

# TITLE - LAMIVUDINE + STAVUDINE + NEVIRAPINE / TRIOMUNE MEDICATION PATIENT INFORMATION IN FRENCH

Disclaimer : Document presented by [www.911GlobalMeds.com](http://www.911GlobalMeds.com)



Source : USFDA

Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

## **RENSEIGNEMENTS PRESCRITS Comprimés**

### **de lamivudine, stavudine et névirapine**

(Lamivudine 150 mg, Stavudine 30 mg et Névirapine 200 mg)

(Lamivudine 150 mg, Stavudine 40 mg et Névirapine 200 mg)

Rx seulement

### **MISES EN GARDE**

**UNE HÉPATOTOXICITÉ SÉVÈRE, MORTELLE ET DANS CERTAINS CAS MORTEL, EN PARTICULIER AU COURS DES 18 PREMIÈRES SEMAINES, A ÉTÉ SIGNALÉE CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR LA NÉVIRAPINE. DANS CERTAINS CAS, LES PATIENTS PRÉSENTENT DES SIGNES PRODROMIQUES NON SPÉCIFIQUES OU DES SYMPTÔMES D'HÉPATITE ET ÉVOLUENT VERS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE. CES ÉVÉNEMENTS SONT SOUVENT ASSOCIÉS À DES RASH. LE SEXE FÉMININ ET UN NOMBRE DE CELLULES CD4+ PLUS ÉLEVÉ AU DÉBUT DU TRAITEMENT EXPOSENT LES PATIENTS À UN RISQUE ACCRU ; FEMMES AVEC UN COMPTE DE CELLULES CD4+ > 250 CELLULES/MM<sup>3</sup>, Y COMPRIS LES FEMMES ENCEINTES RECEVANT DE LA NÉVIRAPINE EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES ANTIRÉTROVIRAUX POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À VIH-1, SONT LES PLUS À RISQUE. TOUTEFOIS, L'HÉPATOTOXICITÉ ASSOCIÉE À L'UTILISATION DE LA NÉVIRAPINE PEUT SE PRODUIRE DANS LES DEUX SEXES, POUR TOUS LES COMPTES DE CELLULES CD4+ ET À TOUT MOMENT PENDANT LE TRAITEMENT. LES PATIENTS PRÉSENTANT DES SIGNES OU DES SYMPTÔMES D'HÉPATITE, OU PRÉSENTANT UNE AUGMENTATION DES TRANSAMINASES COMBINÉE À UNE ÉRUPTION OU D'AUTRES SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES, DOIVENT ARRÊTER LA NÉVIRAPINE ET CONSULTER IMMÉDIATEMENT UNE ÉVALUATION MÉDICALE (VOIR MISES EN GARDE).**

**DES RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES ET MORTELLES, Y COMPRIS DES CAS MORTELS, SE SONT PRODUITES CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR LA NÉVIRAPINE. CELLES-CI COMPRENNENT DES CAS DE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON, DE NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE ET DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ CARACTÉRISÉES PAR DES RASH, DES RÉSULTATS CONSTITUTIONNELS ET UN DYSFONCTIONNEMENT DES ORGANES. LES PATIENTS DÉVELOPPANT DES SIGNES OU DES SYMPTÔMES DE RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES OU DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ DOIVENT ARRÊTER LA NÉVIRAPINE DÈS QUE POSSIBLE ET CONSULTER UN MÉDECIN (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

**IL EST ESSENTIEL QUE LES PATIENTS SOIENT SURVEILLÉS INTENSIVEMENT PENDANT LES 18 PREMIÈRES SEMAINES DE TRAITEMENT PAR LA NÉVIRAPINE AFIN DE DÉTECTER L'HÉPATOTOXICITÉ OU LES RÉACTIONS CUTANÉES POTENTIELLEMENT MORTELLES. UNE VIGILANCE SUPPLÉMENTAIRE EST JUSTIFIÉE PENDANT LES 6 PREMIÈRES SEMAINES DE THÉRAPIE, QUI EST LA PÉRIODE DE PLUS GRAND RISQUE DE CES ÉVÉNEMENTS. NE PAS REDÉMARRER LA NÉVIRAPINE SUITE À DES RÉACTIONS HÉPATIQUES, CUTANÉES OU D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVES. DANS CERTAINS CAS, LA LÉSION HÉPATIQUE A PROGRESSÉ MALGRÉ L'ARRÊT DU TRAITEMENT. DE PLUS, LA PÉRIODE D'INTRODUCTION DE 14 JOURS AVEC LA POSOLOGIE QUOTIDIENNE DE NÉVIRAPINE 200 MG DOIT ÊTRE STRICTEMENT RESPECTÉE (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

**ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE SÉVÈRE AVEC STÉATOSE, Y COMPRIS DES CAS MORTELS, ONT ÉTÉ ANNONCÉS AVEC L'UTILISATION D'ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES SEULS OU EN COMBINAISON, Y COMPRIS LA LAMIVUDINE, LA STAVUDINE ET D'AUTRES ANTIRÉTROVIRAUX (VOIR MISES EN GARDE)**

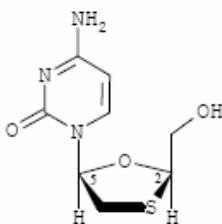
**DES EXACERBATIONS AIGÜES SÉVÈRES DE L'HÉPATITE B ONT ÉTÉ ANNONCÉES CHEZ DES PATIENTS QUI SONT CO-INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) ET LE VIH-1 ET ONT ARRÊTÉ LA LAMIVUDINE. LA FONCTION HÉPATIQUE DOIT ÊTRE SURVEILLÉE ÉTROITEMENT AU MOYEN D'UN SUIVI CLINIQUE ET DE LABORATOIRE PENDANT AU MOINS PLUSIEURS MOIS CHEZ LES PATIENTS QUI ARRÊTENT LA LAMIVUDINE ET SONT CO-INFECTÉS PAR LE VIH-1 ET LE VHB. SI APPROPRIÉ, L'INITIATION D'UNE THÉRAPIE ANTI-HÉPATITE B PEUT ÊTRE JUSTIFIÉE (VOIR MISES EN GARDE).**

## LA DESCRIPTION

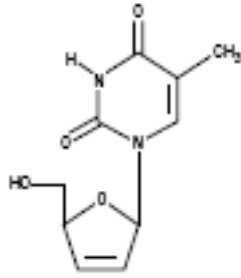
Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine contiennent une association à dose fixe de lamivudine, de stavudine et de névirapine. La stavudine et la lamivudine appartiennent à la classe des analogues nucléosidiques synthétiques des médicaments antirétroviraux. Les deux médicaments agissent en mettant fin à la croissance de la chaîne d'ADN et en inhibant la transcriptase inverse du VIH. La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse spécifique de la transcriptase inverse du VIH-1.

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine doivent être administrés par voie orale. Les comprimés à dose fixe contiennent les principes actifs lamivudine 150 mg, stavudine 30 mg/40 mg et névirapine 200 mg. Les ingrédients inactifs sont la cellulose microcristalline, la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose sodique, le colorant jaune oxyde de fer, la povidone, la silice colloïdale anhydre, le lactose, le talc et le stéarate de magnésium.

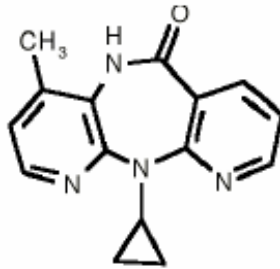
**Lamivudine**-Le nom chimique de la lamivudine est (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxanthiolan-5-yl]-,pyrimidinone. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didésoxy de la cytidine. La lamivudine a également été appelée (-)2',3'didésoxy, 3'-thiacytidine. Il a une formule moléculaire de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  et un poids moléculaire de 229,3. La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé avec une solubilité d'environ 70 mg/mL dans l'eau à 20 °C. Il a la formule structurale suivante :



**Stavudine**-Le nom chimique de la stavudine est 2', 3'-didéshydro-3'-désoxythymidine. La formule moléculaire de la stavudine est  $C_{10}H_{12}N_2O_4$  et son poids moléculaire est de 224,2. La stavudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé et sa solubilité à 23 °C est d'environ 83 mg/mL dans l'eau et 30 mg/mL dans le propylène glycol. Le coefficient de partage noctanol/eau de la stavudine à 23°C est de 0,144. Il a la formule structurale suivante :



**Névirapine**-Le nom chimique de la névirapine est 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-méthyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3-e][1,4]diazépin-6-one. la formule est  $C_{15}H_{14}N_4O$  et le poids moléculaire est de 266,30. La névirapine est un solide cristallin blanc à blanc cassé avec une solubilité d'environ 0,05 mg/mL dans l'eau à 25°C. La névirapine a la formule développée suivante :



## MICROBIOLOGIE

### *Mécanisme d'action:*

**Lamivudine**-La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée en son métabolite actif 5'-triphosphate, la lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le principal mode d'action du 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse (RT) du VIH-1 via la terminaison de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléosidique dans l'ADN viral. Le 3TC-TP est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

**Stavudine**-La stavudine, un analogue nucléosidique de la thymidine, est phosphorylée par les kinases cellulaires en le métabolite actif stavudine triphosphate. Le triphosphate de stavudine inhibe l'activité de la transcriptase inverse (RT) du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel thymidine triphosphate ( $K_{ie}=0,0083$  à  $0,032\mu M$ ) et en provoquant la terminaison de la chaîne d'ADN suite à son incorporation dans l'ADN viral. Le triphosphate de stavudine inhibe les ADN polymérases cellulaires  $\beta$  et  $\gamma$  et réduit considérablement la synthèse d'ADN mitochondrial.

**Névirapine**-La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. La névirapine se lie directement à la transcriptase inverse (RT) et bloque les activités de l'ADN polymérase dépendante de l'ARN et de l'ADN en provoquant une perturbation de la

site catalytique de l'enzyme. L'activité de la névirapine n'entre pas en compétition avec la matrice ou les nucléosides triphosphates. La RT du VIH-2 et les ADN polymérases eucaryotes (telles que les ADN polymérases humaines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$ ) ne sont pas inhibées par la névirapine.

#### ***Activité antivirale:***

**Lamivudine**-L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires (y compris les monocytes et les lymphocytes frais du sang périphérique humain) à l'aide de tests de sensibilité standard. CE<sub>50</sub>les valeurs (concentrations efficaces à 50 %) étaient comprises entre 0,003 et 15  $\mu\text{M}$  (1  $\mu\text{M}$  = 0,23 mcg/mL). La CE<sub>50</sub> les valeurs de lamivudine contre différents clades du VIH-1 (AG) variaient de 0,001 à 0,120  $\mu\text{M}$ , et contre les isolats du VIH-2 de 0,003 à 0,120  $\mu\text{M}$ . La ribavirine (50  $\mu\text{M}$ ) a diminué de 3,5 fois l'activité anti-VIH-1 de la lamivudine. Dans les cellules MT-4 infectées par le VIH-1, la lamivudine en association avec la zidovudine à divers ratios a présenté une activité antirétrovirale synergique. Veuillez consulter la notice d'emballage d'EPIVIR-HBV pour plus d'informations sur l'activité inhibitrice de la lamivudine contre le VHB.

**Stavudine**-L'activité antivirale de la stavudine a été mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique, les cellules monocytaires et les lignées cellulaires lymphoblastoïdes. La concentration de médicament nécessaire pour inhiber la réplication du VIH-1 de 50 % (EC<sub>50</sub>) variait de 0,009 à 4  $\mu\text{M}$  contre des isolats de laboratoire et cliniques de VIH-1. En culture cellulaire, la stavudine a présenté une activité anti-VIH-1 additive à antagoniste en association avec la zidovudine. La stavudine en association avec l'abacavir, la didanosine, le ténofovir ou la zalcitabine a présenté une activité additive à synergique. La ribavirine, aux concentrations de 9 à 45  $\mu\text{M}$  testées, a réduit l'activité anti-VIH-1 de la stavudine de 2,5 à 5 fois.

**Névirapine**-L'activité antivirale de la névirapine a été mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique, les macrophages dérivés des monocytes et les lignées cellulaires lymphoblastoïdes. CE<sub>50</sub> les valeurs (concentration efficace à 50 %) variaient de 10 à 100 nM contre des isolats de laboratoire et cliniques de VIH-1. En culture cellulaire, la névirapine a démontré une activité additive à synergique contre le VIH-1 dans des schémas thérapeutiques combinés avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) didanosine (ddI), lamivudine (3TC), stavudine (d4T) et zidovudine (ZDV), et la protéase inhibiteurs indinavir et saquinavir.

#### ***Résistance:***

**Lamivudine**-Des variants du VIH-1 résistants à la lamivudine ont été sélectionnés en culture cellulaire. L'analyse génotypique a montré que la résistance était due à une substitution spécifique d'acides aminés dans la transcriptase inverse du VIH-1 au codon 184, changeant le résidu méthionine en isoleucine ou en valine.

Des souches de VIH-1 résistantes à la fois à la lamivudine et à la zidovudine ont été isolées chez des patients. La sensibilité des isolats cliniques à la lamivudine et à la zidovudine a été surveillée dans des essais cliniques contrôlés. Chez les patients recevant la lamivudine en monothérapie ou en association avec la lamivudine et la zidovudine, les isolats de VIH-1 de la plupart des patients sont devenus phénotypiquement et génotypiquement résistants à la lamivudine dans les 12 semaines. Chez certains patients porteurs d'un virus résistant à la zidovudine au départ, la sensibilité phénotypique à la zidovudine a été restaurée après 12 semaines de traitement par lamivudine et zidovudine.

La thérapie combinée avec la lamivudine et la zidovudine a retardé l'émergence de mutations conférant une résistance à la zidovudine.

Des mutations dans le motif YMDD de la polymérase du VHB ont été associées à une sensibilité réduite du VHB à la lamivudine en culture cellulaire. Dans des études portant sur des patients non infectés par le VIH atteints d'hépatite B chronique, des isolats du VHB avec des mutations YMDD ont été détectés chez certains patients ayant reçu de la lamivudine quotidiennement pendant 6 mois ou plus, et ont été associés à des signes de diminution de la réponse au traitement ; des mutants similaires du VHB ont été signalés chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu des régimes antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B (voir PRÉCAUTIONS et notice d'emballage d'EPIVIR-HBV).

**Stavudine**-Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la stavudine ont été sélectionnés en culture cellulaire (souche spécifique) et ont également été obtenus à partir de patients traités par la stavudine. L'analyse phénotypique des isolats de VIH-1 de 61 patients recevant une monothérapie prolongée (6 à 29 mois) à la stavudine a montré que les isolats post-thérapeutiques de quatre patients présentaient une EC<sub>50</sub>des valeurs plus de 4 fois (intervalle de 7 à 16 fois) supérieures à la sensibilité moyenne avant traitement des isolats de base. Parmi ceux-ci, les isolats de VIH-1 d'un patient contenaient les mutations associées à la résistance à la zidovudine T215Y et K219E, et les isolats d'un autre patient contenaient la mutation associée à la résistance multiple aux nucléosides Q151M. Les mutations du gène RT des isolats du VIH-1 des deux autres patients n'ont pas été détectées.

**Névirapine**-Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite (100 à 250 fois) à la névirapine ont été sélectionnés en culture cellulaire. L'analyse génotypique a montré des mutations dans le gène Y181C et/ou V106A de la RT du VIH-1 en fonction de la souche virale et de la lignée cellulaire utilisées. Le délai d'émergence de la résistance à la névirapine en culture cellulaire n'a pas été modifié lorsque la sélection incluait la névirapine en association avec plusieurs autres INNTI.

L'analyse génotypique des isolats de patients en échec virologique naïfs de traitement antirétroviral (n=71) recevant de la névirapine une fois par jour (n=25) ou deux fois par jour (n=46) en association avec la lamivudine et la stavudine (étude 2NN) pendant 48 semaines a montré que les isolats de 8 /25 et 23/46 patients, respectivement, présentaient un ou plusieurs des éléments suivants associés à la résistance aux INNTI **substitutions:** Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

Les modifications phénotypiques et génotypiques des isolats de VIH-1 provenant de patients naïfs de traitement recevant soit de la névirapine (n = 24) soit de la névirapine et de la ZDV (n = 14) ont été surveillées dans des essais de phase I/II pendant 1 à ≥ 12 semaines. Après 1 semaine de monothérapie à la névirapine, les isolats de 3/3 des patients présentaient une sensibilité réduite à la névirapine en culture cellulaire. Une ou plusieurs des mutations RT entraînant des substitutions d'acides aminés K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C et G190A ont été détectées dans des isolats de VIH-1 de certains patients dès 2 semaines après le début du traitement. À la huitième semaine de monothérapie par la névirapine, 100 % des patients testés (n = 24) présentaient des isolats de VIH-1 avec une diminution de plus de 100 fois de la sensibilité à la névirapine en culture cellulaire par rapport à la valeur initiale, et présentaient un ou plusieurs des symptômes associés à la névirapine. Mutations de résistance à la RT. Dix-neuf de ces patients (80 %) avaient des isolats avec des mutations Y181C, quelle que soit la dose. Analyse génotypique des isolats d'antirétroviraux

les patients naïfs en échec virologique (n=71) recevant de la névirapine une fois par jour (n=25) ou deux fois par jour (n=46) en association avec la lamivudine et la stavudine (étude 2NN) pendant 48 semaines ont montré que les isolats de 8/25 et 23/46 patients, respectivement, contenaient un ou plusieurs des éléments suivants associés à la résistance aux INNTI **substitutions**: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

#### **Résistance croisée:**

**Lamivudine**-Une résistance croisée entre les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) du VIH-1 a été observée. Les mutants du VIH-1 résistants à la lamivudine présentaient une résistance croisée à la didanosine (ddI) et à la zalcitabine (ddC). Chez certains patients traités par zidovudine plus didanosine ou zalcitabine, des isolats résistants à plusieurs inhibiteurs de la transcriptase inverse, dont la lamivudine, sont apparus.

