

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lamivudine/Zidovudine Viatris 150 mg/300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés biconvexes, blancs à blanc cassé, en forme de capsule, portant la marque « M » gravée à gauche de la barre de cassure et la marque « 103 » à droite, sur une face du comprimé, et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lamivudine/Zidovudine Viatris est indiqué dans le cadre de la thérapie antirétrovirale combinée pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de l'infection à VIH.

Posologie

Adultes et adolescents pesant au moins 30 kg

La dose recommandée de Lamivudine/Zidovudine Viatris est d'un comprimé deux fois par jour.

Enfants pesant entre 21 kg et 30 kg

La dose orale recommandée de Lamivudine/Zidovudine Viatris est d'un demi-comprimé le matin et d'un comprimé entier le soir.

Enfants pesant entre 14 kg et 21 kg

La dose orale recommandée de Lamivudine/Zidovudine Viatris est d'un demi-comprimé deux fois par jour.

Le schéma posologique chez les patients pédiatriques pesant entre 14 et 30 kg est principalement basé sur une modélisation pharmacocinétique et étayé par des données issues

d'études cliniques utilisant les composants individuels, la lamivudine et la zidovudine. Une surexposition pharmacocinétique à la zidovudine peut se produire ; dès lors, une surveillance étroite de la sécurité est justifiée chez ces patients. Si une intolérance gastro-intestinale se produit chez des patients pesant entre 21 et 30 kg, un autre schéma posologique consistant en un demi-comprimé trois fois par jour peut être administré pour essayer d'améliorer la tolérance.

Les comprimés de Lamivudine/Zidovudine Viatris ne doivent pas être utilisés chez des enfants pesant moins de 14 kg, les doses ne pouvant être correctement ajustées au poids de l'enfant. Chez ces patients, la lamivudine et la zidovudine doivent être prises séparément, conformément aux recommandations posologiques prescrites pour ces produits. Pour ces patients et pour les patients incapables d'avaler des comprimés, des solutions buvables de lamivudine et de zidovudine sont disponibles.

Pour les situations où une interruption de traitement avec l'une des substances actives de Lamivudine/Zidovudine Viatris ou une réduction de la posologie est nécessaire, des préparations distinctes de lamivudine et de zidovudine sont disponibles sous forme de comprimés/gélules et de solution buvable.

Insuffisance rénale

Les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées chez les patients atteints d'insuffisance rénale en raison d'une diminution de leur clairance (voir rubrique 4.4). Dès lors, comme un ajustement posologique de ces substances peut être nécessaire, il est recommandé d'administrer des préparations distinctes de lamivudine et de zidovudine aux patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min). Les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit individuel de ces médicaments.

Insuffisance hépatique

Des données limitées chez des patients cirrhotiques suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut se produire chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une diminution de la glucuronidation. Les données obtenues chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par la dysfonction hépatique. Toutefois, comme des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour la zidovudine, il est recommandé d'administrer des préparations distinctes de lamivudine et de zidovudine aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit individuel de ces médicaments.

Effets indésirables hématologiques

Un ajustement posologique de la zidovudine peut s'avérer nécessaire si le taux d'hémoglobine chute sous 9 g/dl ou 5,59 mmol/l, ou si le taux de neutrophiles chute sous $1,0 \times 10^9/l$ (voir rubriques 4.3 et 4.4). Comme un ajustement posologique de Lamivudine/Zidovudine Viatris n'est pas possible, on doit utiliser des préparations distinctes de zidovudine et de lamivudine. Les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit individuel de ces médicaments.

Sujet âgé

Aucune donnée spécifique n'est disponible ; néanmoins, une attention particulière est conseillée dans ce groupe d'âge en raison de modifications associées à l'âge, telles que la diminution de la fonction rénale et l'altération des paramètres hématologiques.

Mode d'administration

Voie orale.

Lamivudine/Zidovudine Viatris peut être administré avec ou sans aliments.

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

4.3 Contre-indications

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

La zidovudine est contre-indiquée chez les patients présentant des taux de neutrophiles anormalement bas ($< 0,75 \times 10^9/l$) ou des taux d'hémoglobine anormalement bas ($< 7,5$ g/dl, soit $4,65$ mmol/l). Lamivudine/Zidovudine Viatris est dès lors contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi relatives à la lamivudine et à la zidovudine sont reprises dans cette rubrique. Il n'y a pas de précautions ni de mises en garde additionnelles relatives à la combinaison Lamivudine/Zidovudine Viatris.

Il est recommandé d'administrer des préparations distinctes de lamivudine et de zidovudine dans les cas où un ajustement posologique est nécessaire (voir rubrique 4.2). Dans ces cas, le médecin doit se référer au résumé des caractéristiques du produit individuel de ces médicaments.

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

Infections opportunistes

Les patients recevant Lamivudine/Zidovudine Viatris ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection à VIH. Dès lors, les patients doivent rester sous une surveillance clinique étroite exercée par des médecins ayant l'expérience du traitement de l'infection à VIH.

