHB. Le lien de cause à effet avec l'arrêt du traitement par lamivudine est inconnu à ce jour. Les patients doivent être étroitement surveillés par le biais d'un suivi clinique et d'analyses biologiques pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Les données sont insuffisantes pour déterminer si la reprise du traitement par lamivudine agit sur l'évolution des aggravations post-traitement de l'hépatite.

Différences importantes parmi les produits contenant de la lamivudine : Lamivudine/zidovudine Comprimé contient la même substance active (lamivudine) qu'EPIVIR-HBV® (lamivudine) Comprimé et Solution orale, mais plus fortement dosée. EPIVIR-HBV a été développé pour traiter l'hépatite B chronique. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients co-infectés par le VIH 1 et le VHB.

Apparition d'une résistance du VHB à la lamivudine : chez des patients non infectés par le VIH traités par lamivudine dans le contexte d'une hépatite B chronique, le développement d'une résistance du VHB à la lamivudine a été mis en évidence et associé à une diminution de la réponse thérapeutique (voir les informations de prescription complètes d'EPIVIR-HBV pour plus d'informations). L'apparition de variantes du virus de l'hépatite B associées à une résistance à la lamivudine a également été rapportée chez des patients infectés par le VIH 1 qui avaient reçu des traitements antirétroviraux contenant de la lamivudine, en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B.

5.5 Utilisation en association avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de la zidovudine et de l'emtricitabine

Lamivudine/zidovudine Comprimé est une association à dose fixe de lamivudine et de zidovudine. Lamivudine/zidovudine Comprimé ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de la lamivudine ou de la zidovudine, y compris Lamivudine en comprimé et en solution orale, EPIVIR-HBV comprimé et solution orale, Zidovudine en comprimé, en capsule, en sirop et en perfusion IV, EPZICOM® (sulfate d'abacavir/lamivudine) Comprimé ou TRIZIVIR® (sulfate d'abacavir/lamivudine/zidovudine) Comprimé ; ni avec des produits contenant de l'emtricitabine tels qu'ATRIPLA® (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir), EMTRIVA® (emtricitabine) ou TRUVADA® (emtricitabine/ténofovir).

5.6 Utilisation en association avec des protocoles incluant l'interféron et la ribavirine

Des études in vitro ont montré que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine et la zidovudine. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, une perte de la suppression virologique du VIH 1 et du VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été co-administrée avec la lamivudine ou la zidovudine chez des patients co-infectés par le VIH 1 et le VHC [voir Pharmacologie clinique (12.3)], une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH 1 et le VHC recevant un traitement par association d'antirétroviraux pour le VIH 1 et de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine. Les patients recevant de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine et Lamivudine/zidovudine Comprimé doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de pouvoir détecter tout signe de toxicité associée au traitement, en particulier de décompensation hépatique, de neutropénie et d'anémie. L'arrêt du traitement par Lamivudine/zidovudine Comprimé doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical. Une réduction de dose ou l'interruption du traitement par interféron alpha, par ribavirine ou les deux doit également être envisagée en cas d'aggravation des signes cliniques de toxicité, notamment en cas de décompensation hépatique (par exemple, score de Child-Pugh > 6) (voir les informations de prescription complètes des produits à base d'interféron et de ribavirine).

Une exacerbation de l'anémie a été signalée chez des patients co-infectés par le VIH 1/VHC prenant de la ribavirine et de la zidovudine. L'administration concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée.

5.7 Pancréatite

Lamivudine/zidovudine Comprimé doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs pour le développement de la pancréatite. Le traitement par Lamivudine/zidovudine Comprimé doit être interrompu immédiatement en cas d'apparition de signes et de symptômes cliniques ou d'anomalies biologiques suggérant une pancréatite *[voir Effets indésirables (6.1)]*.

5.8 Syndrome de restauration immunitaire

Des cas de syndrome de restauration immunitaire ont été rapportés chez des patients traités par association d'antirétroviraux, dont Lamivudine/zidovudine Comprimé. Au cours de la phase initiale du traitement par association d'antirétroviraux, les patients présentant une réponse immunitaire peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles qu'une infection à Mycobacterium avium ou à cytomégalovirus, une pneumonie à Pneumocystis jirovecii ou une tuberculose) qui peuvent exiger des examens et des traitements supplémentaires.

5.9 Redistribution des graisses

Une redistribution/accumulation des graisses corporelles se traduisant entre autres par une obésité centrale, une hypertrophie adipeuse dorsocervicale (bosse de bison), une lipoatrophie périphérique et faciale, une hypertrophie mammaire et un aspect « cushingoïde » a été observée chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements demeurent inconnus à ce jour. Aucun lien de cause à effet n'a été établi.

Névirapine

Les effets indésirables les plus graves associés à la névirapine sont une hépatite ou une insuffisance hépatique, un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique et des réactions d'hypersensibilité. L'hépatite/l'insuffisance hépatique peut être associée à des signes d'hypersensibilité pouvant inclure une éruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, un malaise général, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des ampoules, des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème du visage, une éosinophilie, une granulocytopénie, une lymphadénopathie ou une insuffisance rénale.