Dans une étude clinique comparant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine une fois par jour à un traitement contenant de la lamivudine deux fois par jour, 53/554 (10 %) patients ont été identifiés en échec virologique (taux plasmatique d'ARN du VIH-1  $\geq$  400 copies/mL) à la semaine 48. Sur les 53 échecs, 28 avaient été randomisés pour recevoir la lamivudine une fois par jour et 25 pour la lamivudine deux fois par jour. L'analyse génotypique des isolats sous traitement de 22 patients du groupe de traitement par la lamivudine deux fois par jour a montré :

- les isolats de 1 patient sur 22 contenaient des substitutions associées à la résistance à la zidovudine apparues sous traitement (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E) les
- isolats de 7 patients sur 22 contenaient des substitutions associées à la résistance à l'éfavirenz apparues sous traitement (L100I, K101E, K103N, V108I ou Y181C)
- les isolats de 5/22 contenaient des substitutions associées à la résistance à la lamivudine apparues sous traitement (M184I ou M184V)

L'analyse phénotypique d'isolats de VIH-1 appariés à l'inclusion sous traitement de 13 patients recevant de la lamivudine deux fois par jour a montré :

- les isolats des 13 patients étaient sensibles à la zidovudine
- les isolats de 3/13 patients ont montré une diminution de 21 à 342 fois de la sensibilité à l'éfavirenz
- les isolats de 4/13 patients ont montré une diminution de 29 à 159 fois de la sensibilité à la lamivudine

**Stavudine**-Plusieurs études ont démontré qu'un traitement prolongé à la stavudine peut sélectionner et/ou maintenir des mutations associées à la résistance à la zidovudine. Isolats de VIH-1 avec un ou plusieurs associés à la résistance à la zidovudine **substitutions**(M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ont montré une sensibilité réduite à la stavudine en culture cellulaire.

**Névirapine**-Une résistance croisée entre les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 a été observée. Une émergence rapide de souches de VIH-1 présentant une résistance croisée aux INNTI a été observée en culture cellulaire. Les isolats de VIH-1 résistants à la névirapine présentaient une résistance croisée aux INNTI delavirdine et efavirenz. Cependant,

les isolats résistants à la névirapine étaient sensibles à la ddI et à la ZDV des INTI. De même, les isolats résistants au ZDV étaient sensibles à la névirapine en culture cellulaire.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Pharmacocinétique chez l'adulte :

Le taux et le degré d'absorption de la lamivudine, de la stavudine et de la névirapine des comprimés combinés étaient similaires à ceux d'Epivir®comprimés, Zerit®gélules et Viramune®comprimés respectivement, lorsqu'ils sont administrés à des volontaires sains à jeun.

**Lamivudine-Absorption et Biodisponibilité :**La lamivudine a été rapidement absorbée après administration orale chez des patients infectés par le VIH. La biodisponibilité absolue chez 12 patients adultes était de 86 %  $\pm$  16 % (moyenne  $\pm$  ET) pour le comprimé de 150 mg. Après administration orale de 2 mg/kg deux fois par jour à 9 adultes séropositifs, le pic de concentration sérique de lamivudine ( $C_{\text{maximum}}$ ) était de 1,5  $\pm$  0,5 mcg/mL (moyenne  $\pm$  ET). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et la  $C_{\text{maximum}}$  augmenté proportionnellement à la dose orale sur la plage de 0,25 à 10 mg/kg.

**Distribution:**Le volume de distribution apparent après administration IV de lamivudine à 20 patients était de 1,3  $\pm$  0,4 L/kg, suggérant que la lamivudine se distribue dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution était indépendant de la dose et n'était pas corrélé au poids corporel. La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible (<36%).

**Métabolisme:**Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. Chez l'homme, le seul métabolite connu de la lamivudine est le métabolite trans-sulfoxyde. Dans les 12 heures suivant une dose orale unique de lamivudine chez 6 adultes infectés par le VIH, 5,2 %  $\pm$  1,4 % (moyenne  $\pm$  ET) de la dose ont été excrétés sous forme de métabolite trans-sulfoxyde dans l'urine. Les concentrations sériques de ce métabolite n'ont pas été déterminées.

**Élimination:**La majorité de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Chez 9 sujets sains ayant reçu une dose orale unique de 300 mg de lamivudine, la clairance rénale était de 199,7  $\pm$  56,9 mL/min (moyenne  $\pm$  ET). Dans la plupart des études à dose unique chez des patients infectés par le VIH, des patients infectés par le VHB ou des sujets sains avec prélèvement de sérum pendant 24 heures après l'administration, la demi-vie d'élimination moyenne observée ( $t_{1/2}$ ) variait de 5 à 7 heures. Chez les patients infectés par le VIH, la clairance totale était de 398,5  $\pm$  69,1 mL/min (moyenne  $\pm$  ET).

**Stavudine -Absorption et biodisponibilité :**Après administration orale, la stavudine est rapidement absorbée, avec des pics de concentration plasmatique survenant dans l'heure qui suit l'administration. La biodisponibilité orale de la stavudine est de 86,4  $\pm$  18,2 %. L'exposition systémique à la stavudine est la même après administration sous forme de gélules ou de solution.

**Distribution:**La liaison de la stavudine aux protéines sériques était négligeable sur la plage de concentration de 0,01 à 11,4  $\mu$ g/mL. La stavudine se répartit également entre les globules rouges et le plasma. Le volume de distribution oral apparent est de 66  $\pm$  22 L. **Métabolisme:**Le devenir métabolique de la stavudine n'a pas été élucidé chez l'homme. **Élimination:**L'élimination rénale représentait environ 40 % de la clairance globale, quelle que soit la voie d'administration. La clairance rénale moyenne était environ le double de

clairance endogène moyenne de la créatinine, indiquant une sécrétion tubulaire active en plus de la filtration glomérulaire. Demi-vie d'élimination pour dose orale  $1,44 \pm 0,30$  heures.

**Névirapine -Absorption et biodisponibilité :** La névirapine est facilement absorbée (> 90 %) après administration orale chez des volontaires sains et des adultes infectés par le VIH-1. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes sains après administration d'une dose unique était de  $93 \pm 9$  % (moyenne  $\pm$  ET) pour un comprimé à 50 mg et de  $91 \pm 8$  % pour une solution buvable. Des concentrations plasmatiques maximales de névirapine de  $2 \pm 0,4$   $\mu\text{g/mL}$  ( $7,5$   $\mu\text{M}$ ) ont été atteintes 4 heures après une dose unique de 200 mg. Après plusieurs doses, les concentrations maximales de névirapine semblent augmenter de manière linéaire dans l'intervalle posologique de 200 à 400 mg/jour. La névirapine peut être administrée avec ou sans antiacide ou didanosine.

**Distribution:** La névirapine est hautement lipophile et est essentiellement non ionisée à pH physiologique. Après administration intraveineuse à des adultes sains, le volume apparent de distribution ( $V_{dss}$ ) de la névirapine était de  $1,21 \pm 0,09$  L/kg, suggérant que la névirapine est largement distribuée chez l'homme. La névirapine traverse facilement le placenta et se retrouve également dans le lait maternel. La névirapine est liée à environ 60 % aux protéines plasmatiques dans la plage de concentration plasmatique de 1 à 10 mcg/mL. Les concentrations de névirapine dans le liquide céphalo-rachidien humain ( $n = 6$ ) étaient de 45 % ( $\pm 5$  %) des concentrations plasmatiques ; ce rapport est approximativement égal à la fraction non liée aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme/Élimination :** *In vivo* études chez l'homme et *in vitro* études sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la névirapine est largement biotransformée via le métabolisme du cytochrome P450 (oxydatif) en plusieurs métabolites hydroxylés. *In vitro* études sur des microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est principalement médié par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) des familles CYP3A4 et CYP2B6, bien que d'autres isoenzymes puissent jouer un rôle secondaire. Le métabolisme du cytochrome P450, la conjugaison des glucuronides et l'excrétion urinaire des métabolites glucuronidés représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez l'homme. La névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques 3A4 et 2B6 du cytochrome hépatique P450 (CYP). L'auto-induction du métabolisme médié par le CYP3A4 et le CYP2B6 conduit à une augmentation d'environ 1,5 à 2 fois de la clairance orale apparente de la névirapine lorsque le traitement se poursuit d'une dose unique à deux à quatre semaines de dosage avec 200 à 400 mg/jour. L'auto-induction entraîne également une diminution correspondante de la demi-vie de la phase terminale de la névirapine dans le plasma, d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25 à 30 heures après administration multiple de 200 à 400 mg/jour.

**Effet de la nourriture sur l'absorption de la lamivudine/stavudine/névirapine.** L'effet de la nourriture sur le taux et l'étendue des comprimés de l'association Lamivudine/Stavudine/Névirapine n'a pas été évalué dans une étude clinique. Par conséquent, les comprimés de l'association Lamivudine/Stavudine/Névirapine doivent être pris à jeun.

#### **Publics particuliers :**

##### **Fonction rénale altérée :**

Les comprimés de lamivudine/stavudine/névirapine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : PRÉCAUTIONS)



**Fonction hépatique altérée :**

Les comprimés de lamivudine/stavudine/névirapine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

**Grossesse:** Voir PRÉCAUTIONS : Grossesse Comprimés de lamivudine/stavudine/névirapine : Aucune donnée disponible.

**Mères allaitantes :** Voir PRÉCAUTIONS : Mères allaitantes

**Lamivudine :** Des échantillons de lait maternel provenant de 20 mères recevant la lamivudine en monothérapie (300 mg deux fois par jour) ou une thérapie combinée (150 mg de lamivudine deux fois par jour et 300 mg de zidovudine deux fois par jour) présentaient des concentrations mesurables de lamivudine.

**Stavudine :** Aucune donnée n'est disponible sur la pharmacocinétique de la stavudine chez les mères allaitantes. On ne sait pas si la stavudine est excrétée dans le lait maternel.

**Névirapine :** Aucune donnée n'est disponible sur la pharmacocinétique de la névirapine chez les mères allaitantes. La névirapine est excrétée dans le lait maternel.

**Patients pédiatriques :**

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine sont recommandés chez les patients pédiatriques > 12 ans et pesant  $\geq 50$  kg.

**Patients gériatriques :**

La pharmacocinétique de la lamivudine et de la stavudine n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.

**Névirapine :** La pharmacocinétique de la névirapine chez les adultes infectés par le VIH-1 ne semble pas changer avec l'âge (intervalle de 18 à 68 ans) ; cependant, la névirapine n'a pas été largement évaluée chez les patients âgés de plus de 55 ans.

**Le sexe:**

**Lamivudine :** Il n'y a pas de différences significatives entre les sexes dans la pharmacocinétique de la lamivudine.

**Stavudine :** Une analyse pharmacocinétique de population des données recueillies au cours d'une étude clinique contrôlée chez des patients infectés par le VIH n'a montré aucune différence cliniquement importante entre les hommes (n = 291) et les femmes (n = 27).

**Névirapine :** Dans une étude de phase I chez des volontaires sains (15 femmes, 15 hommes), le volume de distribution apparent ajusté au poids ( $V_{dss}/F$ ) de la névirapine était plus élevé chez les femmes (1,54 L/kg) que chez les hommes (1,38 L/kg), suggérant que la névirapine était distribuée plus largement chez les sujets féminins. Cependant, cette différence était compensée par une demi-vie en phase terminale légèrement plus courte chez les femmes, ce qui n'entraînait aucune différence significative entre les sexes dans la clairance orale de la névirapine (24,6 $\pm$ 7,7 ml/kg/h dans femmes contre 19,9 $\pm$ 3,9 ml/kg/h chez les hommes après une dose unique) ou les concentrations plasmatiques après administration d'une ou de plusieurs doses.

**Course:**

**Lamivudine** :Il n'y a pas de différences raciales significatives dans la pharmacocinétique de la lamivudine.

**Stavudine** :Une analyse pharmacocinétique de population des données recueillies au cours d'une étude clinique contrôlée chez des patients infectés par le VIH n'a montré aucune différence cliniquement importante entre les races (n = 233 caucasiens, 39 afro-américains, 41 hispaniques, 1 asiatique et 4 autres).

**Névirapine** :Une évaluation des concentrations plasmatiques de névirapine (données regroupées de plusieurs essais cliniques) chez des patients infectés par le VIH-1 (27 Noirs, 24 Hispaniques, 189 Caucasiens) n'a révélé aucune différence marquée dans les concentrations minimales de névirapine à l'état d'équilibre (C médiane à l'état d'équilibre<sub>min</sub> = 4,7 mcg/mL Noir, 3,8 mcg/mL Hispanique, 4,3 mcg/mL Caucasiens) avec un traitement à long terme à la névirapine à 400 mg/jour. Cependant, la pharmacocinétique de la névirapine n'a pas été évaluée spécifiquement pour les effets de l'origine ethnique.

*Interactions médicamenteuses :*

**Aucune interaction médicamenteuse études avoir a été menée avec la Comprimés de lamivudine/stavudine/névirapine.**

**Lamivudine** :La lamivudine et le triméthopime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) ont été co-administrés à 14 patients séropositifs dans le cadre d'une étude randomisée, ouverte, monocentrique et croisée. Chaque patient a reçu un traitement avec une dose unique de 300 mg de lamivudine et de TMP 160 mg/SMX 800 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une administration concomitante de lamivudine 300 mg avec la cinquième dose dans un schéma croisé. L'administration concomitante de TMP/SMX avec la lamivudine a entraîné une augmentation de 44 % ± 23 % (moyenne ± ET) de l'ASC de la lamivudine $\infty$ , une diminution de 29 % ± 13 % de la clairance orale de la lamivudine et une diminution de 30 % ± 36 % de la clairance rénale de la lamivudine. Les propriétés pharmacocinétiques du TMP et du SMX n'ont pas été modifiées par la co-administration avec la lamivudine.

La lamivudine et la zalcitabine peuvent inhiber la phosphorylation intracellulaire l'une de l'autre. Par conséquent, l'utilisation de la lamivudine en association avec la zalcitabine n'est pas recommandée. Il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique significative entre la lamivudine et l'interféron alfa dans une étude portant sur 19 sujets sains de sexe masculin.

**Stavudine** :La zidovudine inhibe de manière compétitive la phosphorylation intracellulaire de la stavudine. Par conséquent, l'utilisation de la zidovudine en association avec la stavudine doit être évitée.

*In vitro* les données indiquent que la phosphorylation de la stavudine est inhibée à des concentrations pertinentes par la doxorubicine et la ribavirine.

La stavudine n'inhibe pas les principales isoformes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A ; par conséquent, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives se produisent avec des médicaments métabolisés par ces voies.

Étant donné que la stavudine n'est pas liée aux protéines, on ne s'attend pas à ce qu'elle affecte la pharmacocinétique des médicaments liés aux protéines.

Les tableaux 1 et 2 résument les effets sur l'ASC et la Cmax<sub>maximum</sub>, avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % lorsqu'il est disponible, après co-administration de stavudine avec la didanosine, la lamivudine et le nelfinavir. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée.