Effets indésirables hématologiques

On peut s'attendre à ce qu'il se produise une anémie, une neutropénie et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie) chez les patients qui reçoivent de la zidovudine. Ces effets se sont produits plus souvent avec les posologies plus élevées de zidovudine (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients présentant une mauvaise réserve médullaire avant le traitement, en particulier chez les patients à un stade avancé de l'infection à VIH. Les paramètres hématologiques doivent dès lors être soigneusement surveillés (voir rubrique 4.3) chez les patients traités par Lamivudine/Zidovudine Viatris. Ces effets hématologiques ne sont habituellement pas observés avant quatre à six semaines de traitement. Chez les patients présentant une maladie à VIH symptomatique à un stade avancé, il est généralement recommandé de réaliser des tests sanguins au moins toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et au moins tous les mois par la suite.

Chez les patients à un stade précoce de la maladie à VIH, les effets indésirables

hématologiques sont peu fréquents. En fonction de l'état général du patient, les tests sanguins peuvent être moins fréquents, par exemple tous les un à trois mois. En outre, s'il se produit une anémie sévère ou une myélosuppression pendant le traitement par Lamivudine/Zidovudine Viartis, ou chez les patients avec atteinte préexistante de la moelle osseuse, p. ex. hémoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou taux de neutrophiles < $1,0 \times 10^9/l$, un ajustement de la posologie de la zidovudine peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2). Comme un ajustement posologique de Lamivudine/Zidovudine Viartis n'est pas possible, on doit utiliser des préparations distinctes de zidovudine et de lamivudine. Les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit individuel de ces médicaments.

Pancréatite

De rares cas de pancréatite se sont produits chez des patients traités par lamivudine et par zidovudine. Toutefois, on ne sait pas avec certitude si ces cas étaient dus au traitement antirétroviral ou à la maladie à VIH sous-jacente. Le traitement par Lamivudine/Zidovudine Viartis doit être interrompu immédiatement s'il apparaît des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies biologiques suggérant une pancréatite.

Acidose lactique : une acidose lactique, habituellement associée à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) comportent des symptômes digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), un malaise non spécifique, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou des symptômes neurologiques (incluant une faiblesse motrice).

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

L'acidose lactique est généralement apparue après quelques ou plusieurs mois de traitement.

Le traitement par analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'augmentation rapide des taux d'aminotransférases.

La prudence s'impose lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à tous les patients (en particulier les femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou d'autres facteurs de risque connus d'hépatopathie et de stéatose hépatique (notamment certains médicaments et l'alcool). Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et traités par interféron alpha et ribavirine peuvent courir un risque particulier.

Les patients à risque élevé doivent être suivis de près.

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition in utero

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques peuvent altérer la fonction mitochondriale à des degrés variables, l'effet le plus marqué s'observant avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons VIH négatifs exposés *in utero* et/ou après la naissance à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, comportement anormal). On ignore actuellement si ces troubles

neurologiques sont transitoires ou permanents. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces observations ne modifient pas les recommandations nationales actuelles relatives à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes pour prévenir la transmission verticale du VIH.

Lipodystrophie

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement antirétroviral combiné (cART), une réaction inflammatoire à des pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut apparaître et entraîner des affections cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été classiquement observées au cours des quelques premières semaines ou des quelques premiers mois suivant l'instauration du cART. Des exemples pertinents sont la rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et la *pneumonie à Pneumocystis jirovecii* (souvent désignée par l'acronyme PCP). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow-Graves et l'hépatite auto-immune) ont également été signalées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai de survenue rapporté est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Maladie hépatique

Si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement d'une infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B (VHB), des informations supplémentaires concernant l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) correspondant.

La sécurité et l'efficacité de la zidovudine n'ont pas été établies chez des patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents significatifs.

Les patients atteints d'hépatite chronique B ou C recevant un traitement antirétroviral combiné

présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas de traitement antiviral concomitant pour l'hépatite B ou C, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces médicaments.

Si le traitement par Lamivudine/Zidovudine Viatris est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un monitoring périodique des tests fonctionnels hépatiques et des marqueurs de la réplication du VHB est recommandé pendant 4 mois, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation aiguë de l'hépatite.

Pendant un traitement antirétroviral combiné, les patients ayant une dysfonction hépatique préexistante, notamment une hépatite chronique active, présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance conformément à la pratique standard. S'il y a des signes d'aggravation de la maladie hépatique chez ces patients, une interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Co-infection par le virus de l'hépatite C

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

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (notamment l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie à VIH et/ou exposés de manière prolongée à un traitement antirétroviral combiné (cART). Il faut conseiller aux patients de demander un avis médical s'ils éprouvent des endolorissements et des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou une difficulté à se mouvoir.

Lamivudine/Zidovudine Viatris ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine ou des médicaments contenant de l'emtricitabine.