Les 18 premières semaines de traitement par névirapine constituent une période critique pendant laquelle les patients doivent être étroitement surveillés par des examens cliniques et des analyses de laboratoire afin de détecter les événements hépatiques ou réactions cutanées susceptibles d'engager le pronostic vital. La fréquence optimale de suivi pendant cette période n'a pas été établie. Certains experts recommandent de programmer une surveillance clinique et biologique à une fréquence supérieure à une fois par mois et de prévoir, en particulier, un contrôle des dosages d'enzymes hépatiques à la situation initiale, avant l'augmentation de la posologie et 2 semaines après l'augmentation de la posologie. Une surveillance clinique et biologique fréquente doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement par névirapine après la période initiale de 18 semaines. De plus, on a démontré qu'une période d'introduction de 14 jours de la névirapine à une posologie de 200 mg une fois par jour réduit la fréquence des éruptions cutanées *[voir Posologie et administration (2.1)]*.

5.1 Hépatotoxicité et insuffisance hépatique

Des hépatotoxicités sévères, pouvant engager le pronostic vital, et dans certains cas fatales, notamment une hépatite fulminante et cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique, ont été signalées chez des patients traités par névirapine. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, 4 % (extrêmes : 0 % - 11,0 %) des patients sous névirapine ont développé des événements hépatiques symptomatiques, tous degrés de sévérité confondus, contre 1,2 % de ceux inclus dans les groupes témoins.

Le risque d'événements hépatiques symptomatiques, tous degrés de sévérité confondus, était plus élevé dans les 6 premières semaines de traitement. Le risque continuait d'être plus élevé dans les groupes sous névirapine par rapport aux groupes témoins pendant les 18 semaines de traitement. Cependant, des événements hépatiques peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans certains cas, les patients présentaient des signes prodromiques non spécifiques ou des symptômes de fatigue, un malaise, une anorexie, des nausées, une jaunisse, une sensibilité du foie au toucher ou une hépatomégalie, avec ou sans anomalie initiale des taux sériques de transaminases. Une éruption cutanée a été observée chez environ la moitié des patients ayant des effets indésirables hépatiques symptomatiques. Certains de ces événements étaient accompagnés de fièvre et de symptômes grippaux. Certains de ces cas, en particulier ceux accompagnés d'une éruption cutanée ou d'autres symptômes, ont progressé en insuffisance hépatique avec une élévation des transaminases, avec ou sans hyperbilirubinémie, en encéphalopathie hépatique, en une prolongation du temps partiel de la thromboplastine ou en éosinophilie. Une rhabdomyolyse a été observée chez certains patients présentant des réactions cutanées et/ou hépatiques associées à l'utilisation de la névirapine. On conseillera aux patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite d'arrêter de prendre la névirapine et de consulter immédiatement pour une évaluation médicale qui comprendra des tests des enzymes hépatiques.

Les transaminases doivent être contrôlées immédiatement si le patient présente des signes ou symptômes suggérant une hépatite et/ou une réaction d'hypersensibilité. Les transaminases doivent également être contrôlées immédiatement chez tous les patients développant une éruption cutanée dans les 18 premières semaines du traitement. Les médecins et les patients doivent être attentifs à l'apparition de signes ou de symptômes d'hépatite comme de la fatigue, des malaises, une anorexie, des nausées, une jaunisse, de la bilirubinurie, des selles acholiques, un foie sensible au toucher ou une hépatomégalie. Le diagnostic d'hépatotoxicité doit être envisagé dans ce contexte, même si les transaminases sont initialement normales ou si d'autres diagnostics sont possibles *[voir la mise en garde encadrée, Posologie et administration (2.3) et Information au patient (17.1)]*.

En cas de survenue d'une hépatite clinique ou d'une augmentation des transaminases associée à une éruption cutanée ou à d'autres symptômes systémiques, il convient d'arrêter définitivement l'administration de névirapine. L'administration ne sera pas reprise après le rétablissement. Dans certains cas, la lésion hépatique progresse malgré l'interruption du traitement.

Les patients encourant le risque le plus élevé d'événements hépatiques, y compris d'événements potentiellement fatals, sont les femmes présentant une numération élevée de cellules CD4+. De manière générale, pendant les 6 premières semaines de traitement, les femmes présentent un risque 3 fois plus élevé que les hommes d'événement hépatique symptomatique, souvent associé à une éruption cutanée (5,8 % contre 2,2 %), et les patients ayant une numération de cellules CD4+ élevée au début du traitement par névirapine encourent un risque plus élevé d'événements hépatiques symptomatiques avec névirapine. Dans un article de revue rétrospectif, les femmes ayant une numération de cellules CD4⁺ > 250 cellules/mm3 avaient un risque 12 fois plus élevé d'effets indésirables hépatiques symptomatiques par rapport aux femmes ayant une numération de cellules CD4⁺ < 250 cellules/mm3 (11,0 % versus 0,9 %). On a observé un risque accru chez les hommes ayant une numération de cellules CD4⁺ > 400 cellules/mm3 (6,3 % contre 1,2 % chez les hommes ayant une numération de cellules CD4⁺ < 400 cellules/mm3). Cependant, indépendamment du sexe, de la numération de cellules CD4⁺ ou des antécédents de traitement antirétroviral, tous les patients doivent être suivis afin de détecter une éventuelle hépatotoxicité, puisque des effets indésirables hépatiques symptomatiques ont été rapportés avec toutes les numérations de cellules CD4⁺. Une co-infection par le virus de l'hépatite B ou C et/ou une augmentation des transaminases en début de traitement sont associées à un risque accru d'événements symptomatiques tardifs (6 semaines ou plus après l'instauration de la névirapine) et d'augmentation asymptomatique du taux d'ASAT et d'ALAT.