**Tableau 1 : Résultats des études d'interaction médicamenteuse avec la stavudine : effets du médicament co-administré sur l'ASC et la Cmax plasmatiques de la stavudine maximum Valeurs**

| Médicament  | Stavudine Dosage           | n <sub>un</sub> | ASC de Stavudine (IC à 95 %) | C <sub>maximum</sub> de Stavudine (IC à 95 %) |
|---|----------------------------|-----------------|------------------------------|---|
| Didanosine, 100 mg q12h pendant 4 jours                                     | 40 mg q12h pendant 4 jours | dix             | ↔                            | ↑17%  |
| Lamivudine, 150 mg seule dose   | 40mg une seule dose        | 18              | ↔<br>(92,7-00,6 %)           | ↑12%<br>(100,3-126,1 %)                       |
| nelfinavir, 750mg q8h pendant 56 jours                                      | 30-40mg q12h pour 56 jours | 8               | ↔                            | ↔   |
| ↑indique une augmentation.  |                            |                 |                              |   |
| ↔ indique aucun changement, ou augmentation ou diminution moyenne de <10 %. |                            |                 |                              |   |
| n <sub>un</sub> Patients infectés par le VIH.                               |                            |                 |                              |   |

**Tableau 2 : Résultats des études d'interaction médicamenteuse avec la stavudine : effets de la stavudine sur l'ASC et la Cmax plasmatiques du médicament co-administré maximum Valeurs**

| Médicament                              | Stavudine Dosage              | n <sub>un</sub> | ASC de Co-administré Médicament (95 % CI) | C <sub>maximum</sub> de Co-administré Médicament (95 % CI) |
|---|-------------------------------|-----------------|---|--|
| Didanosine, 100 mg q12h pendant 4 jours | 40 mg q12h pour 4 jours       | dix             | ↔   | ↔  |
| Lamivudine, 150 mg dose unique          | 40 mg seule dose              | 18              | ↔<br>(90,5-107,6 %)                       | ↔<br>(87,1-110,6 %)  |
| Nelfinavir, 750 mg q8h pendant 56 jours | 30-40mg q12h pendant 56 jours | 8               | ↔   | ↔  |

↔ indique aucun changement, ou augmentation ou diminution moyenne de <10 %.

unPatients infectés par le VIH.

**Névirapine** : La névirapine induit les isoenzymes métaboliques 3A4 et 2B6 du cytochrome hépatique P450. La co-administration de névirapine et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 ou le CYP2B6 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments et atténuer leurs effets thérapeutiques.

Bien qu'elle soit principalement un inducteur des enzymes 3A4 et 2B6 du cytochrome P450, la névirapine peut également inhiber ce système. Parmi les cytochromes hépatiques humains P450, la névirapine était capable *in vitro* d'inhiber la 10-hydroxylation de la (R)-warfarine (CYP3A4). Le Ki estimé pour l'inhibition du CYP3A4 était de 270 mcmol, une concentration peu susceptible d'être atteinte chez les patients car la plage thérapeutique est < 25 mcmol. Par conséquent, la névirapine peut avoir un effet inhibiteur minime sur les autres substrats du CYP3A4. La névirapine ne semble pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats d'autres systèmes enzymatiques du CYP450, tels que 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9 ou 2C19. Le tableau 3 (voir ci-dessous) contient les résultats d'études d'interactions médicamenteuses réalisées avec la névirapine et d'autres médicaments susceptibles d'être co-administrés. Les effets de la névirapine sur l'ASC, la Cmax et la Cmin des médicaments co-administrés sont résumés. Pour mesurer le plein effet d'interaction pharmacocinétique potentiel après l'induction,

| <b>Tableau 3 : Interactions médicamenteuses : modifications des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de névirapine (toutes les études d'interaction ont été menées chez des patients séropositifs pour le VIH-1)</b> |                                     |  |     |   |                      |                    |
|---|-------------------------------------|--|-----|---|----------------------|--------------------|
| Co-administré<br>Médicament   | Dose<br>Co-administré<br>Médicament | Dose<br>de<br>Régime de<br>névirapine  | n   | % de changement des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90 %) |                      |                    |
| Antirétroviraux   |                                     |  |     | ASC   | C <sub>maximum</sub> | C <sub>min</sub>   |
| Didanosine  | 100-150 mg BID                      | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours               | 18  | ↔   | ↔                    | §                  |
| Éfavirenz <sup>un</sup>   | 600 mg une fois par jour            | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>400 mg une fois par jour<br>× 14 jours | 17  | ↓28<br>(↓ 34 - ↓ 14)  | ↓12<br>(↓ 23 - ↑ 1)  | ↓32<br>(↓35 - ↓19) |
| Indinavir <sup>un</sup>   | 800 mg q8H                          | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours               | 19  | ↓31<br>(↓ 39 - ↓ 22)  | ↓15<br>(↓ 24 - ↓ 4)  | ↓44<br>(↓53 - ↓33) |
| Lopinavir <sup>un B</sup>   | 300/75 mg/m <sup>2</sup>            | 7 mg/kg ou 4   | 12, | ↓14   | ↓22                  | ↓55                |

|  |   |  |                        |                       |                       |                       |
|--|---|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|  | (lopinavir/ritonavir) <sup>b</sup>          | mg/kg une fois par jour ×<br>2 semaines;<br>OFFRE × 1<br>la semaine  | 15 <sup>c</sup>        | (↓ 36 - ↑ 16)         | (↓ 44 - ↑ 19)         | (↓ 75 - ↓ 9)          |
| Lopinavir <sup>un</sup>                  | 400/100 mg BID<br>(lopinavir/ritonavir)     | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>> 1 an     | 22,<br>19 <sup>c</sup> | ↓ 27<br>(↓ 47 - ↓ 2)  | ↓ 19<br>(↓ 38 - ↑ 5)  | ↓ 51<br>(↓ 72 - ↓ 26) |
| Nelfinavir <sup>un</sup>                 | 750 mg TID                                  | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 23                     | ↔                     | ↔                     | ↓ 32<br>(↓ 50 - ↑ 5)  |
| Nelfinavir-M8<br>métabolite              |   |  |                        | ↓ 62<br>(↓ 70 - ↓ 53) | ↓ 59<br>(↓ 68 - ↓ 48) | ↓ 66<br>(↓ 74 - ↓ 55) |
| Ritonavir                                | 600 mg BID                                  | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 18                     | ↔                     | ↔                     | ↔                     |
| Saquinavir <sup>un</sup>                 | 600 mg trois fois par jour                  | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 21 jours | 23                     | ↓ 38<br>(↓ 47 - ↓ 11) | ↓ 32<br>(↓ 44 - ↓ 6)  | §                     |
| Stavudine                                | 30-40 mg BID                                | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 22                     | ↔                     | ↔                     | §                     |
| Zalcitabine                              | 0,125-0,25 mg TID                           | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 6                      | ↔                     | ↔                     | §                     |
| Zidovudine                               | 100-200 mg TID                              | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 11                     | ↓ 28<br>(↓ 40 - ↓ 4)  | ↓ 30<br>(↓ 51 - ↑ 14) | §                     |
| Autres médicaments                       |   |  |                        | ASC                   | C <sub>maximum</sub>  | C <sub>min</sub>      |
| Clarithromycine <sup>un</sup>            | 500 mg BID                                  | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 15                     | ↓ 31<br>(↓ 38 - ↓ 24) | ↓ 23<br>(↓ 31 - ↓ 14) | ↓ 57<br>(↓ 70 - ↓ 36) |
| Métabolite 14-<br>OH-<br>clarithromycine |   |  |                        | ↑ 42<br>(↑ 16 - ↑ 73) | ↑ 47<br>(↑ 21 - ↑ 80) | ↔                     |
| Éthinylestradiol <sup>un</sup><br>et     | 0,035 mg (sous forme<br>d'Ortho-Novum®1/35) | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | dix                    | ↓ 20<br>(↓ 33 à ↓ 3)  | ↔                     | §                     |
| Noréthindrone <sup>un</sup>              | 1 mg (sous forme d'Ortho-<br>Novum®1/35)    |  |                        | ↓ 19<br>(↓ 30 à ↓ 7)  | ↓ 16<br>(↓ 27 à ↓ 3)  | §                     |
| Fluconazole                              | 200 mg une fois par jour                    | 200 mg une fois par jour   | 19                     | ↔                     | ↔                     | ↔                     |

|  |                                 |  |    |                      |                      |                    |
|--|---------------------------------|--|----|----------------------|----------------------|--------------------|
|  |                                 | × 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours                             |    |                      |                      |                    |
| Kétoconazole <sup>un</sup>   | 400 mg une fois par jour        | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 21 | ↓72<br>(↓ 80 - ↓ 60) | ↓44<br>(↓ 58 - ↓ 27) | §                  |
| Rifabutine <sup>un</sup>   | 150 ou 300 mg une fois par jour | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 19 | ↑17<br>(↓ 2 - ↑ 40)  | ↑28<br>(↑ 9 - ↑ 51)  | ↔                  |
| Métabolite 25-O-désacétyl-rifabutine   |                                 |  |    | ↑24<br>(↓ 16 - ↑ 84) | ↑29<br>(↓ 2 - ↑ 68)  | ↑22<br>(↓14 - ↑74) |
| Rifampine <sup>un</sup>  | 600 mg une fois par jour        | 200 mg une fois par jour<br>× 14 jours ;<br>200 mg BID<br>× 14 jours | 14 | ↑11<br>(↓ 4 - ↑ 28)  | ↔                    | §                  |
| § = C <sub>min</sub> en dessous du niveau détectable du dosage   |                                 |  |    |                      |                      |                    |
| † = Augmenter, ↓ = Diminuer, ↔ = Aucun effet   |                                 |  |    |                      |                      |                    |
| <sup>un</sup> Pour plus d'informations sur les recommandations cliniques, voir Interactions médicamenteuses            |                                 |  |    |                      |                      |                    |
| <sup>b</sup> Sujets pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans   |                                 |  |    |                      |                      |                    |
| <sup>c</sup> Conception de groupe parallèle ; n pour névirapine + lopinavir/ritonavir, n pour lopinavir/ritonavir seul |                                 |  |    |                      |                      |                    |

## INDICATIONS ET USAGE

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine sont indiqués pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Les points suivants doivent être pris en compte lors de l'instauration d'un traitement par les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine :

- Sur la base d'une hépatotoxicité grave et potentiellement mortelle observée dans des études contrôlées et non contrôlées, la névirapine ne doit pas être initiée chez les femmes adultes dont le nombre de cellules CD4+ est supérieur à 250 cellules/mm<sup>3</sup> ou chez les hommes adultes avec un nombre de cellules CD4+ supérieur à 400 cellules/mm<sup>3</sup> sauf si les avantages l'emportent sur les risques (voir MISES EN GARDE).
- Il a été démontré que la période d'introduction de 14 jours avec la névirapine à raison de 200 mg par jour réduit la fréquence des éruptions cutanées (voir MISES EN GARDE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative à l'un des composants contenus dans la formulation.

## **MISES EN GARDE**

**Comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine** ne doit pas être administré en concomitance avec des formulations contenant l'un des trois médicaments. Les informations de prescription complètes pour tous les agents dont l'utilisation est envisagée avec les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine doivent être consultées avant le début du traitement par les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine.

## **Lamivudine et Stavudine**

### ***Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose:***

Une acidose lactique et une hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris la lamivudine et la stavudine. La majorité de ces cas concernaient 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 et de stavudine à tout patient présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique ; cependant, des cas ont également été signalés chez des patients sans facteurs de risque connus. Le traitement par la lamivudine et/ou la stavudine doit être suspendu chez tout patient qui développe des signes cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

Fatigue généralisée, symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales et perte de poids inexplicée) ; symptômes respiratoires (tachypnée et dyspnée); ou des symptômes neurologiques (y compris une faiblesse motrice, voir Symptômes neurologiques) peuvent indiquer le développement d'une hyperlactatémie symptomatique ou d'un syndrome d'acidose lactique.

## **Lamivudine**

**Chez les patients pédiatriques ayant des antécédents d'exposition antérieure aux nucléosides antirétroviraux, des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs de développement de pancréatite, la lamivudine doit être utilisée avec prudence. Le traitement par la lamivudine doit être arrêté immédiatement si des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite surviennent (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

### ***Différences importantes entre les produits contenant de la lamivudine :***

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine contiennent une dose plus élevée du même ingrédient actif (lamivudine) que dans les comprimés et la solution orale EPIVIR-HBV. EPIVIR-HBV a été développé pour les patients atteints d'hépatite B chronique. Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine ne doivent pas être administrés en concomitance avec la lamivudine, EPIVIR-HBV, RETROVIR, TRIZIVIR® ou EPZICOM.

### ***Exacerbations post-traitement de l'hépatite:***

Lors d'essais cliniques chez des patients non infectés par le VIH traités par la lamivudine pour une hépatite B chronique, des preuves cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite se sont développées.

après l'arrêt de la lamivudine. Ces exacerbations ont été détectées principalement par des élévations d'ALT sérique en plus de la réémergence de l'ADN du VHB. Bien que la plupart des événements semblent avoir été spontanément résolutifs, des décès ont été signalés dans certains cas. Des événements similaires ont été rapportés depuis la commercialisation après le passage de schémas thérapeutiques anti-VIH contenant de la lamivudine à des schémas thérapeutiques ne contenant pas de lamivudine chez des patients infectés à la fois par le VIH et le VHB. La relation causale avec l'arrêt du traitement par la lamivudine n'est pas connue. Les patients doivent être étroitement surveillés avec un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si la réinitiation de la lamivudine modifie l'évolution des exacerbations post-traitement de l'hépatite.

**Utilisation avec les régimes à base d'interféron et de ribavirine :** Des études in vitro ont montré que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques de la pyrimidine tels que la lamivudine. Bien qu'aucune preuve d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH/VHC) n'ait été observée lors de l'administration concomitante de ribavirine et de lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH/VHC (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Interactions médicamenteuses), **une décompensation hépatique (certaines mortelles) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH/VHC recevant une thérapie antirétrovirale combinée pour le VIH et l'interféron alfa avec ou sans ribavirine.** Les patients recevant de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine et EPIVIR doivent être étroitement surveillés pour les toxicités associées au traitement, en particulier la décompensation hépatique. L'arrêt d'EPIVIR doit être considéré comme médicalement approprié. Une réduction de la dose ou l'arrêt de l'interféron alfa, de la ribavirine ou des deux doivent également être envisagés si une aggravation des toxicités cliniques est observée, y compris une décompensation hépatique (p. ex., Childs Pugh > 6) (voir les informations de prescription complètes pour l'interféron et la ribavirine).

## Stavudine

### ***Symptômes neurologiques:***

De rares cas de faiblesse motrice ont été rapportés chez des patients recevant une association d'antirétroviraux incluant la stavudine. La plupart de ces cas sont survenus dans le cadre d'une acidose lactique. L'évolution de la faiblesse motrice peut imiter la présentation clinique du syndrome de Guillain-Barré (y compris l'insuffisance respiratoire). Les symptômes peuvent persister ou s'aggraver après l'arrêt du traitement.

Une neuropathie périphérique, se manifestant par un engourdissement, des picotements ou des douleurs dans les mains ou les pieds, a été rapportée chez des patients recevant un traitement par la stavudine. La neuropathie périphérique est survenue plus fréquemment chez les patients atteints d'une maladie à VIH avancée, ayant des antécédents de neuropathie ou chez les patients recevant d'autres médicaments qui ont été associés à la neuropathie, y compris la didanosine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### ***Pancréatite:***

Des pancréatites mortelles et non mortelles sont survenues au cours d'un traitement lorsque la stavudine faisait partie d'un traitement combiné comprenant de la didanosine avec ou sans hydroxyurée chez des patients naïfs de traitement et déjà traités, quel que soit le degré de



immunosuppression. L'association de stavudine et de didanosine (avec ou sans hydroxyurée) et de tout autre agent toxique pour le pancréas doit être suspendue en cas de suspicion de pancréatite. La réintroduction de la stavudine après un diagnostic confirmé de pancréatite doit être entreprise avec une prudence particulière et une surveillance étroite du patient. Le nouveau régime ne doit contenir ni didanosine ni hydroxyurée.

## **Névirapine**

### ***Général:***

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

**Les 18 premières semaines de traitement par la névirapine sont une période critique au cours de laquelle une surveillance clinique et biologique intensive des patients est nécessaire pour détecter des événements hépatiques et des réactions cutanées potentiellement mortelles..** La fréquence optimale de surveillance pendant cette période n'a pas été établie. Certains experts recommandent une surveillance clinique et biologique plus d'une fois par mois et, en particulier, incluraient la surveillance des tests de la fonction hépatique au départ, avant l'augmentation de la dose et deux semaines après l'augmentation de la dose. Après la période initiale de 18 semaines, une surveillance clinique et biologique fréquente doit se poursuivre tout au long du traitement par la névirapine. De plus, il a été démontré que la période d'initiation de 14 jours avec la névirapine 200 mg par jour réduit la fréquence des éruptions cutanées.

### ***Réactions cutanées:***

Des réactions cutanées sévères et menaçant le pronostic vital, y compris des cas mortels, ont été rapportées, survenant le plus souvent au cours des 6 premières semaines de traitement. Ceux-ci ont inclus des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des signes constitutionnels et un dysfonctionnement des organes, y compris une insuffisance hépatique. Dans des essais cliniques contrôlés, des éruptions cutanées de grade 3 et 4 ont été signalées au cours des 6 premières semaines chez 1,5 % des receveurs de névirapine comparativement à 0,1 % des sujets sous placebo.