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

Administration chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale modérée
Les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et traités par Lamivudine/Zidovudine Viatris peuvent être soumis à une exposition à la lamivudine (AUC) 1,6 à 3,3 fois supérieure à celle des patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min. Il n'existe aucune donnée de sécurité issue d'essais contrôlés randomisés comparant Lamivudine/Zidovudine Viatris aux composants individuels chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et ayant reçu une dose ajustée de lamivudine. Dans les essais d'enregistrement d'origine étudiant la lamivudine associée à la zidovudine, des expositions plus importantes à la lamivudine étaient associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que des interruptions dues aux neutropénies et anémies soient survenues respectivement chez moins de 1 % des sujets. D'autres événements indésirables liés à la lamivudine (comme des troubles gastro-intestinaux et hépatiques) peuvent survenir.

Les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min de façon prolongée et traités par Lamivudine/Zidovudine Viatris doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'événements indésirables liés à la lamivudine, notamment de toxicités hématologiques. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, un

ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, conformément aux informations de prescription de la lamivudine. Cet ajustement ne peut être effectué avec Lamivudine/Zidovudine Viartis. Lamivudine/Zidovudine Viartis doit être interrompu et les composants individuels doivent être utilisés pour définir le protocole de traitement.

Lamivudine/Zidovudine Viartis contient du sodium

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

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

Lamivudine/Zidovudine Viartis contient de la lamivudine et de la zidovudine ; dès lors, les interactions identifiées pour chacune de ces substances prises individuellement s'appliquent à Lamivudine/Zidovudine Viartis. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives entre la lamivudine et la zidovudine.

La zidovudine est principalement métabolisée par les enzymes UGT ; l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs des enzymes UGT pourrait modifier l'exposition à la zidovudine. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion rénale active de la lamivudine dans l'urine est médiée par des transporteurs de cations organiques (OCT) ; l'administration concomitante de lamivudine et d'inhibiteurs des OCT ou de médicaments néphrotoxiques peut augmenter l'exposition à la lamivudine.

La lamivudine et la zidovudine ne sont pas significativement métabolisées par les enzymes du cytochrome P₄₅₀ (telles que les CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) et n'inhibent pas ou n'induisent pas ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interactions avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P₄₅₀ est faible.

Les études d'interactions ont été réalisées exclusivement chez l'adulte. La liste ci-dessous ne doit pas être considérée comme exhaustive, mais elle est représentative des classes étudiées.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Modification de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Médicaments antirétroviraux		
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement posologique nécessaire.
Didanosine /Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Stavudine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Combinaison non recommandée.
Stavudine/Zidovudine	Un antagonisme in vitro de l'activité anti-VIH entre la stavudine et la zidovudine pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des deux médicaments.	
Médicaments anti-infectieux		
Atovaquone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique est inconnue.
Atovaquone/Zidovudine (750 mg deux fois par jour avec des aliments/200 mg trois fois par jour)	AUC de la zidovudine ↑ 33 % AUC de l'atovaquone ↔	
Clarithromycine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Administration de lamivudine/zidovudine et de clarithromycine séparée d'au moins 2 heures
Clarithromycine/Zidovudine (500 mg deux fois par jour/100 mg toutes les 4 heures)	AUC de la zidovudine ↓ 12 %	
Triméthoprim/sulfaméthoxazo le (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/300 mg en dose unique)	Lamivudine : AUC ↑ 40 % Triméthoprim : AUC ↔ Sulfaméthoxazole : AUC ↔ (inhibition des transporteurs de cations organiques)	Aucun ajustement posologique de lamivudine/zidovudine n'est nécessaire, à moins que le patient n'ait une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Lorsque l'administration concomitante avec du cotrimoxazole se justifie, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprim/ sulfaméthoxazole pour le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.
Triméthoprim/sulfaméthoxazo le (Cotrimoxazole)/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Antifongiques		

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Modification de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Fluconazole/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique est inconnue. Surveiller les signes de toxicité de la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Fluconazole/Zidovudine (400 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	AUC de la zidovudine ↑ 74 % (inhibition des UGT)	
Antimycobactériens		
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Données insuffisantes pour recommander un ajustement posologique.
Rifampicine/Zidovudine (600 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	AUC de la zidovudine ↓ 48 % (induction des UGT)	
Anticonvulsivants		
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Données insuffisantes pour recommander un ajustement posologique.
Phénobarbital/Zidovudine	Interaction non étudiée. Possibilité d'une diminution légère des concentrations plasmatiques de zidovudine par induction des UGT.	
Phénytoïne/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Surveiller les concentrations de phénytoïne.
Phénytoïne/Zidovudine	AUC de la phénytoïne ↑↓	
Acide valproïque/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique est inconnue. Surveiller les signes de toxicité de la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Acide valproïque/Zidovudine (250 mg ou 500 mg trois fois par jour/100 mg trois fois par jour)	AUC de la zidovudine ↑ 80 % (inhibition des UGT)	
Antihistaminiques (antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine)		
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	Aucun ajustement posologique nécessaire.
Ranitidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Modification de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	Aucun ajustement posologique nécessaire.
Cimétidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, ce qui induit un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association dans le contexte clinique. Certains résultats cliniques étaient également une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Opiïdes		
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les signes de toxicité de la zidovudine (voir rubrique 4.8). Ajustement de la posologie de la méthadone peu probable chez la majorité des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Méthadone/Zidovudine (30 à 90 mg une fois par jour/200 mg toutes les 4 heures)	AUC de la zidovudine ↑ 43 % AUC de la méthadone ↔	
Uricosurique		
Probenécide/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique est inconnue. Surveiller les signes de toxicité de la zidovudine (voir