De plus, une hépatotoxicité grave (y compris un cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation) a été rapportée chez des sujets non infectés par le VIH 1 recevant des doses multiples de névirapine dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition (PPE), une utilisation hors AMM. L'utilisation de la névirapine pour la PPE occupationnelle et non occupationnelle est contre-indiquée *[voir Contre-indications (4)]*.

5.2 Une augmentation de la concentration résiduelle moyenne de névirapine a été observée chez certains patients ayant une fibrose hépatique ou une cirrhose. Par conséquent, les patients présentant une fibrose hépatique ou une cirrhose doivent être suivis étroitement afin de déceler une éventuelle toxicité induite par le médicament. La névirapine ne doit pas être administrée aux patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (classe B ou C de Child-Pugh, respectivement) [voir Contre-indications (4), Utilisation chez les populations spécifiques (8.7) et Pharmacologie clinique (12.3)].

Réactions cutanées

Des réactions cutanées sévères et engageant le pronostic vital, dont certains cas fatals, ont été rapportées ; elles se sont le plus souvent produites pendant les 6 premières semaines du traitement. Celles-ci incluaient des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et des réactions d'hypersensibilité caractérisées par une éruption cutanée, des anomalies constitutionnelles et des dysfonctionnements d'organes, notamment une insuffisance hépatique. Une rhabdomyolyse a été observée chez certains patients présentant des réactions cutanées et/ou hépatiques associées à l'utilisation de la névirapine. Dans des essais cliniques contrôlés, des éruptions cutanées de grade 3 et 4 ont été rapportées pendant les 6 premières semaines chez 1,5 % des patients recevant de la névirapine, contre 0,1 % des sujets recevant le placebo.

Les patients développant des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (comprenant, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, un malaise général, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des ampoules, des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème du visage et/ou une hépatite, une éosinophilie, une granulocytopénie, une lymphadénopathie et un dysfonctionnement rénal) doivent arrêter le traitement de manière définitive et doivent immédiatement se soumettre à un examen médical [voir la mise en garde encadrée et Information au patient (17.1)]. Le traitement par névirapine ne doit en aucun cas être repris à la suite d'une éruption cutanée sévère, une éruption cutanée associée à une augmentation des transaminases ou à d'autres symptômes, ou une réaction d'hypersensibilité.

Si les patients présentent une éruption cutanée pouvant être associée à la névirapine, les taux de transaminases doivent être analysés immédiatement. Cesser définitivement l'administration de névirapine chez les patients présentant des augmentations des transaminases associées à une éruption cutanée [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].

Le traitement par névirapine doit être commencé par une période d'introduction de 14 jours à une posologie de 200 mg/jour (150 mg/m²/jour pour les patients pédiatriques). En effet, on a démontré que cette introduction réduit la fréquence des éruptions cutanées. Interrompre l'administration de névirapine si le patient présente une éruption cutanée sévère ou accompagnée d'anomalies constitutionnelles. Si une éruption légère à modérée, sans anomalie constitutionnelle, se produit pendant cette période d'introduction de 14 jours à 200 mg/jour (150 mg/m²/jour pour les patients pédiatriques), on s'abstiendra d'augmenter la posologie de névirapine jusqu'à la disparition de l'éruption cutanée. La durée totale de la période d'introduction avec une posologie d'une fois par jour ne doit pas dépasser 28 jours ; au-delà, un schéma thérapeutique alternatif doit être recherché [voir Posologie et administration (2.4)]. Les patients devront être suivis de près en cas d'éruption cutanée isolée, quelle que soit la sévérité de celle-ci. Tout retard dans l'arrêt du traitement par névirapine après l'apparition de l'éruption cutanée peut avoir pour conséquence des réactions plus graves.

Les femmes semblent présenter un risque plus élevé que les hommes de développer une éruption cutanée avec la névirapine.

Dans un essai clinique, l'utilisation concomitante de prednisone (40 mg/jour pendant les 14 premiers jours d'administration de névirapine) a été associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des éruptions cutanées durant les 6 premières semaines de traitement par névirapine. Par conséquent, l'utilisation de prednisone n'est pas recommandée pour empêcher l'éruption cutanée associée à la névirapine.

5.3 Résistance

La névirapine ne doit pas être utilisée comme agent unique pour traiter le VIH 1 ou ajoutée comme agent unique à un schéma thérapeutique défaillant. Une résistance du virus apparaît rapidement lorsque la névirapine est administrée en monothérapie. Le choix des nouveaux agents antirétroviraux à utiliser avec la névirapine doit tenir compte du potentiel de résistances croisées. Lors de l'arrêt d'un schéma antirétroviral contenant de la névirapine, il faut tenir compte de la longue demi-vie de la névirapine ; si des antirétroviraux ayant une demi-vie plus courte que la névirapine sont arrêtés en même temps, une faible concentration plasmatique de névirapine seule peut persister pendant une semaine ou plus, et une résistance du virus peut par la suite se développer [voir Pharmacologie clinique (12.4)].

5.4 Interactions médicamenteuses

Voir Tableau 5 pour avoir la liste des interactions médicamenteuses établies et possibles *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*.