Patients développant des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, de malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires ou articulaires, de cloques, de lésions buccales, de conjonctivite, d'œdème facial et/ ou hépatite, éosinophilie, granulocytopenie, lymphadénopathie et dysfonctionnement rénal) doivent interrompre définitivement la névirapine et consulter immédiatement un médecin (voir PRÉCAUTIONS). Ne pas reprendre la névirapine après 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 suspicion d'éruption associée à la névirapine, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués. Les patients présentant des élévations de l'ASAT ou de l'ALAT associées à des éruptions cutanées doivent cesser définitivement de prendre la névirapine.

Le traitement par la névirapine doit être initié avec une période d'initiation de 14 jours à 200 mg/jour (4 mg/kg/jour chez les patients pédiatriques), dont il a été démontré qu'elle réduit la fréquence des éruptions cutanées. Si une éruption cutanée est observée au cours de cette période d'introduction, l'augmentation de la dose ne doit pas se produire tant que l'éruption n'a pas disparu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients doivent être étroitement surveillés en cas d'éruption cutanée isolée, quelle que soit sa gravité. Un retard dans l'arrêt du traitement par la névirapine après le début de l'éruption cutanée peut entraîner une réaction plus grave.

Les femmes semblent être plus à risque 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 au cours des 6 premières semaines de traitement par névirapine. Par conséquent, l'utilisation de la prednisone pour prévenir les éruptions cutanées associées à la névirapine n'est pas recommandée.

*Événements hépatiques:*

Une hépatotoxicité sévère, mettant en jeu le pronostic vital et, dans certains cas, mortelle, y compris une hépatite fulminante et cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique, a été rapportée chez des patients traités par la névirapine. Dans les essais cliniques contrôlés, des événements hépatiques symptomatiques, quelle que soit leur gravité, sont survenus chez 4 % (intervalle de 0 % à 11 %) des patients ayant reçu de la névirapine et 1,2 % des patients des groupes témoins.

Le risque d'événements hépatiques symptomatiques, quelle que soit leur gravité, était le plus élevé au cours des 6 premières semaines de traitement. Le risque a continué à être plus élevé dans les groupes névirapine par rapport aux témoins pendant 18 semaines de traitement. Cependant, des événements hépatiques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Dans certains cas, les patients présentaient des signes ou symptômes prodromiques non spécifiques de fatigue, malaise, anorexie, nausées, ictère, sensibilité hépatique ou hépatomégalie, avec ou sans taux initialement anormaux de transaminases sériques. Une éruption cutanée a été observée chez environ la moitié des patients présentant des événements indésirables hépatiques symptomatiques. De la fièvre et des symptômes pseudo-grippaux ont accompagné certains de ces événements hépatiques. Certains événements, en particulier ceux accompagnés d'éruptions cutanées et d'autres symptômes, ont évolué vers une insuffisance hépatique avec élévation des transaminases, avec ou sans hyperbilirubinémie, encéphalopathie hépatique, temps de céphaline prolongé ou éosinophilie. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite doivent être avertis d'arrêter la névirapine et de consulter immédiatement un médecin, qui doit inclure des tests de la fonction hépatique.

**Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués immédiatement si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant une hépatite et/ou une réaction d'hypersensibilité. Des tests de la fonction hépatique doivent également être obtenus immédiatement pour tous les patients qui développent une éruption cutanée au cours des 18 premières semaines de traitement. Les médecins et les patients doivent être vigilants quant à l'apparition de signes ou de symptômes d'hépatite, tels que fatigue, malaise, anorexie, nausées, ictère, bilirubinurie, selles acholiques, sensibilité du foie ou hépatomégalie. Le diagnostic d'hépatotoxicité doit être envisagé dans ce contexte ; même si les tests de la fonction hépatique sont initialement normaux ou si d'autres diagnostics sont possibles (voir PRÉCAUTIONS ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

En cas d'hépatite clinique ou d'élévation des transaminases associée à une éruption cutanée ou à d'autres symptômes systémiques, la névirapine doit être définitivement arrêtée. Ne pas redémarrer la névirapine après la guérison. Dans certains cas, l'atteinte hépatique progresse malgré l'arrêt du traitement.

Les patientes les plus à risque d'événements hépatiques, y compris d'événements potentiellement mortels, sont les femmes ayant un nombre élevé de cellules CD4+. En général, au cours des 6 premières semaines de traitement, les femmes ont un risque trois fois plus élevé que les hommes d'événements hépatiques symptomatiques, souvent associés à une éruption cutanée (5,8 % contre 2,2 %), et les patients présentant un nombre de cellules CD4+ plus élevé au début du traitement par la névirapine sont plus à risque d'événements hépatiques symptomatiques avec la névirapine. Dans une étude rétrospective, les femmes ayant un nombre de cellules CD4+ > 250 cellules/mm<sup>3</sup> présentaient un risque 12 fois plus élevé d'événements indésirables hépatiques symptomatiques par rapport aux femmes dont le nombre de cellules CD4+ était inférieur à 250 cellules/mm<sup>3</sup> (11 % contre 0,9 %). Un risque accru a été observé chez les hommes ayant un nombre de cellules CD4+ > 400 cellules/mm<sup>3</sup> (6,3 % contre 1,2 % pour les hommes ayant un nombre de cellules CD4+ < 400 cellules/mm<sup>3</sup>). Cependant, tous les patients, quel que soit leur sexe, leur nombre de CD4+ ou leurs antécédents de traitement antirétroviral, doivent être surveillés pour détecter une hépatotoxicité, car des événements indésirables hépatiques symptomatiques ont été rapportés pour tous les comptages de cellules CD4+. La co-infection par l'hépatite B ou C et/ou l'augmentation des tests de la fonction hépatique au début du traitement par la névirapine est associée à un risque accru d'événements symptomatiques ultérieurs (6 semaines ou plus après le début de la névirapine) et à des augmentations asymptomatiques de l'AST ou de l'ALT.

De plus, une hépatotoxicité grave (y compris une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation dans un cas) a été signalée chez des personnes non infectées par le VIH recevant des doses multiples de névirapine dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition, une utilisation non approuvée.

Étant donné qu'une augmentation des taux de névirapine et une accumulation de névirapine peuvent être observées chez les patients présentant une maladie hépatique grave, la névirapine ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère. (**voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique dans des populations particulières : insuffisance hépatique ; PRÉCAUTIONS; Général**).

### ***Résistance***

La névirapine ne doit pas être utilisée comme agent unique pour traiter le VIH-1 ou ajoutée comme agent unique à un traitement défaillant. Comme avec tous les autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, un virus résistant émerge rapidement lorsque la névirapine est administrée en monothérapie. Le choix de nouveaux agents antirétroviraux à utiliser en association avec la névirapine doit tenir compte du potentiel de résistance croisée. Lors de l'arrêt d'un traitement antirétroviral contenant de la névirapine, la longue demi-vie de la névirapine doit être prise en compte ; si les antirétroviraux à demi-vie plus courte que la névirapine sont arrêtés simultanément, de faibles concentrations plasmatiques de névirapine seule peuvent persister pendant une semaine ou plus et une résistance virale peut se développer par la suite.

### ***Millepertuis :***

L'utilisation concomitante de millepertuis (*hypericum perforatum*) ou de produits contenant du millepertuis et de la névirapine n'est pas recommandée. La co-administration d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), y compris la névirapine, avec le millepertuis devrait diminuer considérablement les concentrations d'INNTI et peut entraîner une

niveaux de névirapine et entraîner une perte de réponse virologique et une éventuelle résistance à la névirapine ou à la classe des INNTI.

## PRÉCAUTIONS

### Lamivudine, Stavudine et Névirapine :

**Syndrome de reconstitution immunitaire:** Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités par une association d'antirétroviraux, comprenant la lamivudine, la stavudine et la névirapine. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que *Mycobactérie aviaire* infection, cytomégalovirus, *Pneumonie à Pneumocystis jirovecii* [PCP], ou tuberculose), qui peut nécessiter une évaluation et un traitement plus poussés.

**Redistribution des graisses:** Une redistribution/accumulation de graisse corporelle, y compris une obésité centrale, une hypertrophie de la graisse dorso-cervicale (bosse de bison), une amyotrophie périphérique, une amyotrophie faciale, une hypertrophie mammaire et une « apparence cushingoïde » ont été observées chez des patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements sont actuellement inconnus. Une relation causale n'a pas été établie.

**Patients atteints d'insuffisance rénale :** Les comprimés combinés de lamivudine, stavudine et névirapine ne sont pas recommandés pour les patients avec une ClCr  $\leq$  50 mL/min ou pour les patients sous hémodialyse.

Si un ajustement posologique est nécessaire, les comprimés combinés de lamivudine, stavudine et névirapine ne doivent pas être administrés car le comprimé contient une association à dose fixe de lamivudine, stavudine et névirapine.

### Lamivudine

**Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B:** La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients doublement infectés par le VIH et le VHB. Chez les patients non infectés par le VIH traités par la lamivudine pour une hépatite B chronique, l'émergence d'un VHB résistant à la lamivudine a été détectée et a été associée à une diminution de la réponse au traitement (voir la notice d'EPVIR-HBV pour plus d'informations).

L'émergence de variants du virus de l'hépatite B associée à une résistance à la lamivudine a également été rapportée chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu des traitements antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B. Des exacerbations post-traitement de l'hépatite ont également été signalées (voir MISES EN GARDE).

### Névirapine

#### **Général:**

Les effets indésirables les plus graves associés à la névirapine sont l'hépatite/l'insuffisance hépatique, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et les réactions d'hypersensibilité. L'hépatite/l'insuffisance hépatique peut être isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité pouvant inclure une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre,

malaise, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, cloques, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, éosinophilie, granulocytopenie, lymphadénopathie ou dysfonctionnement rénal (**voir AVERTISSEMENTS**).

La névirapine est largement métabolisée par le foie et les métabolites de la névirapine sont largement éliminés par les reins. Chez les patients sous hémodialyse chronique, une dose supplémentaire de 200 mg après chaque traitement de dialyse est indiquée. Les métabolites de la névirapine peuvent s'accumuler chez les patients dialysés ; cependant, la signification clinique de cette accumulation n'est pas connue (**voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique dans des populations particulières : Insuffisance rénale ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique**).

Il n'est pas clair si un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, car les données pharmacocinétiques à doses multiples ne sont pas disponibles pour cette population. Cependant, les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et une ascite peuvent présenter un risque d'accumulation de névirapine dans la circulation systémique. La prudence s'impose lorsque la névirapine est administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La névirapine ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère (**voir AVERTISSEMENTS ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique dans des populations particulières : insuffisance hépatique**).

La durée du bénéfice clinique du traitement antirétroviral peut être limitée. Les patients recevant de la névirapine ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH-1, et doivent donc rester sous surveillance clinique étroite par des médecins expérimentés dans le traitement des patients atteints de maladies associées au VIH-1.

Lors de l'administration de névirapine dans le cadre d'un traitement antirétroviral, les informations complètes sur le produit pour chaque composant thérapeutique doivent être consultées avant l'initiation du traitement.

### **RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS Comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine :**

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine doivent être ingérés uniquement par voie orale.

Les patients doivent être informés de l'importance de prendre les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine selon un schéma posologique régulier et d'éviter de manquer des doses.

Les patients doivent être informés que la lamivudine, la stavudine et la névirapine comprimés ne guérissent pas l'infection par le VIH-1 et qu'ils peuvent continuer à contracter des maladies associées à l'infection par le VIH-1, y compris des infections opportunistes. Ils doivent être informés qu'il n'a pas été démontré que cette thérapie combinée réduisait le risque de transmission du VIH-1 à d'autres personnes par contact sexuel ou par contamination sanguine.

Il doit être conseillé aux patients de rester sous la surveillance d'un médecin lors de l'utilisation de comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine.

Les patients doivent être informés qu'une redistribution ou une accumulation de graisse corporelle peut se produire chez les patients recevant un traitement antirétroviral et que la cause et les effets à long terme de ces affections sur la santé ne sont pas connus à l'heure actuelle.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine tous les jours comme prescrit. Les patients ne doivent pas modifier la dose sans consulter leur médecin. Si une dose est oubliée, les patients doivent prendre la dose suivante dès que possible. Cependant, si une dose est sautée, le patient ne doit pas doubler la dose suivante. Les patients doivent être avisés de signaler à leur médecin l'utilisation de tout autre médicament.

### **Lamivudine**

Les patients doivent être informés que les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine contiennent une dose plus élevée du même ingrédient actif (lamivudine) que les comprimés et la solution buvable d'EPIVIR-HBV. Si une décision est prise d'inclure la lamivudine dans le régime de traitement du VIH d'un patient doublement infecté par le VIH et le VHB, la posologie de lamivudine contenue dans les comprimés combinés de lamivudine, stavudine et névirapine (et non EPIVIR-VHB) doit être utilisée.

Les patients co-infectés par le VIH et le VHB doivent être informés qu'une aggravation de la maladie hépatique s'est produite dans certains cas lorsque le traitement par la lamivudine a été interrompu. Les patients doivent être informés qu'ils doivent discuter de tout changement de régime avec leur médecin. Les patients doivent être informés que les effets à long terme de la lamivudine ne sont pas connus à ce jour.

Les parents ou les tuteurs doivent être avisés de surveiller les patients pédiatriques pour déceler les signes et les symptômes de pancréatite.

Les patients doivent être informés qu'une redistribution ou une accumulation de graisse corporelle peut se produire chez les patients recevant un traitement antirétroviral et que la cause et les effets à long terme de ces affections sur la santé ne sont pas connus à l'heure actuelle.

### **Stavudine:**

Les patients doivent être informés de l'importance d'une reconnaissance précoce des symptômes de l'hyperlactatémie symptomatique ou du syndrome d'acidose lactique, qui comprennent une perte de poids inexplicable, une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, de la fatigue, une dyspnée et une faiblesse motrice. Les patients chez qui ces symptômes se développent doivent consulter immédiatement un médecin. L'arrêt du traitement par la stavudine peut être nécessaire.

Les patients doivent être informés qu'une toxicité importante de la stavudine est la neuropathie périphérique. Les patients doivent être conscients que la neuropathie périphérique se manifeste par un engourdissement, des picotements ou des douleurs dans les mains ou les pieds, et que ces symptômes doivent être signalés à leur médecin. Les patients doivent être informés que la neuropathie périphérique survient plus fréquemment chez les patients qui ont une maladie VIH avancée ou des antécédents de neuropathie périphérique, et que l'arrêt de la stavudine peut être nécessaire si une toxicité se développe.

Les soignants d'enfants recevant un traitement par la stavudine doivent être informés de la détection et de la déclaration de la neuropathie périphérique.

### **Névirapine:**

Les patients doivent être informés de la possibilité d'une maladie hépatique sévère ou de réactions cutanées associées à la névirapine pouvant entraîner la mort. Les patients développant des signes ou des symptômes de maladie hépatique ou de réactions cutanées sévères doivent être informés d'arrêter la névirapine et de consulter immédiatement un médecin, y compris la réalisation d'une surveillance en laboratoire. Les symptômes de la maladie du foie comprennent la fatigue, les malaises, l'anorexie, les nausées, la jaunisse, les selles acholiques, la sensibilité du foie ou l'hépatomégalie. Les symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères comprennent une éruption cutanée accompagnée de fièvre, un malaise général, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des cloques, des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème facial et/ou une hépatite.

Une surveillance clinique et biologique intensive, y compris des tests de la fonction hépatique, est essentielle pendant les 18 premières semaines de traitement par la névirapine pour détecter une hépatotoxicité potentiellement mortelle et des réactions cutanées. Cependant, une maladie hépatique peut survenir après cette période, par conséquent la surveillance doit se poursuivre à intervalles fréquents tout au long du traitement par la névirapine. Une vigilance accrue est justifiée pendant les 6 premières semaines de traitement, qui est la période de plus grand risque d'événements hépatiques et de réactions cutanées. Les patients présentant des signes et des symptômes d'hépatite doivent arrêter la névirapine et consulter immédiatement un médecin. Si la névirapine est arrêtée en raison d'une hépatotoxicité, ne la reprenez pas. Patients, en particulier les femmes, présentant une augmentation du nombre de cellules CD4+ au début du traitement par la névirapine (> 250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et > 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes) présentent un risque considérablement plus élevé de développer des événements hépatiques symptomatiques, souvent associés à une éruption cutanée. Les patients doivent être informés que la co-infection par l'hépatite B ou C et/ou l'augmentation des tests de la fonction hépatique au début du traitement par la névirapine sont associées à un risque accru d'événements symptomatiques ultérieurs (6 semaines ou plus après le début de la névirapine) et à des augmentations asymptomatiques de la AST ou ALT (voir MISES EN GARDE, Événements hépatiques).