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction Modification de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Probénécide/Zidovudine (500 mg quatre fois par jour/2 mg/kg trois fois par jour)	AUC de la zidovudine ↑ 106 % (inhibition des UGT)	rubrique 4.8).
DIVERS		
Solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine Lamivudine : AUC ↓ 14 % ; 32 % ; 36 % Cmax ↓ 28 % ; 52 % ; 55 %	La co-administration chronique de lamivudine/zidovudine avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (p. ex. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit être évitée, dans la mesure du possible. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = pas de modification significative ; AUC = surface sous la courbe de concentration en fonction du temps ; C_{max} = concentration maximale observée ; CL/F = clairance orale apparente

Une exacerbation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du schéma utilisé pour traiter le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.4).

Il faut envisager de remplacer la zidovudine dans un schéma combiné d'ART si cela est déjà établi. Ceci serait particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.

Un traitement concomitant, en particulier un traitement aigu, par des médicaments potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (p. ex. la pentamidine systémique, la dapsons, la pyriméthamine, le cotrimoxazole, l'amphotéricine, la flucytosine, le ganciclovir, l'interféron, la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine) peut également augmenter le risque de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine. Si un traitement concomitant par Lamivudine/Zidovudine Viartis et l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, un soin particulier devra être apporté à la surveillance de la fonction rénale et des paramètres hématologiques et, si besoin est, la posologie de l'un ou de plusieurs de ces médicaments devra être réduite.

Les données limitées issues des études cliniques n'indiquent pas d'augmentation significative du risque d'effets indésirables à la zidovudine coadministrée avec le cotrimoxazole (voir ci-

dessus les informations relatives à la lamivudine et au cotrimoxazole), la pentamidine en aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir aux doses utilisées en prophylaxie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En général, lorsque l'on décide d'utiliser des antirétroviraux pour traiter l'infection à VIH chez des femmes enceintes et, par conséquent, pour réduire le risque de transmission verticale du VIH au nourrisson, les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise chez des femmes enceintes doivent être prises en compte. Dans le cas présent, on a montré que l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit le taux de transmission materno-fœtale du VIH. Une grande quantité de données relatives à des femmes enceintes prenant de la lamivudine ou de la zidovudine n'a pas mis en évidence de toxicité malformative (données issues de plus de 3000 résultats découlant d'exposition à chacune de ces substances au cours du premier trimestre, parmi lesquels plus de 2000 résultats impliquaient une exposition à la fois à la lamivudine et à la zidovudine). Sur la base du nombre important de données, le risque de malformation est peu probable chez l'être humain.

Les substances actives de Lamivudine/Zidovudine Viartis peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et une étude chez l'animal a permis de montrer que la zidovudine a un effet carcinogène transplacentaire (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Pour les patientes co-infectées par le virus de l'hépatite qui sont traitées par des médicaments contenant de la lamivudine tels que lamivudine/zidovudine et qui deviennent ultérieurement enceintes, il faut envisager la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine.

Dysfonctionnement mitochondrial : on a démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent *in vitro* et *in vivo* une atteinte mitochondriale à des degrés variables. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons VIH négatifs exposés *in utero* et/ou après la naissance à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Allaitement

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

Sur la base de plus de 200 paires mère/enfant traitées pour le VIH, les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par des mères traitées pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques maternelles) et baissent progressivement jusqu'à atteindre des niveaux indétectables lorsque les enfants nourris au sein atteignent l'âge de 24 semaines. Il n'y a pas de données disponibles concernant la sécurité de la lamivudine lorsqu'elle est administrée à des bébés âgés de moins de trois mois.

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

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

Fertilité

Aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence avec la zidovudine ou la lamivudine dans les études réalisées chez le rat mâle et femelle. Il n'existe pas de données concernant leur influence sur la fécondité de la femme.

Chez l'homme, la zidovudine s'est révélée sans effet sur le nombre, la morphologie ou la mobilité des spermatozoïdes.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables ont été rapportés pendant le traitement de la maladie à VIH par la lamivudine et la zidovudine, administrées séparément ou en combinaison. Pour nombre de ces effets, on ne sait pas très bien s'ils sont liés à la lamivudine, à la zidovudine, au large éventail de médicaments utilisés dans le traitement de la maladie à VIH, ou s'ils découlent du processus morbide sous-jacent.

Comme Lamivudine/Zidovudine Viartis contient de la lamivudine et de la zidovudine, le type et la sévérité des effets indésirables associés à chacune des substances peuvent être attendus. Il n'y a pas d'indice de toxicité additionnelle après administration concomitante des deux produits.