L'utilisation concomitante de la névirapine avec du millepertuis (hypericum perforatum) ou des produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée. On prévoit que la co-administration de millepertuis avec des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), notamment la névirapine, diminue fortement la concentration des INNTI et puisse avoir pour conséquence un niveau sous-optimal de névirapine, provoquant une perte de la réponse virologique et potentiellement une résistance à la névirapine ou à la classe des INNTI. La co-administration de névirapine et d'éfavirenz n'est pas recommandée car cette association a été mise en rapport avec une augmentation des effets indésirables et une absence d'amélioration en termes d'efficacité.

5.5 Syndrome de restauration immunitaire

Des cas de syndrome de restauration immunitaire ont été rapportés chez des patients traités par association d'antirétroviraux, dont la névirapine. Au cours de la phase initiale du traitement par association d'antirétroviraux, les patients présentant une réponse immunitaire peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles qu'une infection à Mycobacterium avium ou à cytomégalovirus, une pneumonie à Pneumocystis jirovecii ou une tuberculose) qui peuvent exiger des examens et des traitements supplémentaires.

5.6 Redistribution des graisses

Une redistribution/accumulation des graisses corporelles se traduisant entre autres par une obésité centrale, une hypertrophie adipeuse dorsocervicale (bosse de bison), une lipoatrophie périphérique et faciale, une hypertrophie mammaire et un aspect « cushingoïde » a été observée chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements demeurent inconnus à ce jour. Aucun lien de cause à effet n'a été établi.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Lamivudine/zidovudine

Les effets indésirables suivants font l'objet d'une description détaillée dans d'autres rubriques de cette notice :

- Toxicité hématologique, y compris neutropénie et anémie [voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].
- Myopathie symptomatique [voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)].
- Acidose lactique et hépatomégalie avec stéatose [voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].
- Exacerbations aiguës de l'hépatite B [voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)].
- Décompensations hépatiques chez les patients co-infectés par le VIH 1 et l'hépatite C [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)].
- Exacerbation de l'anémie chez les patients co-infectés par le VIH 1/VHC prenant de la ribavirine et de la zidovudine [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)].
- Pancréatite [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)].

6.1 Données issues d'études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions extrêmement variables. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés lors des études cliniques d'un médicament ne sont pas nécessairement comparables aux taux enregistrés lors des études cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Lamivudine et zidovudine administrées en tant que formulations distinctes : dans 4 études randomisées contrôlées sur Lamivudine Comprimé à 300 mg par jour plus Zidovudine Comprimé à 600 mg par jour, les effets indésirables particuliers et les anomalies dans les résultats des analyses biologiques suivants ont été observés (voir Tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Effets indésirables cliniques particuliers (fréquence ≥ 5 %) observés dans 4 études cliniques contrôlées avec Lamivudine Comprimé à 300 mg/jour et Zidovudine Comprimé à 600 mg/jour

Effet indésirable	Lamivudine Comprimé plus Zidovudine Comprimé (n = 251)
Ensemble du corps	
Céphalées	35 %
Malaise et fatigue	27 %
Fièvre ou frissons	10 %
Affections gastro-intestinales	
Nausées	33 %
Diarrhées	18 %
Nausées et vomissements	13 %
Anorexie et/ou diminution de l'appétit	10 %
Douleurs abdominales	9 %
Crampes abdominales	6 %
Dyspepsie	5 %
Affections du système nerveux	
Neuropathie	12 %
Insomnie et autres troubles du sommeil	11 %
Vertiges	10 %
Trouble dépressif	9 %
Affections respiratoires	
Signes et symptômes nasaux	20 %
Toux	18 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruptions cutanées	9 %
Affections musculo-squelettiques	
Douleurs musculo-squelettiques	12 %
Myalgie	8 %
Arthralgie	5 %

Neuf des 2613 patients adultes (soit 0,3 %) ayant reçu Lamivudine Comprimé dans le cadre d'études cliniques contrôlées ont développé une pancréatite *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.

Le tableau 2 répertorie les anomalies particulières observées dans les résultats des analyses biologiques au cours du traitement.

Tableau 2. Fréquences des anomalies dans les résultats des analyses biologiques chez les adultes dans 4 études cliniques contrôlées sur Lamivudine Comprimé à 300 mg/jour plus Zidovudine Comprimé à 600 mg/jour*

Test (taux anormal)	Lamivudine Comprimé plus Zidovudine Comprimé % (n)
Neutropénie (NAN < 750 cellules/mm³)	7,2 % (237)
Anémie (Hgb < 8,0 g/dl)	2,9 % (241)
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm³)	0,4 % (240)
ALAT (> 5,0 x LSN)	3,7 % (241)
ASAT (> 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 = numération absolue des neutrophiles.
n = nombre de patients évalués.
* Les fréquences de ces anomalies dans les résultats des analyses biologiques ont été supérieures chez les patients présentant de légères anomalies dans les résultats des analyses biologiques à leur entrée dans l'étude.

6.2 Données de pharmacovigilance

Outre les effets indésirables rapportés dans le cadre des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation de Lamivudine Comprimé, Zidovudine Comprimé et/ou Lamivudine/zidovudine Comprimé. Ceux-ci étant rapportés de façon volontaire au sein d'une population dont la taille est inconnue, il est impossible de fournir une estimation fiable de leur fréquence. Ces effets ont été inclus dans la présente notice en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement ou de leur lien potentiel avec Lamivudine Comprimé, Zidovudine Comprimé et/ou Lamivudine/zidovudine Comprimé.

Ensemble du corps : redistribution/accumulation des graisses corporelles *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.

Affections cardiovasculaires : cardiomyopathie.