La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine surviennent au cours des 6 premières semaines suivant le début du traitement. Les patients doivent être informés que si une éruption cutanée survient au cours de la période initiale de deux semaines, la dose de névirapine ne doit pas être augmentée jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit résolue. Tout patient présentant une éruption cutanée doit faire évaluer immédiatement sa fonction hépatique. Les patients présentant des éruptions cutanées sévères ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter immédiatement la névirapine et consulter un médecin. La névirapine ne doit pas être réinstaurée après une éruption cutanée sévère ou une réaction d'hypersensibilité. Les femmes ont tendance à être plus à risque de développer une éruption cutanée associée à la névirapine.

Les contraceptifs oraux et autres méthodes hormonales de contraception ne doivent pas être utilisés comme seule méthode de contraception chez les femmes prenant de la névirapine, car la névirapine peut abaisser les concentrations plasmatiques de ces médicaments. De plus, lorsque des contraceptifs oraux sont utilisés pour la régulation hormonale pendant le traitement par la névirapine, l'effet thérapeutique de l'hormonothérapie doit être surveillé (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

D'après le métabolisme connu de la méthadone, la névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques de méthadone en augmentant son métabolisme hépatique. Un syndrome de sevrage narcotique a été rapporté chez des patients traités simultanément par la névirapine et la méthadone. Les patients maintenus à la méthadone commençant un traitement par la névirapine doivent être surveillés afin de détecter tout signe de sevrage et la dose de méthadone doit être ajustée en conséquence.

La névirapine peut interagir avec certains médicaments ; par conséquent, les patients doivent être avisés de signaler à leur médecin l'utilisation de tout autre médicament sur ordonnance ou en vente libre ou de produits à base de plantes, en particulier le millepertuis.

#### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

##### **Lamivudine**

La lamivudine est principalement éliminée dans les urines par sécrétion cationique organique active. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés simultanément doit être envisagée, en particulier lorsque leur principale voie d'élimination est la sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (par exemple, le triméthoprim).

Il a été démontré que TMP 160 mg/SMX 800 mg une fois par jour augmente l'exposition à la lamivudine (ASC) de 44 % (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Aucun changement de dose de l'un ou l'autre médicament n'est recommandé. Il n'existe aucune information concernant l'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine de doses plus élevées de TMP/SMX telles que celles utilisées pour traiter *Pneumonie à Pneumocystis carinii*. Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions avec d'autres médicaments ayant des mécanismes de clairance rénale similaires à ceux de la lamivudine.

La lamivudine et la zalcitabine peuvent inhiber la phosphorylation intracellulaire l'une de l'autre. Par conséquent, l'utilisation de la lamivudine en association avec la zalcitabine n'est pas recommandée.

##### **Stavudine**

(voir également PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La zidovudine inhibe de manière compétitive la phosphorylation intracellulaire de la stavudine. Par conséquent, l'utilisation de la zidovudine en association avec la stavudine doit être évitée.

*In vitro* les données indiquent que la phosphorylation de la stavudine est également inhibée à des concentrations pertinentes par la doxorubicine et la ribavirine. La signification clinique de ces *in vitro* les interactions sont inconnues ; par conséquent, l'utilisation concomitante de stavudine avec l'un ou l'autre de ces médicaments doit être entreprise avec prudence.

##### **Névirapine**

La névirapine est principalement métabolisée par le foie via les isoenzymes du cytochrome P450, 3A4 et 2B6. La névirapine est connue pour être un inducteur de ces enzymes. Par conséquent, les médicaments qui sont métabolisés par ces systèmes enzymatiques peuvent avoir des concentrations plasmatiques plus faibles que prévu lorsqu'ils sont co-administrés avec la névirapine.



Les changements pharmacocinétiques spécifiques qui se produisent avec la co-administration de névirapine et d'autres médicaments sont répertoriés dans la PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Tableau 3. Les commentaires cliniques sur les modifications posologiques possibles en fonction de ces changements pharmacocinétiques sont répertoriés dans le Tableau 4. sur les résultats d'études d'interactions médicamenteuses menées chez des sujets séropositifs pour le VIH-1, sauf indication contraire.

En plus des interactions médicamenteuses établies, il peut y avoir des interactions pharmacocinétiques potentielles entre la névirapine et d'autres classes de médicaments qui sont métabolisées par le système du cytochrome P450. Ces interactions médicamenteuses potentielles sont répertoriées dans le tableau 5. Bien qu'aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique chez des sujets séropositifs pour le VIH-1 n'ait été menée pour les classes de médicaments répertoriées dans le tableau 5, une surveillance clinique supplémentaire peut être justifiée lors de la co-administration de ces médicaments.

*Le in vitro* L'interaction entre la névirapine et l'agent antithrombotique warfarine est complexe. Par conséquent, lors de l'administration concomitante de ces médicaments, les taux plasmatiques de warfarine peuvent changer avec un potentiel d'augmentation du temps de coagulation. Lorsque la warfarine est co-administrée avec la névirapine, les niveaux d'anticoagulation doivent être surveillés fréquemment.

| <b>Tableau 4 : Interactions médicamenteuses établies : une modification de la dose ou du régime peut être recommandée sur la base des études sur les interactions médicamenteuses (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, tableau 1 pour l'ampleur de l'interaction)</b> |  |  |
|--|--|--|
| Nom du médicament  | Effectuer sur<br>Une concentration de<br>Névirapine ou<br>Médicament concomitant | Commentaire clinique   |
| Clarithromycine  | ↓ Clarithromycine<br>↑14-OH<br>clarithromycine                                   | L'exposition à la clarithromycine a été significativement réduite par la névirapine ; cependant, le métabolite 14-OH les concentrations ont été augmentées. Étant donné que le métabolite actif de la clarithromycine a une activité réduite contre le complexe Mycobacterium avium-intracellulare, l'activité globale contre ce pathogène peut être altérée. Les alternatives à la clarithromycine, telles que l'azithromycine, doivent être considérées. |
| Éfavirenz  | ↓ Éfavirenz  | Les doses appropriées pour cette combinaison ne sont pas établies.   |
| Éthinyle estradiol   | ↓ Éthinylestradiol   | Contraceptifs oraux et autres hormonaux  |

|                     |                               |   |
|---------------------|-------------------------------|---|
| et noréthindrone    | ↓ Noréthindrone               | les méthodes de contraception ne doivent pas être utilisées comme seule méthode de contraception chez les femmes prenant de la névirapine, car la névirapine peut abaisser les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Une méthode alternative ou complémentaire de contraception est recommandée.  |
| Fluconazole         | ↑ Névirapine                  | En raison du risque d'augmentation de l'exposition à la névirapine, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante et les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout effet indésirable associé à la névirapine.   |
| Indinavir           | ↓ Indinavir                   | Les doses appropriées pour cette association ne sont pas établies, mais une augmentation de la posologie de l'indinavir peut être obligatoire.  |
| Kétoconazole        | ↓ Kétoconazole                | La névirapine et le kétoconazole ne doivent pas être administrés de façon concomitante car une diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole peut réduire l'efficacité du médicament.  |
| Lopinavir/Ritonavir | ↓ Lopinavir                   | Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir à 533/133 mg deux fois par jour avec de la nourriture est recommandée en association avec la névirapine.   |
| Méthadone           | ↓ Méthadone <sub>un</sub>     | Les niveaux de méthadone peuvent être diminués ; des doses accrues peuvent être nécessaires pour prévenir les symptômes des opiacés<br>Retrait. Les patients maintenus à la méthadone commençant un traitement par la névirapine doivent être surveillés afin de détecter tout signe de sevrage et la dose de méthadone doit être ajustée en conséquence. |
| Nelfinavir          | ↓ Nelfinavir M8<br>Métabolite | La dose appropriée de nelfinavir en association avec la névirapine, en termes de sécurité et d'efficacité, n'a pas été établie.   |
|                     | ↓ Nelfinavir Cmin             |   |

|            |              |   |
|------------|--------------|---|
| Rifabutine | ↑ Rifabutine | Les concentrations de rifabutine et de ses métabolites ont été modérément augmentées. Cependant, en raison de la grande variabilité interindividuelle, certains patients peuvent connaître une forte augmentation de l'exposition à la rifabutine et peuvent présenter un risque plus élevé de toxicité de la rifabutine. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante administration. |
| Rifampine  | ↓ Névirapine | La névirapine et la rifampicine ne doivent pas être administrées simultanément car une diminution des concentrations plasmatiques de névirapine peut réduire l'efficacité du médicament. Les médecins devant traiter des patients co-infectés par la tuberculose et utilisant un régime contenant de la névirapine peuvent utiliser la rifabutine à la place.   |
| Saquinavir | ↓ Saquinavir | Les doses appropriées pour cette association ne sont pas établies, mais une augmentation de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.  |

unD'après des rapports de syndrome de sevrage des narcotiques chez des patients traités simultanément par la névirapine et la méthadone, et des preuves de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone

**Tableau 5 : Interactions médicamenteuses potentielles : à utiliser avec prudence, un ajustement posologique du médicament co-administré peut être nécessaire en raison d'une diminution possible de l'effet clinique**

**Exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées par co-administration avec la névirapine**

| Classe de drogue              | Exemples de médicaments                 |
|-------------------------------|---|
| Antiarythmiques               | Amiodarone, disopyramide, lidocaïne     |
| Anticonvulsivants             | Carbamazépine, clonazépam, éthosuximide |
| Antifongiques                 | Itraconazole                            |
| Bloqueurs de canaux calciques | Diltiazem, nifédipine, vérapamil        |
| Chimiothérapie anticancéreuse | Cyclophosphamide                        |
| Alcaloïdes de l'ergot         | Ergotamine                              |
| Immunosuppresseurs            | Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus     |
| Agents de motricité           | Cisapride                               |
| Agonistes opiacés             | Fentanyl                                |

| Exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par co-administration avec la névirapine |  |
|---|--|
| Antithrombotiques   | Warfarine<br>Effet potentiel sur l'anticoagulation. Une surveillance des taux d'anticoagulation est recommandée. |

**CANCÉROGÈNE, MUTAGÈNE, AFFAIBLISSEMENT DE LA FERTILITÉ Lamivudine:** Des études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez la souris et le rat n'ont montré aucun signe de potentiel carcinogène à des expositions jusqu'à 10 fois (souris) et 58 fois (rat) celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée pour l'infection par le VIH. La lamivudine n'a pas été active dans un dépistage de mutagénicité microbienne ou un *in vitro* test de transformation cellulaire, mais a montré une faible *in vitro* activité mutagène dans un test cytogénétique utilisant des lymphocytes humains en culture et dans le test du lymphome de souris. Cependant, la lamivudine n'a montré aucun signe de *in vivo* activité génotoxique chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg, produisant des taux plasmatiques de 35 à 45 fois ceux de l'homme à la dose recommandée pour l'infection par le VIH. Dans une étude sur les performances de reproduction, la lamivudine administrée à des rats à des doses allant jusqu'à 4 000 mg/kg/jour, produisant des taux plasmatiques 47 à 70 fois supérieurs à ceux de l'homme, n'a révélé aucun signe d'altération de la fertilité et aucun effet sur la survie, la croissance et le développement. au sevrage de la progéniture.

**Stavudine:** Dans des études de cancérogénicité de 2 ans chez la souris et le rat, la stavudine s'est avérée non cancérogène à des doses qui ont produit des expositions (ASC) 39 et 168 fois, respectivement, l'exposition humaine à la dose clinique recommandée. Des tumeurs bénignes et malignes du foie chez les souris et les rats et des tumeurs malignes de la vessie chez les rats mâles sont survenues à des niveaux d'exposition 250 (souris) et 732 (rats) fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée.

La stavudine ne s'est pas révélée mutagène dans les tests de mutation inverse d'Ames, d'E. coli ou de mutation génique directe de cellules de mammifères CHO/HGPRT, avec et sans activation métabolique. La stavudine a donné des résultats positifs dans le *in vitro* tests de clastogénèse lymphocytaire humaine et de fibroblastes de souris, et dans le *in vivo* test du micronoyau chez la souris. Dans le *in vitro* tests, la stavudine a augmenté la fréquence des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains (concentrations de 25 à 250 mcg/mL, sans activation métabolique) et augmenté la fréquence des foyers transformés dans les fibroblastes de souris (concentrations de 25 à 2500 mcg/mL, avec et sans activation métabolique). Dans le *in vivo* test du micronoyau, la stavudine était clastogène dans les cellules de la moelle osseuse après administration orale de stavudine à des souris à des doses de 600 à 2000 mg/kg/jour pendant 3 jours. Aucune preuve d'altération de la fertilité n'a été observée chez les rats avec des expositions (basées sur la Cmax) jusqu'à 216 fois celles observées après une dose clinique de 1 mg/kg/jour.

**Névirapine:** Longue-des études de cancérogénicité à long terme chez la souris et le rat ont été réalisées avec la névirapine. Des souris ont reçu des doses de 0, 50, 375 ou 750 mg/kg/jour pendant deux ans. Les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires ont augmenté à toutes les doses chez les mâles et aux deux doses élevées chez les femelles. Dans les études au cours desquelles des rats ont reçu de la névirapine à des doses de 0, 3,5, 17,5 ou 35 mg/kg/jour pendant deux ans, une augmentation des adénomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles à la dose élevée. L'exposition systémique (basée

sur les ASC) à toutes les doses dans les deux études animales étaient inférieures à celles mesurées chez l'homme à la dose de 200 mg bid. Le mécanisme du potentiel carcinogène est inconnu. Cependant, dans les tests de toxicologie génétique, la névirapine n'a montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène dans une batterie de *in vitro* et *in vivo* études. Ceux-ci comprenaient des tests microbiens pour la mutation génique (Ames : souches de *Salmonella* et *E. coli*), test de mutation génique de cellules de mammifères (CHO/HGPRT), tests cytogénétiques utilisant une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois et un test de micronoyau de moelle osseuse de souris après administration orale. Compte tenu de l'absence d'activité génotoxique de la névirapine, la pertinence pour l'homme des néoplasmes hépatocellulaires chez les souris et les rats traités à la névirapine n'est pas connue. Dans les études de toxicologie de la reproduction, des signes d'altération de la fertilité ont été observés chez des rats femelles à des doses fournissant une exposition systémique, basée sur l'ASC, approximativement équivalente à celle fournie avec la dose clinique recommandée de névirapine.

### **GROSSESSE:** Catégorie de grossesse C

La lamivudine, la stavudine et la névirapine sont toutes classées dans la catégorie C. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte. La lamivudine, la stavudine et les comprimés de névirapine ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

**Lamivudine:** Des études de reproduction ont été réalisées chez des rats et des lapins à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 4 000 mg/kg/jour et 1 000 mg/kg/jour, respectivement, produisant des concentrations plasmatiques jusqu'à environ 35 fois celles de la dose de VIH chez l'adulte. Aucun signe de tératogénéicité due à la lamivudine n'a été observé. Des signes de létalité embryonnaire précoce ont été observés chez le lapin à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés chez l'homme, mais il n'y avait aucune indication de cet effet chez le rat à des niveaux d'exposition jusqu'à 35 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme. Des études chez des rats et des lapins gravides ont montré que la lamivudine est transférée au fœtus par le placenta.

Dans 2 études cliniques menées en Afrique du Sud, des mesures pharmacocinétiques ont été effectuées sur des échantillons de femmes enceintes ayant reçu de la lamivudine à partir de la 38e semaine de gestation (10 femmes ayant reçu 150 mg deux fois par jour en association avec de la zidovudine et 10 ayant reçu de la lamivudine 300 mg deux fois par jour sans autres antirétroviraux) ou à partir de la 36e semaine de grossesse (16 femmes ayant reçu 150 mg de lamivudine deux fois par jour en association avec la zidovudine). Ces études n'ont pas été conçues ou alimentées pour fournir des informations sur l'efficacité. La pharmacocinétique de la lamivudine chez les femmes enceintes était similaire à celle obtenue après l'accouchement et chez les adultes non enceintes. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et de cordon. Dans un sous-ensemble de sujets chez qui des échantillons de liquide amniotique ont été obtenus après une rupture naturelle des membranes, les concentrations de liquide amniotique de lamivudine variaient de 1,2 à 2,5 mcg/mL (150 mg deux fois par jour) et de 2,1 à 5,2 mcg/mL (300 mg deux fois par jour). et étaient généralement supérieurs à 2 fois les taux sériques maternels. Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES pour les informations limitées sur l'innocuité en fin de grossesse disponibles dans ces études. La lamivudine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques.