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, habituellement associée à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients sous Lamivudine/Zidovudine Viartis doivent faire l'objet d'examens et d'interrogations fréquents afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. Le traitement par lamivudine/zidovudine doit être interrompu en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie (voir rubrique 4.4).

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

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement antirétroviral combiné (cART), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow-Graves et l'hépatite auto-immune) ont également été signalées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai de survenue rapporté est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque reconnus d'une manière générale, un stade avancé de la maladie à VIH ou une exposition prolongée au traitement antirétroviral combiné (cART). On ne connaît pas la fréquence de ce phénomène (voir rubrique 4.4).

Lamivudine :

Les effets indésirables considérés comme présentant au moins une relation possible avec le traitement sont repris ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : neutropénie et anémie (toutes deux occasionnellement sévères), thrombocytopénie

Très rare : érythroblastopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : acidose lactique

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, insomnie

Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésies)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux, symptômes nasaux

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée

Rare : pancréatite, augmentations de l'amylase sérique

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentations transitoires des enzymes hépatiques (AST, ALT)

Rare : hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée, alopécie

Rare : angio-œdème

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgies, troubles musculaires

Rare : rhabdomyolyse

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue, malaise, fièvre

Zidovudine :

Le profil des effets indésirables semble similaire chez l'adulte et chez l'adolescent. Les effets indésirables les plus graves sont notamment une anémie (pouvant nécessiter des transfusions), une neutropénie et une leucopénie. Ces effets se sont produits plus souvent avec les posologies plus élevées de zidovudine (1200 à 1500 mg/jour) et chez les patients présentant une maladie à VIH à un stade avancé (en particulier lorsqu'il y a une mauvaise réserve médullaire avant le

traitement), et plus particulièrement chez les patients présentant des nombres de cellules CD4 inférieurs à 100/mm³ (voir rubrique 4.4).

L'incidence de la neutropénie a également été augmentée chez les patients dont les taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B₁₂ sérique étaient faibles au début du traitement par zidovudine.

Les effets indésirables considérés comme présentant au moins une relation possible avec le traitement sont repris ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : anémie, neutropénie et leucopénie

Peu fréquent : thrombocytopénie et pancytopénie (avec hypoplasie médullaire)

Rare : érythroblastopénie

Très rare : anémie aplasique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : acidose lactique en l'absence d'hypoxémie, anorexie

Affections psychiatriques

Rare : anxiété et dépression

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Fréquent : étourdissements

Rare : insomnie, paresthésies, somnolence, baisse de l'acuité mentale, convulsions

Affections cardiaques

Rare : cardiomyopathie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée

Rare : toux

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées

Fréquent : vomissements, douleur abdominale et diarrhée

Peu fréquent : flatulence

Rare : pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût et dyspepsie. Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Fréquent : augmentation des taux sanguins des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Rare : troubles hépatiques tels qu'hépatomégalie sévère avec stéatose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée et prurit

Rare : pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sudation

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgies

Peu fréquent : myopathies

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : mictions fréquentes

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : malaise

Peu fréquent : fièvre, douleur généralisée et asthénie

Rare : frissons, douleur thoracique et syndrome pseudo-grippal

Les données disponibles émanant d'études contre placebo et d'études ouvertes montrent que l'incidence des nausées et des autres effets indésirables fréquemment rapportés décroît de manière régulière avec le temps pendant les quelques premières semaines de traitement par zidovudine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On n'a qu'une expérience limitée d'un surdosage en lamivudine/zidovudine.

Symptômes

Aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié après un surdosage aigu à la zidovudine ou à la lamivudine, en dehors de ceux mentionnés comme effets indésirables. Aucun décès n'est survenu, et tous les patients se sont rétablis.

Traitement

S'il se produit un surdosage, le patient doit être surveillé pour détecter des signes de toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement de soutien standard doit être administré si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue pourrait être utilisée pour traiter le

surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais elles augmentent l'élimination du métabolite glucuronidé. Pour plus de détails, les médecins doivent se référer au résumé des caractéristiques du produit individuel de la lamivudine et de la zidovudine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour le traitement des infections à VIH, associations, code ATC : J05AR01

La lamivudine et la zidovudine sont des analogues nucléosidiques actifs sur le VIH. En outre, la lamivudine est également active sur le virus de l'hépatite B (VHB). Les deux médicaments sont métabolisés à l'intérieur de la cellule en leurs fractions actives, respectivement la lamivudine 5'-triphosphate (TP) et la zidovudine 5'-TP. Leurs modes d'action principaux sont d'être des terminateurs de chaîne dans la transcription inverse du VIH. *In vitro*, la lamivudine-TP et la zidovudine-TP présentent une activité inhibitrice sélective sur la réplication des virus VIH-1 et VIH-2 ; la lamivudine est également active sur les isolats cliniques de VIH résistants à la zidovudine. Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents testés : abacavir, didanosine et névirapine). Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et d'autres antirétroviraux (agents testés : abacavir, didanosine et interféron alpha).