Affections endocriniennes et troubles du métabolisme : gynécomastie, hyperglycémie.

Affections gastro-intestinales : pigmentation de la muqueuse buccale, stomatite.

Troubles généraux : vascularites, faiblesse.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie (dont érythroblastopénie chronique acquise et anémie évoluant avec le traitement), lymphadénopathie, splénomégalie.

Affections hépatiques et pancréatiques : acidose lactique et stéatose hépatique, pancréatite, exacerbation post-traitement de l'hépatite B [voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.3), (5.4), (5.7)].

Hypersensibilité : réactions de sensibilisation (dont anaphylaxie), urticaire.

Affections musculo-squelettiques : faiblesse musculaire, élévation de la CPK, rhabdomyolyse.

Affections du système nerveux : paresthésie, neuropathie périphérique, crises d'épilepsie.

Affections respiratoires : bruit anormal de la respiration/respiration sifflante.

Affections cutanées : alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Névirapine

6.1 Études cliniques chez les adultes

Les effets indésirables les plus graves associés à la névirapine sont une hépatite, une insuffisance hépatique, un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique et des réactions d'hypersensibilité. L'hépatite ou l'insuffisance hépatique peut être isolée ou bien associée à des signes d'hypersensibilité qui peuvent inclure une éruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, un malaise général, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des ampoules, des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème facial, une éosinophilie, une granulocytopénie, une lymphadénopathie ou une insuffisance rénale [voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.1, 5.2)].

Réactions hépatiques

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, 4,0 % (extrêmes : 0 % - 11,0 %) des patients sous névirapine ont développé des événements hépatiques symptomatiques, tous degrés de sévérité confondus, contre 1,2 % de ceux inclus dans les groupes témoins. Le sexe féminin et un taux de CD4+ élevé (> 250 cellules/mm3 chez les femmes et > 400 cellules/mm3 chez les hommes) constituent des facteurs de risque accru de survenue de ces événements *[voir la mise en garde encadrée, ainsi que Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

Une augmentation asymptomatique du taux de transaminases (ASAT ou ALAT > 5 x LSN) a été observée chez 5,8 % (extrêmes : 0 % - 9,2 %) des patients ayant reçu de la névirapine contre 5,5 % de ceux inclus dans les groupes témoins. Une co-infection par le virus de l'hépatite B ou C et/ou une augmentation des transaminases en début de traitement par névirapine sont associées à un risque accru d'événements symptomatiques tardifs (6 semaines ou plus après l'instauration de la névirapine) et d'augmentation asymptomatique du taux d'ASAT et d'ALAT.

Des anomalies dans les résultats des analyses des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) ont été observées de façon plus fréquente chez les patients sous névirapine que chez les sujets témoins (voir Tableau 4).

Réactions cutanées

La manifestation la plus courante de la toxicité clinique de la névirapine est l'éruption cutanée, qui peut être sévère ou mettre en jeu le pronostic vital [voir la mise en garde encadrée et Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]. Les éruptions cutanées surviennent le plus souvent au cours des 6 premières semaines de traitement. Il s'agit généralement d'éruptions érythémateuses maculo-papuleuses, d'intensité faible à modérée, accompagnées ou non d'un prurit, et localisées sur le tronc, le visage et les extrémités. Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés (1037, 1038, 1046 et 1090), des éruptions cutanées de grades 1 et 2 ont été rapportées chez 13,3 % des patients qui recevaient de la névirapine contre 5,8 % de ceux sous placebo, au cours des 6 premières semaines de traitement. Des éruptions cutanées de grades 3 et 4 ont été signalées chez 1,5 % des patients traités par névirapine contre 0,1 % des sujets qui recevaient un placebo. Les femmes sont davantage exposées au risque d'éruption cutanée associée à la névirapine *[voir la mise en garde encadrée et Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

Les études cliniques sont menées dans des conditions extrêmement variables. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés lors des études cliniques d'un médicament ne sont pas nécessairement comparables aux taux enregistrés lors des études cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Le Tableau 3 présente les effets indésirables d'intensité modérée à sévère liés au traitement observés chez > 2 % des patients recevant de la névirapine dans le contexte d'études cliniques contrôlées contre placebo.

Tableau 3 Pourcentage de patients ayant rapporté des événements modérés à sévères imputables au médicament dans les études contrôlées par placebo réalisées sur des adultes

	Étude 1090[1]		Études 1037, 1038, 1046[2]	
	Névirapine (n=1121)	Placebo (n=1128)	Névirapine (n=253)	Placebo (n=203)
Exposition médiane (semaines)	58	52	28	28
Tout effet indésirable	14,5 %	11,1 %	31,6 %	13,3 %
Éruption cutanée	5,1	1,8	6,7	1,5
Nausées	0,5	1,1	8,7	3,9
Granulocytopénie	1,8	2,8	0,4	0
Céphalées	0,7	0,4	3,6	0,5
Fatigue	0,2	0,3	4,7	3,9
Diarrhées	0,2	0,8	2,0	0,5
Douleurs abdominales	0,1	0,4	2,0	0
Myalgie	0,2	0	1,2	2,0

1 Le traitement d'entretien de tous les patients comprenait de la 3TC, de même que des associations d'INTI et d'IP. Les patients présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm³.
2 Le traitement d'entretien comprenait de la ZDV et de la ZDV+ddI ; de la névirapine a été administrée en monothérapie à certains patients. Les patients présentaient un taux de CD4⁺ ≥ 200 cellules/mm³.