**Stavudine:** Des études de reproduction ont été réalisées chez des rats et des lapins exposés (sur la base de  $C_{\text{maximum}}$ ) jusqu'à 399 et 183 fois, respectivement, celle observée à une dose clinique de 1 mg/kg/jour et n'ont révélé aucun signe de tératogénicité. L'incidence chez les fœtus d'une variation squelettique commune, ossification non ossifiée ou incomplète de la sternèbre, a augmenté chez les rats à 399 fois l'exposition humaine, alors qu'aucun effet n'a été observé à 216 fois l'exposition humaine. Une légère perte post-implantation a été notée à 216 fois l'exposition humaine sans aucun effet noté à environ 135 fois l'exposition humaine. Une augmentation de la mortalité néonatale précoce chez le rat (de la naissance à l'âge de 4 jours) s'est produite à 399 fois l'exposition humaine, tandis que la survie des nouveau-nés n'a pas été affectée à environ 135 fois l'exposition humaine. Une étude chez le rat a montré que la stavudine est transférée au fœtus par le placenta. La concentration dans le tissu fœtal était environ la moitié de la concentration dans le plasma maternel. Les études de reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine.

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées de la stavudine chez les femmes enceintes. La stavudine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Une acidose lactique mortelle a été rapportée chez des femmes enceintes ayant reçu l'association de stavudine et de didanosine avec d'autres agents antirétroviraux. Il n'est pas clair si la grossesse augmente le risque de syndrome d'acidose lactique/stéatose hépatique rapporté chez les personnes non enceintes recevant des analogues nucléosidiques. Les prestataires de soins de santé qui s'occupent de femmes enceintes infectées par le VIH et recevant de la stavudine doivent être attentifs au diagnostic précoce du syndrome d'acidose lactique/stéatose hépatique.

**Névirapine :** Aucune tératogénicité observable n'a été détectée dans les études de reproduction réalisées chez des rats et des lapins gravides. Chez le rat, une diminution significative du poids corporel du fœtus s'est produite à des doses fournissant une exposition systémique environ 50 % plus élevée, sur la base de l'ASC, que celle observée à la dose clinique humaine recommandée.

Les doses sans effet observable sur la mère et le développement chez le rat et le lapin ont produit des expositions systémiques environ équivalentes ou environ 50 % supérieures, respectivement, à celles observées à la dose quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'ASC. Des événements hépatiques sévères, y compris des décès, ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant un traitement chronique par la névirapine dans le cadre d'un traitement combiné de l'infection par le VIH-1. On ne sait pas si la grossesse augmente le risque déjà accru observé chez les femmes non enceintes (voir AVERTISSEMENT).

## **MÈRES ALLAITANTES**

**Les Centers for Disease Control and Prevention recommandent aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs bébés pour éviter le risque de transmission postnatale de l'infection par le VIH.** De plus, en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, les mères doivent être informées de ne pas allaiter si elles reçoivent des comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine.

**Lamivudine:** Une étude chez des rats allaitants ayant reçu 45 mg/kg de lamivudine a montré que les concentrations de lamivudine dans le lait étaient légèrement supérieures à celles dans le plasma. Lamivudine

est également excrété dans le lait maternel. Des échantillons de lait maternel provenant de 20 mères recevant la lamivudine en monothérapie (300 mg deux fois par jour) ou une thérapie combinée (150 mg de lamivudine deux fois par jour et 300 mg de zidovudine deux fois par jour) présentaient des concentrations mesurables de lamivudine.

**Stavudine:** Des études chez des rats en lactation ont démontré que la stavudine est excrétée dans le lait. Bien que l'on ne sache pas si la stavudine est excrétée dans le lait maternel, il existe un risque d'effets indésirables de la stavudine chez les nourrissons.

**Névirapine:** La névirapine est excrétée dans le lait maternel.

#### **USAGE PÉDIATRIQUE:**

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine sont recommandés chez les patients pédiatriques > 12 ans et pesant  $\geq 50$  kg.

#### **USAGE GÉRIATRIQUE:**

Les études cliniques sur la lamivudine, la stavudine et la névirapine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. En général, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être prudente, reflétant la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux. Étant donné que la lamivudine, la stavudine et les comprimés de névirapine sont une association à dose fixe, ils ne doivent pas être prescrits aux patients nécessitant une réduction de dose ou présentant une insuffisance rénale avec une CICr < 50 ml/min.

### **Stavudine**

Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Dans un programme d'accès élargi en monothérapie pour les patients atteints d'une infection à VIH avancée, une neuropathie périphérique ou des symptômes neuropathiques périphériques ont été observés chez 15/40 (38 %) patients âgés recevant 40 mg deux fois par jour et 8/51 (16 %) patients âgés recevant 20 mg deux fois du quotidien. Sur les quelque 12 000 patients inscrits au programme d'accès élargi, une neuropathie périphérique ou des symptômes neuropathiques périphériques se sont développés chez 30 % des patients recevant 40 mg deux fois par jour et 25 % des patients recevant 20 mg deux fois par jour. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme de neuropathie périphérique.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des événements indésirables avec la lamivudine, la stavudine et la névirapine peuvent être attendus avec l'utilisation des comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine. Les événements indésirables rapportés avec la lamivudine, la stavudine et la névirapine sont présentés ci-dessous.

#### **Lamivudine (*Adultes*)**

**Essais cliniques sur le VIH:** Les événements indésirables cliniques sélectionnés avec une fréquence  $\geq 5\%$  pendant le traitement par la lamivudine 150 mg deux fois par jour plus RÉTROVIR 200 mg 3 fois par jour par rapport à la zidovudine sont énumérés dans le tableau 6.

| <b>Tableau 6 : Événements cliniques indésirables sélectionnés (<math>\geq 5\%</math> de fréquence) dans quatre essais cliniques contrôlés</b> |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| Événement indésirable   | Lamivudine 150 mg<br>Deux fois par jour<br>plus RÉTROVIR<br>(n = 251) | RÉTROVIR *<br>(n = 230) |
| <b>Corps dans son ensemble</b>  |   |                         |
| Mal de crâne  | 35%   | 27%                     |
| Malaise & fatigue   | 27%   | 23%                     |
| Fièvre ou frissons  | dix%  | 12%                     |
| <b>Digestif</b>   |   |                         |
| Nausée  | 33%   | 29%                     |
| Diarrhée  | 18%   | 22%                     |
| Nausées Vomissements  | 13%   | 12%                     |
| Anorexie et/ou diminution de l'appétit  | dix%  | 7%                      |
| Douleurs abdominales  | 9%  | 11%                     |
| Crampes abdominales   | 6%  | 3%                      |
| Dyspepsie   | 5%  | 5%                      |
| <b>Système nerveux</b>  |   |                         |
| Neuropathie   | 12%   | dix%                    |
| Insomnie et autres troubles du sommeil  | 11%   | 7%                      |
| Vertiges  | dix%  | 4%                      |
| Troubles dépressifs   | 9%  | 4%                      |
| <b>Respiratoire</b>   |   |                         |
| Signes et symptômes nasaux  | 20%   | 11%                     |
| Toux  | 18%   | 13%                     |
| <b>La peau</b>  |   |                         |
| Éruptions cutanées  | 9%  | 6%                      |
| <b>Musculo-squelettique</b>   |   |                         |
| Douleur musculo-squelettique  | 12%   | dix%                    |
| Myalgie   | 8%  | 6%                      |
| Arthralgie  | 5%  | 5%                      |

\* Soit la zidovudine en monothérapie soit la zidovudine en association avec la zalcitabine.

Les types et fréquences d'événements indésirables cliniques rapportés chez les patients recevant de la lamivudine 300 mg une fois par jour ou de la lamivudine 150 mg deux fois par jour (dans les schémas thérapeutiques à 3 médicaments dans EPV20001 et EPV40001) étaient similaires. Les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes de traitement étaient les nausées, les étourdissements, la fatigue et/ou les malaises, les maux de tête, les rêves, l'insomnie et les autres troubles du sommeil et les éruptions cutanées.



Une pancréatite a été observée chez 9 des 2 613 patients adultes (0,3 %) qui ont reçu de la lamivudine dans les essais cliniques contrôlés EPV20001, NUCA3001, NUCB3001, NUCA3002, NUCB3002 et B3007.

Les anomalies de laboratoire sélectionnées observées pendant le traitement sont résumées dans le tableau 7.

| <b>Tableau 7 : Fréquences d'anomalies de laboratoire sélectionnées chez les adultes dans quatre études sur les paramètres de substitution de 24 semaines et une étude sur les paramètres cliniques</b> |  |                  |   |  |
|--|--|------------------|---|--|
| Test<br>(Niveau de seuil)  | Paramètre de substitution de 24 semaines<br>Etudes * |                  | Critère clinique<br>Étude *               |  |
|  | Lamivudine<br>plus<br>RÉTROVIR                       | RÉTROVIR<br>**/* | Lamivudine<br>plus<br>Courant<br>Thérapie | Placebo plus<br>Courant<br>Thérapie**/** |
| Nombre absolu de neutrophiles<br>( $< 750/\text{mm}^3$ )   | 7,2 %  | 5,4 %            | 15%                                       | 13%                                      |
| Hémoglobine ( $< 8 \text{ g/dL}$ )   | 2,9 %  | 1,8 %            | 2,2 %                                     | 3,4 %                                    |
| Plaquettes ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$ )   | 0,4 %  | 1,3 %            | 2,8 %                                     | 3,8 %                                    |
| ALT ( $> 5 \times \text{LSN}$ )  | 3,7 %  | 3,6 %            | 3,8 %                                     | 1,9 %                                    |
| ASAT ( $> 5 \times \text{LSN}$ )   | 1,7 %  | 1,8 %            | 4%  | 2,1 %                                    |
| Bilirubine ( $> 2,5 \times \text{LSN}$ )   | 0,8 %  | 0,4 %            | ND  | ND                                       |
| Amylase ( $> 2 \times \text{LSN}$ )  | 4,2 %  | 1,5 %            | 2,2 %                                     | 1,1 %                                    |

\* La durée médiane de l'étude était de 12 mois.

\*\* Soit la zidovudine en monothérapie, soit la zidovudine en association avec la zalcitabine.

\*\*\* Le traitement actuel était soit la zidovudine, soit la zidovudine plus la didanosine, soit la zidovudine plus la zalcitabine. LSN

= limite supérieure de la normale.

ND = Non fait.

Dans de petites études non contrôlées au cours desquelles des femmes enceintes ont reçu de la lamivudine seule ou en association avec de la zidovudine à partir des dernières semaines de grossesse (voir PRÉCAUTIONS : Grossesse), les événements indésirables rapportés comprenaient l'anémie, les infections des voies urinaires et les complications du travail et de l'accouchement. Dans l'expérience post-commercialisation, des anomalies de la fonction hépatique et des pancréatites ont été rapportées chez des femmes ayant reçu de la lamivudine en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pendant la grossesse. On ne sait pas si les risques d'événements indésirables associés à la lamivudine sont modifiés chez les femmes enceintes par rapport aux autres patients infectés par le VIH.

Les fréquences des anomalies de laboratoire sélectionnées signalées chez les patients recevant de la lamivudine 300 mg une fois par jour ou de la lamivudine 150 mg deux fois par jour (dans des schémas thérapeutiques à 3 médicaments) étaient similaires.

**Lamivudine chez les patients atteints d'hépatite B chronique:** Les essais cliniques sur l'hépatite B chronique ont utilisé une dose de lamivudine plus faible (100 mg par jour) que la dose utilisée pour traiter le VIH. Les événements indésirables les plus fréquents avec la lamivudine par rapport au placebo étaient les infections des oreilles, du nez et de la gorge (25 % contre 21 %) ; malaise et fatigue (24 % contre 28 %) ; et maux de tête (21 %

contre 21 %), respectivement. Les anomalies de laboratoire les plus fréquentes signalées avec la lamivudine étaient une élévation de l'ALT, une élévation de la lipase sérique, une élévation de la CPK et des élévations post-traitement des tests de la fonction hépatique. L'émergence de mutants viraux du VHB pendant le traitement par la lamivudine, associée à une sensibilité réduite aux médicaments et à une réponse au traitement diminuée, a également été signalée (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Veuillez consulter les informations de prescription complètes pour les comprimés EPIVIR-HBV et la solution orale pour plus d'informations.

### ***Observé pendant la pratique clinique***

En plus des événements indésirables rapportés lors des essais cliniques, les événements suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de la lamivudine. Parce qu'ils sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, les estimations de fréquence ne peuvent pas être faites. Ces événements ont été choisis pour inclusion en raison d'une combinaison de leur gravité, de leur fréquence de notification ou de leur lien de causalité potentiel avec la lamivudine.

*Corps dans son ensemble:* Redistribution/accumulation de graisse corporelle (voir PRÉCAUTIONS : Redistribution des graisses).

*Digestif:* Stomatite.

*Endocrinien et Métabolique:* Hyperglycémie.

*Général:* La faiblesse.

*Hémique et Lymphatique:* Anémie (y compris aplasie érythrocytaire pure et anémies sévères progressant sous traitement), lymphadénopathie, splénomégalie.

*Hépatique et pancréatique:* Acidose lactique et stéatose hépatique, pancréatite, exacerbation post-traitement de l'hépatite B (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Hypersensibilité:* Anaphylaxie, urticaire.

*Musculo-squelettique:* Faiblesse musculaire, élévation des CPK, rhabdomyolyse.

*Nerveux:* Paresthésie, neuropathie périphérique. *Respiratoire:* Bruits respiratoires anormaux/respiration sifflante. *La peau:* Alopécie, rash, prurit.

### **Stavudine(Adultes)**

Une acidose lactique mortelle est survenue chez des patients traités par la stavudine en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les patients suspects d'acidose lactique doivent immédiatement suspendre le traitement par la stavudine. L'arrêt définitif de la stavudine doit être envisagé chez les patients présentant une acidose lactique confirmée.

Le traitement par la stavudine a rarement été associé à une faiblesse motrice, survenant principalement dans le cadre d'une acidose lactique. Si une faiblesse motrice se développe, la stavudine doit être arrêtée.

Le traitement par la stavudine a également été associé à une neuropathie sensorielle périphérique, qui peut être sévère, est liée à la dose et survient plus fréquemment chez les patients traités avec d'autres médicaments qui ont été associés à une neuropathie (y compris la didanosine), chez les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé ou chez les patients ayant déjà présenté une neuropathie périphérique.

Les patients doivent être surveillés pour le développement d'une neuropathie, qui se manifeste généralement par un engourdissement, des picotements ou des douleurs dans les pieds ou les mains. La neuropathie périphérique liée à la stavudine peut disparaître si le traitement est interrompu rapidement. Dans certains cas,

les symptômes peuvent s'aggraver temporairement après l'arrêt du traitement. Si les symptômes disparaissent complètement, les patients peuvent tolérer la reprise du traitement à la moitié de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si la neuropathie réapparaît après la reprise, l'arrêt définitif de la stavudine doit être envisagé.

Lorsque la stavudine est utilisée en association avec d'autres agents ayant des toxicités similaires, l'incidence des événements indésirables peut être plus élevée que lorsque la stavudine est utilisée seule. La pancréatite, la neuropathie périphérique et les anomalies de la fonction hépatique surviennent plus fréquemment chez les patients traités par l'association de stavudine et de didanosine, avec ou sans hydroxyurée. Une pancréatite fatale et une hépatotoxicité peuvent survenir plus fréquemment chez les patients traités par la stavudine en association avec la didanosine et l'hydroxyurée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Certains événements indésirables cliniques survenus chez des patients adultes recevant de la stavudine dans une étude contrôlée en monothérapie sont présentés dans le tableau 8.

| <b>Tableau 8 : Événements cliniques indésirables sélectionnés dans l'étude sur la monothérapie<sup>un</sup></b> |  |   |
|---|--|---|
| Événements indésirables   | Pourcentage (%)  |   |
|   | Stavudine <sup>b</sup> (40mg<br>deux fois par jour)<br>(n=412) | Zidovudine (200<br>mg 3 fois par jour)<br>(n=402) |
| Mal de crâne  | 54   | 49  |
| Diarrhée  | 50   | 44  |
| Neurologique périphérique<br>Symptômes/neuropathie  | 52   | 39  |
| Éruption  | 40   | 35  |
| Nausée et vomissements  | 39   | 44  |

<sup>un</sup>Toute gravité, quelle que soit la relation avec le médicament à l'étude.

<sup>b</sup>Durée médiane du traitement à la stavudine = 79 semaines ; durée médiane du traitement par zidovudine = 53 semaines.

Une pancréatite a été observée chez 3 des 412 patients adultes ayant reçu de la stavudine dans une étude contrôlée en monothérapie.