La résistance du VIH-1 à la lamivudine implique le développement d'une modification de l'acide aminé M184V proche du site actif de la transcriptase inverse (RT) virale. Ce variant apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Les mutants M184V présentent une nette réduction de la sensibilité à la lamivudine et une diminution de leur capacité de réplication virale *in vitro*. Des études *in vitro* montrent que des isolats de virus résistants à la zidovudine peuvent devenir sensibles à celle-ci lorsqu'ils acquièrent simultanément une résistance à la lamivudine. La pertinence clinique de ces observations n'a cependant pas encore été bien définie.

Des données *in vitro* tendent à suggérer que le maintien de la lamivudine dans un schéma antirétroviral, malgré le développement de M184V, pourrait procurer une activité antirétrovirale résiduelle (probablement par le biais d'une altération de la capacité de réplication du virus). La pertinence clinique de ces observations n'est pas établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable dans ce domaine. En tout cas, l'initiation d'INTI sensibles doit toujours être préférée au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne doit être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

La résistance croisée conférée par la RT portant la mutation M184V est limitée à la classe des inhibiteurs nucléosidiques des antirétroviraux. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur le VIH-1 résistant à la lamivudine, porteur uniquement de la mutation M184V. Le mutant dont la RT porte la mutation M184V présente une réduction d'un facteur inférieur à 4 de la sensibilité à la didanosine ; on ne connaît pas la signification clinique de ces observations. Les tests de sensibilité *in vitro* n'ont pas été standardisés et les résultats peuvent varier en

fonction de facteurs méthodologiques.

La lamivudine présente une faible cytotoxicité sur les lymphocytes du sang périphérique, sur les lignées cellulaires établies de lymphocytes et de monocytes-macrophages et sur diverses cellules progénitrices médullaires *in vitro*. La résistance aux analogues de la thymidine (dont fait partie la zidovudine) est bien caractérisée et résulte de l'accumulation progressive de jusqu'à six mutations spécifiques au niveau des codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 de la transcriptase inverse du VIH. Les virus acquièrent une résistance phénotypique aux analogues de la thymidine par la combinaison de mutations au niveau des codons 41 et 215 ou par l'accumulation d'au moins quatre des six mutations. Ces mutations aux analogues de la thymidine n'entraînent pas, à elles seules, un haut degré de résistance croisée à aucun des autres nucléosides, ce qui permet l'utilisation ultérieure de n'importe quel autre inhibiteur approuvé de la transcriptase inverse.

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

Expérience clinique

Dans les études cliniques, on a démontré que la lamivudine associée à la zidovudine diminue la charge virale VIH-1 et augmente le taux de lymphocytes CD4. Les données relatives à des critères d'évaluation cliniques montrent que la lamivudine associée à la zidovudine induit une réduction significative du risque de progression de la maladie et de la mortalité.

La lamivudine et la zidovudine ont été largement utilisées comme composants du traitement antirétroviral combiné avec d'autres agents antirétroviraux de la même classe (INTI) ou de classes différentes (IP, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

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

Des données émanant d'études cliniques montrent que la lamivudine associée à la zidovudine retarde l'émergence d'isolats résistants à la zidovudine chez les personnes sans traitement antirétroviral préalable. Les sujets traités par lamivudine et zidovudine, avec ou sans traitements antirétroviraux concomitants additionnels et déjà porteurs du virus avec mutation M184V, présentent également un retard dans l'apparition des mutations qui confèrent une résistance à la zidovudine et à la stavudine (TAM : Thymidine Analogue Mutations).

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

La lamivudine administrée à la dose de 100 mg une fois par jour s'est également révélée efficace pour traiter des patients adultes présentant une infection chronique à VHB (pour plus de détails concernant les études cliniques, se reporter au résumé des caractéristiques du produit correspondant). Cependant, pour le traitement de l'infection à VIH, seule une dose journalière de 300 mg de lamivudine (associée à d'autres médicaments antirétroviraux) s'est montrée efficace.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamivudine et la zidovudine sont bien absorbées à partir du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité de la lamivudine orale est normalement comprise entre 80 et 85 % et celle de la zidovudine, entre 60 et 70 %.

Une étude de bioéquivalence a comparé une association lamivudine/zidovudine à des comprimés contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine pris simultanément. L'effet de la prise de nourriture sur la vitesse et l'importance de l'absorption a aussi été étudié. L'association lamivudine/zidovudine s'est avérée bioéquivalente à 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine administrées sous forme de comprimés distincts à des sujets à jeun.

Après administration d'une dose unique de l'association lamivudine/zidovudine à des volontaires sains, les valeurs moyennes (coefficient de variation CV) de la C_{max} de la lamivudine et de la zidovudine ont été respectivement de 1,6 µg/ml (32 %) et 2,0 µg/ml (40 %), et les valeurs correspondantes pour l'AUC ont été de 6,1 µg.h/ml (20 %) et 2,4 µg.h/ml (29 %). Les valeurs médianes (extrêmes) de la t_{max} de la lamivudine et de la zidovudine ont été respectivement de 0,75 h (0,50-2,00) et de 0,50 h (0,25-2,00). L'importance de l'absorption de la lamivudine et de la zidovudine (AUC_{∞}) et les estimations de leur demi-vie après administration de l'association lamivudine/zidovudine avec des aliments ont été similaires aux données mesurées chez le sujet à jeun, bien que les vitesses d'absorption (C_{max} , T_{max}) aient été ralenties. Sur la base de ces données, Lamivudine/Zidovudine Viartis peut être administré avec ou sans aliments.