Anomalies dans les résultats des analyses biologiques

Des anomalies dans les résultats des analyses des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) ont été observées plus fréquemment chez les patients sous névirapine que chez les sujets témoins (voir Tableau 4). L'augmentation asymptomatique du taux de GGT est courante mais ne contre-indique pas pour autant la poursuite du traitement en l'absence d'une hausse des autres enzymes hépatiques. D'autres anomalies dans les résultats des analyses biologiques (bilirubine, anémie, neutropénie, thrombocytopénie) ont été observées à des fréquences similaires dans le cadre d'essais cliniques comparant la névirapine à des traitements témoins (voir Tableau 4).

Tableau 4 Pourcentage de patients adultes ayant présenté des anomalies dans les résultats des analyses biologiques

	Étude 1090[1]		Études 1037, 1038, 1046[2]	
Anomalies dans les analyses biologiques	Névirapine (n=1121)	Placebo (n=1128)	Névirapine (n=253)	Placebo (n=203)
Hématochimie				
TGPS (ALAT) > 250 U/l	5,3	4,4	14,0	4,0
TGOS (ASAT) > 250 U/l	3,7	2,5	7,6	1,5
Bilirubine > 2,5 mg/dl	1,7	2,2	1,7	1,5
Hématologie				
Hémoglobine < 8,0 g/dl	3,2	4,1	0	0
Plaquettes < 50 000/mm³	1,3	1,0	0,4	1,5
Neutrophiles < 750/mm³	13,3	13,5	3,6	1,0

1 Le traitement d'entretien de tous les patients comprenait de la 3TC, de même que des associations d'INTI et d'IP. Les patients présentaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm3.
2 Le traitement d'entretien comprenait de la ZDV et de la ZDV+ddI ; de la névirapine a été administrée en monothérapie à certains patients. Les patients présentaient un taux de CD4+ ≥ 200 cellules/mm3.

6.2 Études cliniques chez les patients pédiatriques

6.3 Surveillance post-commercialisation

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lamivudine/zidovudine

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Lamivudine/zidovudine Comprimé [voir Pharmacologie clinique (12.3)].

7.1 Agents antirétroviraux

7.2 Doxorubicine

7.3 Agents hématologiques/myélosuppresseurs/cytotoxiques

7.4 Traitements à base d'interféron et de ribavirine

7.5 Triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)

Névirapine

Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et possibles : produits à utiliser avec prudence ou pouvant nécessiter une modification de dose ou de schéma posologique en raison d'interactions médicamenteuses établies : voir Pharmacologie clinique (12.3), Tableau 8 pour plus d'informations sur l'importance de ces interactions.

Nom du médicament	Effet sur la concentration de névirapine ou du médicament concomitant	Observations cliniques
Atazanavir/ritonavir	↓ atazanavir ↑ névirapine	Ne pas co-administrer la névirapine et l'atazanavir car la névirapine peut sensiblement diminuer le niveau d'exposition à l'atazanavir.
Clarithromycine	↓ clarithromycine ↑ 14-OH clarithromycine	Le niveau d'exposition à la clarithromycine s'est trouvé fortement diminué par la névirapine ; les concentrations de métabolite 14-OH ont toutefois augmenté. Le métabolite actif de la clarithromycine ayant une activité réduite vis-à-vis de Mycobacterium avium-intracellulare complex, l'activité globale contre cet agent pathogène peut être altérée. Des alternatives à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées.
Éfavirenz	↓ éfavirenz	Les posologies adaptées à une utilisation sûre et efficace de cette association n'ont pas été déterminées [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)].
Éthinylestradiol et noréthindrone	↓ éthinylestradiol ↓ noréthindrone	Les contraceptifs oraux et autres méthodes hormonales de contraception ne doivent pas être employés comme unique moyen de contraception chez les femmes traitées par névirapine, car cette dernière peut réduire la concentration plasmatique de ces médicaments. L'usage d'une méthode de contraception alternative ou complémentaire est recommandé.
Fluconazole	↑ névirapine	Compte tenu du risque d'exposition accrue à la névirapine, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante. Les patients doivent alors faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout effet indésirable associé à la névirapine.
Fosamprénavir	↓ amprénavir ↑ névirapine	La co-administration de névirapine et de fosamprénavir non associé au ritonavir n'est pas recommandée.
Fosamprénavir/ ritonavir	↓ amprénavir ↑ névirapine	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de co-administration de la névirapine avec du fosamprénavir/ritonavir 700/100 mg 2 fois par jour.
Indinavir	↓ indinavir	La posologie adaptée à cette association n'a pas été établie, mais une augmentation de la dose d'indinavir peut être nécessaire.
Kétoconazole	↓ kétoconazole	La névirapine et le kétoconazole ne doivent pas être co-administrés car la diminution de la concentration plasmatique du kétoconazole peut réduire son efficacité.
Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir	Il est recommandé d'augmenter la dose de Lopinavir/ritonavir à 500/125 mg 2 fois par jour en cas d'association avec la névirapine. Une augmentation de la dose de Lopinavir/ritonavir en solution buvable à 533/133 mg 2 fois par jour à prendre avec de la nourriture est recommandée en association avec la névirapine. Chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans qui reçoivent du Lopinavir/ritonavir en solution buvable, il convient d'envisager une augmentation de la dose de Lopinavir/ritonavir à 13/3,25 mg/kg pour les patients pesant 7 à < 15 kg ; 11/2,75 mg/kg pour ceux pesant 15 à 45 kg, jusqu'à la dose maximale de 533/133 mg 2 fois par jour. Voir la notice du Lopinavir/ritonavir pour des instructions posologiques complètes concernant les patients pédiatriques en cas de co-administration du Lopinavir/ritonavir avec la névirapine.
Méthadone	↓ méthadone	Les concentrations de méthadone se sont avérées réduites ; une augmentation de la dose peut être nécessaire afin d'éviter les symptômes de sevrage aux opioïdes. Les patients maintenus sous méthadone qui débutent un traitement par névirapine doivent être surveillés afin de détecter tout signe de sevrage et la dose de méthadone doit être adaptée en conséquence.
Nelfinavir	↓ métabolite M8 du nelfinavir ↓ C_{min} du nelfinavir	The appropriate dose for nelfinavir in combination with nevirapine, with respect to safety and efficacy, has not been established.
Rifabutine	↑ rifabutine	Les concentrations de rifabutine et de ses métabolites ont modérément augmenté. Compte tenu de la grande variabilité entre les sujets, toutefois, certains patients peuvent présenter une augmentation importante du niveau d'exposition à la rifabutine et encourir un plus grand risque de toxicité lié à cet agent. Par conséquent, la prudence doit être de mise en cas d'administration concomitante.
Rifampicine	↓ névirapine	La névirapine et la rifampicine ne doivent pas être co-administrées car la diminution de la concentration plasmatique de la névirapine peut réduire son efficacité. Les médecins qui doivent traiter des patients co-infectés par la tuberculose et recevant un traitement à base de névirapine doivent plutôt opter pour la rifabutine.
Saquinavir/ritonavir	Les interactions entre la névirapine et le saquinavir/ritonavir n'ont pas été évaluées.	Les posologies appropriées garantissant la sécurité et l'efficacité de l'association névirapine et saquinavir/ritonavir n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses *possibles* :