Les effets indésirables cliniques sélectionnés survenus chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux recevant de la stavudine dans le cadre de deux études contrôlées sur l'association sont présentés dans le tableau 9.

| <b>Tableau 9 : Événements cliniques indésirables sélectionnés<sup>un</sup> dans les études de thérapie combinée</b> |                 |                      |
|---|-----------------|----------------------|
|   | Pourcentage (%) |                      |
|   | Étude           | Étude 2 <sup>b</sup> |
|   |                 |                      |

| Événements indésirables                            | Stavudine + lamivudine+ indinavir (n=100c) | Zidovudine+ lamivudine+ indinavir (n=102) | Stavudine + didanosine+ indinavir (n=102c) | Zidovudine+ lamivudine+ indinavir (n=103) |
|--|--|---|--|---|
| Nausée   | 43   | 63  | 53   | 67  |
| Diarrhée   | 34   | 16  | 45   | 39  |
| Mal de crâne                                       | 25   | 26  | 46   | 37  |
| Éruption   | 18   | 13  | 30   | 18  |
| Vomissement  | 18   | 33  | 30   | 35  |
| Neurologique périphérique<br>Symptômes/neuropathie | 8  | 7   | 21   | dix                                       |

<sup>a</sup>Toute gravité, quelle que soit la relation avec le régime de l'étude

<sup>b</sup>L'étude 2 a comparé deux schémas thérapeutiques à triple association chez 205 patients naïfs de traitement. Les patients ont reçu soit de la stavudine (40 mg deux fois par jour) plus de la didanosine plus de l'indinavir, soit de la zidovudine plus de la lamivudine plus de l'indinavir.

<sup>c</sup>Durée du traitement par stavudine = 48 semaines.

Une pancréatite entraînant la mort a été observée chez des patients traités par stavudine plus didanosine, avec ou sans hydroxyurée, dans des études cliniques contrôlées et dans des rapports post-commercialisation.

Les anomalies de laboratoire sélectionnées signalées dans une étude contrôlée en monothérapie sont présentées dans le tableau 10.

| <b>Tableau 10 : Anomalies de laboratoire sélectionnées pour adultes dans l'étude en monothérapie<sup>a, b</sup></b> |  |   |
|---|--|---|
|   | Pourcentage (%)                              |   |
| Paramètre   | Stavudine (40 mg deux fois par jour) (n=412) | Zidovudine (200 mg 3 fois par jour) (n=402) |
| AST (SGOT) (> 5 x LSN)  | 11   | dix   |
| ALT (SGPT) (> 5 x LSN)  | 13   | 11  |
| Amylase ( $\geq 1,4$ x LSN)   | 14   | 13  |

<sup>a</sup>Données présentées pour les patients pour lesquels des évaluations de laboratoire ont été effectuées

<sup>b</sup>Durée médiane du traitement à la stavudine = 79 semaines ; durée médiane du traitement par zidovudine = 53 semaines. LSN = limite supérieure de la normale.

Les anomalies de laboratoire sélectionnées signalées dans les études d'association à deux contrôles sont fournies dans les tableaux 11 et 12.

| <b>Tableau 11 : Anomalies de laboratoire sélectionnées dans deux études de thérapie combinée (grades 3-4)</b> |                 |
|---|-----------------|
|   | Pourcentage (%) |
|   |                 |

| Paramètre               | Étude 1                                   |   | Étude 2                                   |   |
|-------------------------|---|---|---|---|
|                         | Stavudine + lamivudine+ indinavir (n=100) | Zidovudine+ lamivudine+ indinavir (n=102) | Stavudine + didanosine+ indinavir (n=102) | Zidovudine+ lamivudine+ indinavir (n=103) |
| Bilirubine (>2,6 x LSN) | 7   | 6   | 16  | 8   |
| AST (SGOT) (>5 x LSN)   | 5   | 2   | 7   | 7   |
| ALT (SGPT) (>5 x LSN)   | 6   | 2   | 8   | 5   |
| GGT (>5 x LSN)          | 2   | 2   | 5   | 2   |
| Lipase (>2 x LSN)       | 6   | 3   | 5   | 5   |
| Amylase (>2 x LSN)      | 4   | <1  | 8   | 2   |

LSN = limite supérieure de la normale.

**Tableau 12 : Anomalies de laboratoire sélectionnées dans 2 études sur la polythérapie (tous grades confondus)**

| Paramètre        | Pourcentage (%)                           |   |   |   |
|------------------|---|---|---|---|
|                  | Étude 1                                   |   | Étude 2                                   |   |
|                  | Stavudine + lamivudine+ indinavir (n=100) | Zidovudine+ lamivudine+ indinavir (n=102) | Stavudine + didanosine+ indinavir (n=102) | Zidovudine+ lamivudine+ indinavir (n=103) |
| Total Bilirubine | 65  | 60  | 68  | 55  |
| ASAT (SGOT)      | 42  | 20  | 53  | 20  |
| ALT (SGPT)       | 40  | 20  | 50  | 18  |
| GGT              | 15  | 8   | 28  | 12  |
| Lipase           | 27  | 12  | 26  | 19  |
| Amylase          | 21  | 19  | 31  | 17  |

### ***Observé pendant la pratique clinique***

Les événements suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de la stavudine. Parce qu'ils sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, les estimations de fréquence ne peuvent pas être faites. Ces événements ont été choisis pour inclusion en raison de leur gravité, de leur fréquence de notification, de leur lien de causalité avec la stavudine ou d'une combinaison de ces facteurs.

*Corps dans son ensemble*- douleurs abdominales, réaction allergique, frissons/fièvre et redistribution/accumulation de graisse corporelle (voir PRÉCAUTIONS : Redistribution des graisses). *Désordres digestifs*- anorexie.

*Troubles des glandes exocrines*- pancréatite [y compris des cas mortels (voir MISES EN GARDE)].

*Troubles hématologiques*- anémie, leucopénie et thrombocytopénie. *Le foie*- hyperlactatémie/acidose lactique symptomatique et stéatose hépatique (voir MISES EN GARDE), hépatite et insuffisance hépatique.

*Musculo-squelettique*- myalgie.

*Système nerveux*- insomnie, faiblesse motrice sévère (le plus souvent rapportée dans le cadre d'une acidose lactique, voir MISES EN GARDE).

### **Névirapine:**

Les effets indésirables les plus graves associés à la névirapine sont l'hépatite/l'insuffisance hépatique, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et les réactions d'hypersensibilité. L'hépatite/insuffisance hépatique peut être isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité qui peuvent inclure une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, cloques, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, éosinophilie, granulocytopénie, lymphadénopathie, ou dysfonctionnement rénal (voir MISES EN GARDE).

### ***Adultes:***

La toxicité clinique la plus fréquente de la névirapine est l'éruption cutanée, qui peut être grave ou menacer le pronostic vital (voir MISES EN GARDE). Les éruptions cutanées surviennent le plus souvent au cours des 6 premières semaines de traitement. Les éruptions cutanées sont généralement des éruptions cutanées érythémateuses maculopapuleuses légères à modérées, avec ou sans prurit, localisées sur le tronc, le visage et les extrémités. Dans des essais cliniques contrôlés, des éruptions cutanées de grade 1 et 2 ont été rapportées chez 13,3 % des patients recevant de la névirapine contre 5,8 % recevant le placebo au cours des 6 premières semaines de traitement. Des éruptions cutanées de grade 3 et 4 ont été signalées chez 1,5 % des sujets recevant la névirapine comparativement à 0,1 % des sujets recevant le placebo. Les femmes ont tendance à être plus à risque de développer une éruption cutanée associée à la névirapine.

Dans les essais cliniques contrôlés, des événements hépatiques symptomatiques, quelle que soit leur gravité, sont survenus chez 4 % (intervalle de 0 % à 11 %) des patients ayant reçu de la névirapine et 1,2 % des patients des groupes témoins. Sexe féminin et taux de CD4+ plus élevé (>250 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes et > 400 cellules/mm<sup>3</sup> chez les hommes) exposent les patients à un risque accru de ces événements (voir MISES EN GARDE).

Des élévations asymptomatiques des transaminases (AST ou ALT > 5X LSN) ont été observées chez 5,8 % (intervalle de 0 % à 9,2 %) des patients ayant reçu de la névirapine et 5,5 % des patients des groupes témoins. La co-infection par l'hépatite B ou C et/ou l'augmentation des tests de la fonction hépatique au début du traitement par la névirapine sont associées à un risque accru d'événements symptomatiques ultérieurs (6 semaines ou plus après le début de la névirapine) et à des augmentations asymptomatiques de l'AST ou de l'ALT.

Les effets indésirables d'intensité modérée ou sévère liés au traitement observés chez > 2 % des patients recevant de la névirapine dans les essais contrôlés par placebo sont présentés dans le tableau 13.

| <b>Tableau 13 : Pourcentage de patients présentant des événements modérés ou graves liés au médicament dans les essais contrôlés par placebo chez l'adulte</b> |                         |                  |                                      |                 |
|--|-------------------------|------------------|--------------------------------------|-----------------|
|  | Essai 1090 <sub>1</sub> |                  | Essais 1037, 1038, 1046 <sub>2</sub> |                 |
|  | Névirapine (n=1121)     | Placebo (n=1128) | Névirapine (n=253)                   | Placebo (n=203) |
| Exposition médiane (semaines)  | 58                      | 52               | 28                                   | 28              |
| Tout événement indésirable   | 14,5 %                  | 11,1 %           | 31,6 %                               | 13,3 %          |
| Éruption   | 5.1                     | 1.8              | 6.7                                  | 1.5             |
| Nausée   | 0,5                     | 1.1              | 8.7                                  | 3.9             |
| Granulocytopénie   | 1.8                     | 2.8              | 0,4                                  | 0               |
| Mal de crâne   | 0,7                     | 0,4              | 3.6                                  | 0,5             |
| Fatigue  | 0,2                     | 0,3              | 4.7                                  | 3.9             |
| Diarrhée   | 0,2                     | 0,8              | 2                                    | 0,5             |
| Douleur abdominale   | 0,1                     | 0,4              | 2                                    | 0               |
| Myalgie  | 0,2                     | 0                | 1.2                                  | 2               |

<sup>1</sup>Le traitement de fond comprenait la lamivudine pour tous les patients et des combinaisons d'INTI et d'IP. Les patients avaient un nombre de cellules CD4+ <200 cellules/mm<sup>3</sup>.

<sup>2</sup>Le traitement de fond comprenait la zidovudine et la zidovudine plus la didanosine ; une monothérapie à la névirapine a été administrée à certains patients. Les patients avaient un nombre de cellules CD4+ > 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

**Anomalies de laboratoire :** Des anomalies des tests de la fonction hépatique (AST, ALT) ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant de la névirapine que chez les témoins (Tableau 14). Des élévations asymptomatiques de la GGT sont fréquentes mais ne constituent pas une contre-indication à la poursuite du traitement par la névirapine en l'absence d'élévations des autres tests de la fonction hépatique. D'autres anomalies biologiques (bilirubine, anémie, neutropénie, thrombocytopenie) ont été observées avec des fréquences similaires dans les essais cliniques comparant la névirapine et les schémas témoins (voir tableau 14).

| <b>Tableau 14 : Pourcentage de patients adultes présentant des anomalies de laboratoire</b> |                         |                    |
|---|-------------------------|--------------------|
|   | Essai 1090 <sub>1</sub> | Essais 1037, 1038, |
|   |                         |                    |

|                                    |            |         | 1046 <sub>2</sub> |         |
|------------------------------------|------------|---------|-------------------|---------|
|                                    | Névirapine | Placebo | Névirapine        | Placebo |
| Anomalie de laboratoire            | n=1121     | n=1128  | n=253             | n=203   |
| Chimie sanguine                    |            |         |                   |         |
| SGPT (ALT) > 250 U/L               | 5,3 %      | 4,4 %   | 14%               | 4%      |
| SGOT (AST) > 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 g/dL                | 3.2        | 4.1     | 0                 | 0       |
| Plaquettes <50 000/mm <sup>3</sup> | 1.3        | 1       | 0,4               | 1.5     |
| Neutrophiles <750/mm <sup>3</sup>  | 13.3       | 13.5    | 3.6               | 1       |

<sup>1</sup>Le traitement de fond comprenait la lamivudine pour tous les patients et des combinaisons d'INTI et d'IP. Les patients avaient un nombre de cellules CD4+ <200 cellules/mm<sup>3</sup>.

<sup>2</sup>Le traitement de fond comprenait la zidovudine et la zidovudine plus la didanosine ; une monothérapie à la névirapine a été administrée à certains patients. Les patients avaient un nombre de cellules CD4+ > 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

### **Observé pendant la pratique clinique**

En plus des événements indésirables identifiés au cours des essais cliniques, les événements suivants ont été rapportés avec l'utilisation de la névirapine dans la pratique clinique :

*Corps dans son ensemble* : fièvre, somnolence, sevrage médicamenteux (voir PRÉCAUTIONS : *Interactions médicamenteuses*), redistribution/accumulation de graisse corporelle (voir PRÉCAUTIONS, *Redistribution des graisses*)

*Gastro-intestinal* : vomissement

*Foie et Biliaire* : ictère, hépatite fulminante et cholestatique, nécrose hépatique, insuffisance hépatique

*Hématologie* : anémie, éosinophilie, neutropénie

*Musculo-squelettique* : arthralgie *Neurologique* :

paresthésie

*Peau et appendices* : des réactions allergiques telles que l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, les éruptions bulleuses, la stomatite ulcéreuse et l'urticaire ont toutes été rapportées. En outre, syndrome d'hypersensibilité et réactions d'hypersensibilité avec éruption cutanée associées à des manifestations constitutionnelles telles que fièvre, cloques, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, douleurs musculaires ou articulaires, malaise général, fatigue ou anomalies hépatiques importantes (voir MISES EN GARDE) plus un ou plusieurs des cas suivants : hépatite, éosinophilie, granulocytopenie, lymphadénopathie et/ou dysfonctionnement rénal ont été rapportés avec l'utilisation de la névirapine.

## **SURDOSAGE**

**Lamivudine** : Il n'existe aucun antidote connu pour la lamivudine. Un cas d'adulte ayant ingéré 6 g de lamivudine a été rapporté ; aucun signe ou symptôme clinique n'a été noté et les tests hématologiques sont restés normaux. Deux cas de surdosage pédiatrique ont été rapportés dans ACTG300. Un cas était une dose unique de 7 mg/kg de lamivudine ; le deuxième cas



impliquait l'utilisation de 5 mg/kg de lamivudine deux fois par jour pendant 30 jours. Aucun signe ou symptôme clinique n'a été noté dans les deux cas. Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse continue apporterait un bénéfice clinique en cas de surdosage de lamivudine. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué si nécessaire.

**Stavudine.**L'expérience avec des adultes traités avec 12 à 24 fois la dose quotidienne recommandée n'a révélé aucune toxicité aiguë. Les complications d'un surdosage chronique comprennent la neuropathie périphérique et la toxicité hépatique. La stavudine peut être éliminée par hémodialyse ; la clairance d'hémodialyse moyenne  $\pm$  ET de la stavudine est de  $120 \pm 18$  mL/min. L'élimination de la stavudine par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

**Névirapine.**Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage en névirapine. Des cas de surdosage de névirapine à des doses allant de 800 à 1800 mg par jour pendant 15 jours maximum ont été rapportés. Les patients ont présenté des événements tels que œdème, érythème noueux, fatigue, fièvre, céphalées, insomnie, nausées, infiltrats pulmonaires, éruption cutanée, vertiges, vomissements et perte de poids. Tous les événements ont disparu après l'arrêt de la névirapine.

## DOSAGE ET ADMINISTRATION

### *Adultes*

#### **Période d'introduction (14 jours initiaux de dosage) :**

Une période d'introduction de 14 jours avec la névirapine une fois par jour a été associée à des risques plus faibles d'éruption cutanée. Par conséquent, le régime suivant est recommandé pour les 14 premiers jours de dosage :

***Pour les patients adultes  $\geq 60$  kg:***Un comprimé de lamivudine, stavudine et névirapine, 150 mg/40 mg/200 mg pris une fois par jour suivi d'une dose orale quotidienne de lamivudine 150 mg et de stavudine 40 mg 12 heures plus tard en utilisant une formulation alternative de ces médicaments.

***Pour les patients  $< 60$  kg:***Un comprimé de lamivudine, stavudine et névirapine, 150 mg/30 mg/200 mg pris une fois par jour suivi d'une dose orale quotidienne de lamivudine 150 mg et de stavudine 30 mg 12 heures plus tard.

#### **Maintenance:**

Si les 14 premiers jours de névirapine sont tolérés sans aucune réaction d'hypersensibilité (p. ex. éruption cutanée, anomalies des tests de la fonction hépatique ; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), la dose orale d'entretien recommandée est la suivante :

***Pour les patients  $\geq 60$  kg:***Un comprimé de lamivudine, stavudine et névirapine, 150 mg/40 mg/200 mg pris deux fois par jour (à intervalles de 12 heures).

***Pour les patients  $< 60$  kg:***Un comprimé de lamivudine, stavudine et névirapine, 150 mg/30 mg/200 mg pris deux fois par jour (à intervalles de 12 heures).

Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine doivent être pris à intervalles de 12 heures à jeun.