On ne s'attend pas à ce que l'administration de comprimés écrasés avec une petite quantité d'aliments semi-solides ou de liquide ait un impact sur la qualité pharmaceutique, ni qu'elle modifie l'effet clinique. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient écrase et transfère 100 % du comprimé et les ingère immédiatement.

Distribution

Des études comportant une injection intraveineuse de lamivudine et de zidovudine ont montré que les volumes apparents de distribution moyens sont respectivement de 1,3 et 1,6 l/kg. Sur la plage des doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et une liaison limitée à l'albumine, principale protéine plasmatique (< 36 % de liaison à l'albumine sérique *in vitro*). La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %. Des interactions impliquant un déplacement des sites de liaison ne sont pas prévues avec Lamivudine/Zidovudine Viartis.

Des données montrent que la lamivudine et la zidovudine pénètrent dans le système nerveux central (SNC) et passent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Deux à quatre heures après l'administration orale, les rapports moyens des concentrations de la lamivudine et de la zidovudine dans le LCR et le sérum étaient respectivement d'environ 0,12 et 0,5. L'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le SNC et sa relation avec une quelconque efficacité clinique n'est pas connue.

Biotransformation

Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. La lamivudine est principalement éliminée sous forme inchangée par excrétion rénale. La probabilité d'interactions médicamenteuses métaboliques avec la lamivudine est faible en raison de la faible importance du métabolisme hépatique (5 à 10 %) et d'une faible liaison plasmatique.

Le 5'-glucuronide de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé dans le plasma et l'urine, représentant environ 50 à 80 % de la dose administrée éliminée par excrétion rénale. La 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT) a été identifiée comme étant un métabolite de la zidovudine après administration par voie intraveineuse.

Elimination

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est de 18 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination à prédominance rénale (> 70 %) par le système de transport cationique organique. Des études réalisées chez des patients insuffisants rénaux montrent que l'élimination de la lamivudine est modifiée par une dysfonction rénale. Une réduction de la dose est nécessaire pour les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml/min (voir rubrique 4.2).

D'études menées avec la zidovudine intraveineuse, il ressort que la demi-vie plasmatique terminale moyenne est de 1,1 heure et la clairance systémique moyenne, de 1,6 l/h/kg. On estime que la clairance rénale de la zidovudine est de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active par les reins. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade avancé.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Chez les enfants âgés de plus de 5 à 6 mois, le profil pharmacocinétique de la zidovudine est similaire à celui observé chez les adultes. La zidovudine est bien absorbée au niveau intestinal et, à tous les niveaux de dose étudiés chez l'adulte et l'enfant, la biodisponibilité était comprise entre 60 et 74 %, avec une moyenne de 65 %. Les valeurs de $C_{ss_{max}}$ étaient de 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) après administration d'une dose de 120 mg de zidovudine (en solution)/m² de surface corporelle, et de 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) à la posologie de 180 mg/m² de surface corporelle. Des posologies de 180 mg/m² administrées quatre fois par jour chez l'enfant ont produit une exposition systémique similaire (AUC_{24h} : 40,0 μ M.h ou 10,7 μ g.h/ml) à celle obtenue avec des doses de 200 mg administrées six fois par jour chez l'adulte (40,7 μ M.h ou 10,9 μ g.h/ml).

Chez six enfants infectés par le VIH, âgés de 2 à 13 ans, la pharmacocinétique plasmatique de la zidovudine a été évaluée alors que les sujets recevaient 120 mg/m² de zidovudine trois fois par jour, puis de nouveau après passage à une posologie de 180 mg/m² deux fois par jour. Les expositions systémiques (AUC journalière et C_{max}) plasmatiques avec le schéma comportant deux administrations par jour ont semblé équivalentes à celles obtenues avec la même dose journalière totale administrée en trois prises séparées [Bergshoeff, 2004].

En général, la pharmacocinétique de la lamivudine chez les patients pédiatriques est similaire à celle observée chez les adultes. Toutefois, la biodisponibilité absolue (environ 55 à 65 %) était réduite chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans. En outre, les valeurs de clairance systémique étaient supérieures chez les patients pédiatriques plus jeunes et diminuaient avec l'âge, se rapprochant vers l'âge de 12 ans des valeurs adultes. En raison de ces différences, la dose de lamivudine recommandée chez les enfants (âgés de plus de trois mois et pesant moins de 30 kg) est de 4 mg/kg deux fois par jour. Cette posologie permettra d'obtenir une valeur moyenne d' AUC_{0-12} allant d'approximativement 3 800 à 5 300 ng.h/ml. Des résultats récents montrent que, chez les enfants de moins de 6 ans, l'exposition peut être réduite

d'environ 30 % par rapport aux autres groupes d'âge. Des données complémentaires concernant cette question sont actuellement attendues. Pour le moment, les données disponibles ne suggèrent pas que la lamivudine soit moins efficace dans ce groupe d'âge.