Classe thérapeutique	Exemples de médicaments	
Anti-arythmiques	amiodarone, disopyramide, lidocaïne	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Anticonvulsivants	carbamazépine, clonazepam, éthosuximide	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Antifongiques	itraconazole	La concentration plasmatique de certains antifongiques azolés peut baisser. La névirapine et l'itraconazole ne doivent pas être co-administrés compte tenu du risque de diminution de la concentration plasmatique d'itraconazole.
Inhibiteurs des canaux calciques	diltiazem, nifédipine, vérapamil	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Chimiothérapie anticancéreuse	cyclophosphamide	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle	ergotamine	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Immunosuppresseurs	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Stimulants de la motricité digestive	cisapride	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Agonistes opiacés	fentanyl	Les concentrations plasmatiques peuvent être réduites.
Antithrombotics	warfarine	Les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées. Effet potentiel sur l'anticoagulation. Une surveillance du taux d'anticoagulation est recommandée.

8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Lamivudine/zidovudine

8.1 *Grossesse : effets tératogènes :*

Catégorie C de risque durant la grossesse.

8.3 Allaitement

8.4 Usage pédiatrique

8.5 Usage gériatrique

8.6 Insuffisance rénale

8.7 Insuffisance hépatique

Névirapine

8.1 Grossesse

Effets tératogènes, catégorie B de risque durant la grossesse.

8.3 Allaitement

8.4 Usage pédiatrique

8.5 Usage gériatrique

8.6 Insuffisance rénale

8.7 Insuffisance hépatique

10 SURDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Lamivudine/zidovudine

12.1 Mécanisme d'action

12.3 Pharmacocinétique

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques * de la lamivudine et de la zidovudine chez les adultes

Paramètre	Lamivudine		Zidovudine	
Biodisponibilité orale (%)	86 ± 16	N = 12	64 ± 10	n = 5
Volume apparent de distribution (l/kg)	1,3 ± 0,4	N = 20	1,6 ± 0,6	n = 8
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	<36		<38	
Rapport LCR:plasma†	0,12 [0,04 à 0,47]	n = 38[c]	0,60 [0,04 à 2,62]	N = 39[d]
Clairance systémique (l/heure/kg)	0,33 ± 0,06	N = 20	1,6 ± 0,6	n = 6
Clairance rénale (l/heure/kg)	0,22 ± 0,06	N = 20	0,34 ± 0,05	n = 9
Demi-vie d'élimination (heure)‖	5 à 7		0,5 à 3	

* Données présentées sous forme de moyenne ± écart type sauf indication.
† Médiane [plage]. ‡ Enfants.
§ Adultes. ‖ Plage approximative.

Tableau 7. Effet de l'administration concomitante de médicaments sur l'ASC de la lamivudine et de la zidovudine*

Remarque : LA MODIFICATION DE LA DOSE DE ROUTINE DE LAMIVUDINE ET DE ZIDOVUDINE N'EST PAS GARANTIE AVEC L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE DES MÉDICAMENTS SUIVANTS.

Dose et médicament administré de façon concomitante	Dose de lamivudine	n	Concentrations en lamivudine : ASC	Concentrations en lamivudine : Variabilité	Concentration en médicament administré de façon concomitante
Médicaments pouvant altérer les concentrations plasmatiques de lamivudine					
Nelfinavir 750 mg toutes les 8 h x 7 à 10 jours	monodose de 150 mg	11	↑ASC de 10%	IC à 95 % : 1 % à 20 %	↔
Triméthoprime 160 mg/ sulfaméthoxazole 800 mg une fois/jour x 5 jours	monodose de 300 mg	14	↑ASC de 43 %	IC à 90 % : 32 % à 55 %	↔

Dose et médicament administré de façon concomitante	Dose de zidovudine	n	Concentrations en zidovudine : ASC	Concentrations en zidovudine : Variabilité	Concentration en médicament administré de façon concomitante
Médicaments pouvant altérer les concentrations plasmatiques de zidovudine					
Atovaquone 750 mg toutes les 12 h avec de la nourriture	200 mg toutes les 8 h	14	↑ASC de 31 %	Plage 23 % à 78 %†	↔
Clarithromycine 500 mg deux fois/jour	100 mg toutes les 4 h x 7 jours	4	↓ASC de 12 %	Plage ↓34 % à ↑14 %	N'a pas été évaluée
Fluconazole 400 mg une fois/jour	200 mg toutes les 8 h	12	↑ASC de 74 %	IC à 95 % : 54 % à 98 %	N'a pas été évaluée
Méthadone 30 à 90 mg une fois/jour	200 mg toutes les 4h	9	↑ASC de 43 %	Plage 16 % à 64 %†	↔
Nelfinavir 750 mg toutes les 8 h x 7 à 10 jours	monodose de 200 mg	11	↓ASC de 35 %	Plage 28 % à 41 %	↔
Probénécide 500 mg toutes les 6 h x 2 jours	2 mg/kg toutes les 8 h x 3 jours	3	↑ASC de 106 %	Plage 100 % à 170 %†	N'a pas été évaluée
Rifampicine 600 mg une fois/jour x 14 jours	200 mg toutes les 8 h x 14 jours	8	↓ASC 47%	IC à 90 % : 41 % à 53 %	N'a pas été évaluée
Ritonavir 300 mg toutes les 6 h x 4 jours	200 mg toutes les 8 h x 4 jours	9	↓ASC de 25 %	IC à 95 % : 15 % à 34 %	↔
Acide valproïque 250 mg ou 500 mg toutes les 8 h x 4 jours	100 mg toutes les 8 h x 4 jours	6	↑ASC de 80 %	Plage 64 % à 130 %†	N'a pas été évaluée

↑ = augmentation ; ↓ = baisse ; ↔ = aucun changement significatif ; ASC = aire sous la courbe ; IC = intervalle de confiance.
*Ce tableau n'est pas exhaustif.
†Plage estimative de la différence en pourcentage.

12.4 Microbiologie

Névirapine

12.1 Mécanisme d'action

La névirapine est un médicament antiviral [voir Pharmacologie clinique (12.4)].

12.3 Pharmacocinétique

Tableau 8 (suite)

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré	Posologie de névirapine	n	% de modification des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90 %) : AUC	C_{max}	C_{min}
				provoquant des symptômes de sevrage et nécessitant un ajustement de la posologie par paliers de 10 mg chez 7 des 9 patients. La méthadone n'avait aucun effet sur la clairance de la névirapine.		
Rifabutine[a]	150 ou 300 mg 1x/j	200 mg 1x/j x 14 jours ; 200 mg 2x/j x 14 jours	19	↑17 (↓2 à ↑40)	↑28 (19 à ↑51)	⇔
Métabolite 25-O-désacétyl rifabutine				↑24 (↓16 à ↑84)	↑24 (↓16 à ↑84)	↑22 (↑14 à ↑74)
Rifampine[a]	600 mg 1x/j	200 mg 1x/j x 14 jours ; 200 mg 2x/j x 14 jours	11	↑11 (↓4 à ↑28)	⇔	§

§ = Cmin en-dessous du niveau détectable du test
↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ⇔= aucun effet
a Pour plus d'informations sur les recommandations cliniques, voir la rubrique Interactions médicamenteuses (7).
b Sujets pédiatriques âgés entre 6 mois et 12 ans.
c Étude en groupes parallèles ; n pour névirapine + lopinavir/ritonavir, n pour lopinavir/ritonavir en monothérapie.
d Étude en groupes parallèles ; n = 23 pour atazanavir/ritonavir + névirapine, n = 22 pour atazanavir/ritonavir sans névirapine. Les modifications de la pharmacocinétique de l'atazanavir sont liées à l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg en monothérapie.
e D'après une comparaison d'études.
f D'après des examens historiques.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Activité antivirale

Résistance

Résistance croisée

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Lamivudine/zidovudine

13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité

13.2 Études de toxicologie sur le développement et la reproduction

Névirapine

13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

14 ÉTUDES CLINIQUES

Lamivudine/zidovudine

14.1 Adultes

Tableau 9. Nombre de patients (%) ayant présenté au moins un épisode d'aggravation de la maladie ou décédés

Critère d'efficacité	Traitement en cours (n = 460)	Lamivudine Comprimé et traitement en cours (n = 896)	Lamivudine Comprimé + un INNTI* + traitement en cours (n = 460)
Aggravation du VIH 1 ou décès	90 (19,6%)	86 (9,6%)	41 (8,9%)
Décès	27 (5,9%)	23 (2,6%)	14 (3,0%)

*Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse expérimental non autorisé aux États-Unis.

14.2 Prévention de la transmission du VIH 1 entre la mère et le fœtus

Névirapine

14.1 Études cliniques chez les adultes

Tableau 10. Résultats de l'étude BI 1090 sur 48 semaines

Résultats	Névirapine (n = 1121) %	Placebo (n = 1128) %