Pharmacocinétique pendant la grossesse

Les pharmacocinétiques de la lamivudine et de la zidovudine ont été similaires à celles des femmes non enceintes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets cliniquement pertinents de la lamivudine et de la zidovudine administrées en combinaison sont de l'anémie, de la neutropénie et de la leucopénie.

Mutagenicité et carcinogénicité

Ni la lamivudine ni la zidovudine ne se sont avérées mutagènes dans les tests bactériens mais, comme d'autres analogues nucléosidiques, elles inhibent la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests *in vitro* sur des cellules de mammifères tels que le test du lymphome de souris.

La lamivudine n'a présenté aucune activité génotoxique dans les études *in vivo* à des doses permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques jusqu'à 40 à 50 fois supérieures aux taux plasmatiques cliniques. La zidovudine a présenté des effets clastogènes dans un test du micronucleus chez la souris, après administration orale de doses répétées. On a aussi observé des nombres importants de cassures chromosomiques au niveau des lymphocytes du sang périphérique de patients atteints de SIDA traités par zidovudine.

Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée dans l'ADN nucléaire des leucocytes chez les adultes, y compris les femmes enceintes, prenant de la zidovudine comme traitement de l'infection à VIH-1 ou pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant. La zidovudine a également été incorporée dans l'ADN des leucocytes du sang de cordon des nouveau-nés de mères traitées par zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule à la combinaison zidovudine-lamivudine, avec des expositions équivalentes à l'homme. Cette étude a démontré que les fœtus exposés *in utero* à la combinaison conservaient un degré plus élevé d'incorporation des analogues nucléosidiques dans l'ADN dans divers organes du fœtus, et a montré des signes de raccourcissement plus important des télomères que chez les fœtus exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Le potentiel carcinogène d'une combinaison de lamivudine et de zidovudine n'a pas été étudié.

Dans les études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale, la lamivudine n'a présenté aucun potentiel carcinogène.

Dans les études de carcinogénicité orale réalisées avec la zidovudine chez la souris et le rat, on a observé des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive. Une étude de carcinogénicité intravaginale ultérieure a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale prolongée de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée à la zidovudine n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

En outre, deux études de carcinogénicité transplacentaire ont été menées chez des souris.

Dans l'une de ces études, réalisée par le National Cancer Institute des Etats-Unis, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12ème au 18ème jour de la gestation. Un an après la naissance, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés au niveau de dose le plus élevé (420 mg/kg de poids corporel à terme).

Dans la seconde étude, la zidovudine a été administrée à des souris à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10ème jour de gestation. Les observations liées au traitement se sont limitées à des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive, observées avec une incidence et un délai d'apparition similaires à ceux enregistrés dans l'étude de carcinogénicité orale standard. La seconde étude n'a donc pas fourni de preuve d'une activité cancérogène transplacentaire de la zidovudine.

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

Dans les études de la toxicité sur la reproduction, on a démontré que la lamivudine pouvait induire une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez le lapin suite à une exposition systémique relativement faible, comparable à celle obtenue chez l'homme, mais pas chez le rat pour une exposition systémique très élevée. La zidovudine a eu un effet similaire dans ces deux espèces, mais uniquement après des expositions systémiques très élevées. La lamivudine ne s'est pas avérée tératogène dans les études animales. A des doses toxiques pour la mère, la zidovudine administrée à des rats pendant la période d'organogenèse s'est traduite par une augmentation de l'incidence des malformations, mais on n'a pas observé de signes d'anomalies fœtales avec des doses plus faibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Propylèneglycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après la première ouverture : 60 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVdC-PVC / feuille d'aluminium

Flacon en HDPE et capuchon à visser en PP.

Lamivudine/Zidovudine Viatris est disponible en :

Présentations (plaquette) : 30, 60, 60 x 1 (dose sous plaquette prédécoupée), 100, 180 (3 boîtes x 60) et 200 comprimés

Présentations (flacon) : 60 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

Viatris GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE :

Lamivudine/Zidovudine Viatris 150 mg/300 mg comprimés pelliculés : BE403417 (plaquette)

Lamivudine/Zidovudine Viatris 150 mg/300 mg comprimés pelliculés : BE403426 (flacon)

LU :

Lamivudine/Zidovudine Viatris 150 mg/300 mg comprimés pelliculés : 2012030043

- 0647996 : 1*30 cpr.ss blist.
- 0648007 : 1*60 cpr.ss blist.
- xxxxxxx : 60*1 cpr.ss blist.
- 0648024 : 1*100 cpr.ss blist.
- xxxxxxx : 3*60 cpr.ss blist.
- 0648038 : 1*200 cpr.ss blist.
- 0648011 : 1*60 cpr. (fl.)

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

Résumé des caractéristiques du produit

Date de première autorisation : 26 octobre 2011
Date de dernier renouvellement : 05 octobre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 04/2024

Date d'approbation du texte : 07/2023