Étant donné que les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine sont des comprimés combinés à dose fixe, ils ne doivent pas être prescrits aux patients nécessitant un ajustement posologique ou à ceux présentant des effets indésirables limitant la dose.

### ***Pédiatrie***

Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine 150 mg/30 mg/200 mg sont recommandés pour les patients pédiatriques > 12 ans et pesant  $\geq$  50 kg. Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine 150 mg/40 mg/200 mg sont recommandés pour les patients pédiatriques > 12 ans et pesant  $\geq$  60 kg.

### ***Gériatrie***

Bien qu'aucune modification posologique spécifique ne soit recommandée, la prudence s'impose lorsque la lamivudine, la stavudine et les comprimés de névirapine sont administrés à des patients gériatriques (> 65 ans).

### **Surveillance**

Les patients doivent être surveillés pour le développement d'une neuropathie périphérique, qui se caractérise généralement par un engourdissement, des picotements ou des douleurs dans les pieds ou les mains. Si ces symptômes apparaissent, le traitement par la lamivudine, la stavudine et la névirapine doit être interrompu. Les symptômes peuvent disparaître si le traitement est arrêté rapidement. Certains patients peuvent présenter une aggravation temporaire des symptômes après l'arrêt du traitement.

Une surveillance clinique et biologique intensive, y compris des tests de la fonction hépatique, est essentielle au départ et pendant les 18 premières semaines de traitement. La fréquence optimale de surveillance pendant cette période n'a pas été établie. Certains experts recommandent une surveillance clinique et biologique plus d'une fois par mois et, en particulier, incluraient la surveillance des tests de la fonction hépatique au départ, avant l'augmentation de la dose et deux semaines après l'augmentation de la dose. Après la période initiale de 18 semaines, une surveillance clinique et biologique fréquente doit se poursuivre tout au long du traitement. Dans certains cas, l'atteinte hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement.

Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine doivent être arrêtés si les patients présentent une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de signes constitutionnels. Les patients présentant une éruption cutanée au cours de la période initiale de 14 jours de 200 mg/jour ne doivent pas voir leur dose de névirapine augmentée jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit résolue (voir MISES EN GARDE). Les comprimés combinés de lamivudine, stavudine et névirapine peuvent provoquer une hépatite. En cas d'hépatite clinique, les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine doivent être arrêtés. Ne redémarrez pas les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine après la guérison (voir MISES EN GARDE).

Les patients qui interrompent le traitement par lamivudine, stavudine et névirapine comprimés pendant plus de 7 jours doivent recommencer avec la dose initiale recommandée de 14 jours de lamivudine, stavudine et névirapine comprimés une fois par jour, suivie d'une dose quotidienne de lamivudine et de stavudine 12 heures plus tard. Après 14 jours, l'administration quotidienne de lamivudine, stavudine et névirapine comprimés peut être reprise.

*Insuffisance hépatique* .La prudence s'impose lorsque la lamivudine, la stavudine et les comprimés de névirapine sont administrés à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine ne doivent pas être administrés aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

*Insuffisance rénale*.Les comprimés de lamivudine, de stavudine et de névirapine ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 50$  ml/min.

Remarque : la zidovudine en association avec la lamivudine, la névirapine et les comprimés de stavudine n'est pas recommandée (voir **PRÉCAUTIONS**: Interactions médicamenteuses). La didanosine en association avec la lamivudine, la névirapine et les comprimés combinés de stavudine n'est pas recommandée (voir **Avertissements et précautions**).

#### **COMMENT FOURNIE**

Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine 150 mg/30 mg/200 mg sont rose clair et les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine 150 mg/40 mg/200 mg sont de couleur jaune clair. Les comprimés aux deux dosages sont des comprimés circulaires et plats à bords biseautés avec SLN gravé d'un côté uni de l'autre côté. Les comprimés sont fournis dans un récipient en PEHD de 60.

**Stockage**:Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine ne doivent pas être conservés au-dessus de 25 °C (77 °F). Protéger de la lumière. Conserver dans un récipient bien fermé. Conserver dans un endroit sûr hors de portée des enfants.

**Fabriqué par:**  
**STRIDES ARCOLAB LIMITED,**  
**BANGALORE,**  
**INDE.**

A L'ATTENTION DES PHARMACIENS : Détacher le « Guide des médicaments » et se passer du produit.

## GUIDE DES MÉDICAMENTS

### Comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine

(Lamivudine 150 mg, Stavudine 30 mg et Névirapine 200 mg)

(Lamivudine 150 mg, Stavudine 40 mg et Névirapine 200 mg)

**Nom générique:** Lamivudine/Stavudine/Névirapine (lah MIH vue deen/STA vue deen / na VAIR a peen) comprimés.

Lisez ce guide des médicaments avant de commencer à prendre **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** et chaque fois que vous obtenez une recharge car il peut y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas une discussion avec votre médecin. Vous et votre médecin devriez discuter **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** lorsque vous commencez à prendre vos médicaments et lors des contrôles réguliers. Vous devez rester sous les soins d'un médecin pendant l'utilisation **COMPRIMÉS ASSOCIÉS LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. Vous devriez consulter votre médecin avant d'apporter des modifications à vos médicaments, sauf dans les circonstances particulières décrites ci-dessous concernant les éruptions cutanées ou les problèmes de foie.

### Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur les COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE ?

Votre médecin vous dira combien **Comprimés de lamivudine, névirapine et stavudine** prendre et à quelle fréquence les prendre. Votre médecin déterminera votre dose en fonction de votre poids corporel, de votre fonction rénale et hépatique.

Prendre **Comprimés de lamivudine, névirapine et stavudine** exactement comme indiqué. Ne prenez pas plus que ce que le médecin vous a dit. Vérifiez attentivement l'étiquette pour savoir quelle quantité prendre et à quelle fréquence.

**Votre médecin vous recommandera de prendre Comprimés de lamivudine, névirapine et stavudine deux fois par jour uniquement si vous avez toléré une période « préliminaire » de deux semaines au cours de laquelle vous avez reçu des comprimés contenant 200 mg de névirapine une fois par jour (avec des comprimés contenant de la lamivudine et de la stavudine pris deux fois par jour) .**

**Les patients prenant des comprimés de LAMIVUDINE, de STAVUDINE et de NÉVIRAPINE peuvent développer une maladie hépatique grave ou des réactions cutanées pouvant entraîner la mort.** Le risque de ces réactions est le plus élevé au cours des 18 premières semaines de traitement, mais ces réactions peuvent également survenir plus tard.

### *Réactions hépatiques*

Tout patient peut éprouver des problèmes de foie pendant qu'il prend des comprimés de LAMIVUDINE, de STAVUDINE et de NÉVIRAPINE. Cependant, les femmes et les patients qui ont un taux de CD4 plus élevé lorsqu'ils commencent un traitement par LAMIVUDINE, STAVUDINE ET COMPRIMÉS DE NÉVIRAPINE ont un plus grand risque de développer des lésions hépatiques. Femmes avec un nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm<sup>3</sup> sont les plus exposés à ces événements. Si vous êtes une femme avec des CD4 > 250 cellules/mm<sup>3</sup> ou un homme avec CD4 > 400 cellules/mm<sup>3</sup> vous ne devez pas commencer à prendre LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS à moins que vous et votre médecin ayez décidé que les avantages l'emportent sur les risques. Les problèmes de foie sont souvent accompagnés d'une éruption cutanée.

Les patients commençant **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** avec des tests de la fonction hépatique anormaux et les patients atteints d'hépatite B ou C ont plus de chances de développer d'autres augmentations des tests de la fonction hépatique après avoir commencé **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** et tout au long de la thérapie.

**Dans de rares cas, des problèmes hépatiques ont entraîné une insuffisance hépatique et peuvent entraîner une greffe du foie ou la mort. Par conséquent, si vous développez l'un des symptômes suivants de problèmes hépatiques, arrêtez de prendre LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS et appelez immédiatement votre médecin :**

- malaise général ou symptômes « grippaux »,
- fatigue,
- nausées (sensation de mal au ventre),
- manque d'appétit
- jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux,
- urine foncée (couleur thé),
- selles pâles (selles),
- douleur, courbatures ou sensibilité au toucher du côté droit sous les côtes.

Votre médecin doit vous contrôler et faire souvent des analyses de sang pour vérifier votre fonction hépatique au cours des 18 premières semaines de traitement. Les contrôles des problèmes hépatiques doivent se poursuivre régulièrement pendant le traitement par **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**.

**Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B. Patients infectés par le VHB, qui prennent des comprimés de LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** puis l'arrêtent, peuvent avoir des « poussées » de leur hépatite. La « poussée » se produit lorsque la maladie revient soudainement d'une manière pire qu'avant. Si vous avez une infection par le VHB, votre médecin doit surveiller étroitement votre fonction hépatique pendant plusieurs mois après l'arrêt de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. Vous devrez peut-être prendre des médicaments anti-VHB.

**Utiliser avec des régimes à base d'interféron et de ribavirine.** Une aggravation de la maladie hépatique (entraînant parfois la mort) est survenue chez des patients infectés à la fois par le VIH et l'hépatite C qui prenaient des médicaments anti-VIH et qui étaient également traités pour l'hépatite C avec de l'interféron avec ou sans ribavirine. Si vous prenez **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** ainsi que l'interféron avec ou sans ribavirine et que vous ressentez des effets indésirables, assurez-vous d'en informer votre médecin.

#### ***Réactions cutanées***

L'éruption cutanée est l'effet secondaire le plus fréquent de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. La plupart des éruptions cutanées surviennent au cours des 6 premières semaines de traitement. Chez un petit nombre de patients, **l'éruption cutanée peut être grave et entraîner la mort. Donc, si vous développez une éruption cutanée accompagnée de l'un des symptômes suivants, arrêtez d'utiliser les COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE et appelez immédiatement votre médecin :**

- malaise général ou symptômes « grippaux »,
- fièvre,
- douleurs musculaires ou articulaires,
- conjonctivite (yeux rouges ou enflammés, comme « œil rose »,
- ampoules,
- plaies buccales,
- gonflement de votre visage,
- fatigue,
- l'un des symptômes de problèmes de foie discutés ci-dessus

**Si votre médecin vous dit d'arrêter le traitement par LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS parce que vous avez présenté les réactions hépatiques ou cutanées graves décrites ci-dessus, ne prenez plus jamais LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS.**

#### ***Acidose lactique***

**COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peut provoquer une affection appelée acidose lactique, associée à une hypertrophie du foie. Les symptômes de l'acidose lactique peuvent inclure :

- se sentir très faible et fatigué ;
- nausées, vomissements ou malaises gastriques inhabituels ou inattendus ;
- essoufflement;
- faiblesse dans les bras et les jambes.

Si vous remarquez ces symptômes ou si votre état de santé change soudainement, arrêtez de prendre **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE et appelez immédiatement votre médecin.** L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Cet effet indésirable rare mais grave survient plus souvent chez les femmes (y compris les femmes enceintes), les patients en surpoids et ceux qui prennent des médicaments nucléosidiques depuis un certain temps.

très longtemps. Si vous souffrez d'une maladie du foie, vous pouvez également être plus à risque de contracter cette maladie. Pendant que vous êtes traité avec **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**, votre médecin vous surveillera étroitement afin de déceler tout signe indiquant que vous pourriez développer une acidose lactique.

### ***Pancréatite***

**LES COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE peuvent provoquer une pancréatite**, une dangereuse inflammation du pancréas. Cela peut causer la mort. **Informez immédiatement votre médecin si vous développez des douleurs à l'estomac, des nausées ou des vomissements. Ceux-ci peuvent être des signes de pancréatite.** Informez votre médecin si vous avez déjà eu une pancréatite, si vous buvez régulièrement des boissons alcoolisées ou si vous avez des calculs biliaires. La pancréatite survient plus souvent chez les patients atteints de ces affections. Il est également plus probable chez les personnes atteintes d'une maladie à VIH avancée, mais peut survenir à n'importe quel stade de la maladie.

Ce ne sont pas tous les effets secondaires de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. (Voir la rubrique "Quels sont les effets secondaires possibles de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE ?** » pour plus d'informations.) Dites à votre médecin si vous avez des effets secondaires de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**.

### **Que sont les comprimés LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE et dans quel cas sont-ils utilisés ?**

**COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** est une combinaison de trois médicaments - la lamivudine, la stavudine et la névirapine, qui sont également disponibles sous forme de médicaments séparés et sont couramment utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Chaque comprimé de **LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE 150 mg/30 mg/200 mg** contient 150 mg de lamivudine, 30 mg de stavudine et 200 mg de névirapine.

Chaque comprimé de **LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE 150 mg/40 mg/200 mg** contient 150 mg de lamivudine, 40 mg de stavudine et 200 mg de névirapine.

- **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** sont utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes. **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** réduisent la quantité de virus VIH dans le corps et augmentent le nombre de cellules CD4. Les cellules CD4 sont un type de globule blanc, qui joue un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain pour aider à combattre l'infection. Réponse au traitement avec **LAMIVUDINE, STAVUDINE ET COMPRIMÉS DE NÉVIRAPINE** varie selon les patients. Il est très important que vous restiez sous la surveillance de votre médecin. Votre médecin peut vous demander de passer des tests sanguins ou d'autres évaluations médicales pendant le traitement avec ce médicament pour surveiller l'efficacité et les effets secondaires.

- **LES COMPRIMÉS DE LA LAMIVUDINE, DE LA STAVUDINE ET DE LA NÉVIRAPINE ne guérissent pas l'infection par le VIH ni le SIDA.** On ne sait pas si LAMIVUDINE, STAVUDINE ET COMPRIMÉS DE NÉVIRAPINE vous aideront à vivre plus longtemps ou à avoir moins de problèmes médicaux que les personnes atteintes du VIH ou du SIDA. Il est très important que vous consultiez votre médecin régulièrement pendant que vous prenez LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS.
- **LES COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, DE STAVUDINE ET DE NÉVIRAPINE ne réduisent pas le risque de transmettre le VIH à d'autres personnes par contact sexuel, partage d'aiguilles ou exposition à votre sang.** Pour votre santé et celle des autres, il est important de toujours pratiquer des rapports sexuels protégés en utilisant un préservatif en latex ou en polyuréthane ou une autre méthode de barrière pour réduire les risques de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Ne jamais utiliser ou partager des aiguilles sales.

### **Qui ne doit pas prendre LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS ?**

#### **Ne prenez jamais LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS si:**

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous informer des ingrédients inactifs.
- Ne redémarrez pas **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** si vous avez ressenti et récupéré d'effets secondaires graves tels que des réactions hépatiques ou cutanées graves, des problèmes sanguins ou une acidose lactique qui se sont produits lorsque vous avez pris **LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS** ou l'un des **ingrédients actifs individuels**.
- Ne prenez pas **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** si vous prenez certains médicaments. (Voir "Puis-je prendre d'autres médicaments avec **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE?**" pour une liste de médicaments.)
- Ne prenez pas ces médicaments si vous n'êtes pas infecté par le VIH.

Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine, 150 mg/30 mg/200 mg et 150 mg/40 mg/200 mg, ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 12 ans et pesant moins de 50 kg.

### **Que dois-je dire à mon médecin avant de prendre LAMIVUDINE, STAVUDINE ET COMPRIMÉS DE NÉVIRAPINE ?**

Avant de commencer à prendre **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**, informez votre médecin de toutes vos conditions médicales, y compris si vous :

- avez une maladie du foie ou avez eu une hépatite
- souffrez d'une maladie rénale ou êtes sous dialyse
- avez des affections cutanées, telles qu'une éruption cutanée



- êtes enceinte, planifiez une grossesse ou allaitez
- Il se peut que vous ne puissiez pas prendre cette association ou que vous ayez besoin d'une surveillance particulière pendant le traitement si vous souffrez de l'une des conditions énumérées ci-dessus.
- Nous ne savons pas si **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** nuira à votre bébé à naître. Vous et votre médecin devrez décider si **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** vous conviennent.
- Si vous allaitez, **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peut être transmis à votre bébé dans votre lait maternel. On ne sait pas s'ils pourraient nuire à votre bébé.

### **Comment dois-je prendre les COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE ?**

Votre médecin vous recommandera de prendre Lamivudine, les comprimés de névirapine et de stavudine deux fois par jour uniquement si vous avez toléré 14 jours de traitement avec des comprimés contenant 200 mg de névirapine pris une fois par jour (avec des comprimés contenant de la lamivudine et de la stavudine pris deux fois par jour). La période de 14 jours de névirapine une fois par jour réduit le risque de développer une éruption cutanée sévère.

#### *Adultes*

**Prendre** Comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine deux fois par jour à jeun.

#### *Pédiatrie*

Les comprimés de lamivudine, stavudine et névirapine sont recommandés chez les enfants âgés de plus de 12 ans et pesant plus de ou égal à 50 kg. Les comprimés doivent être pris deux fois par jour à jeun.

Prenez toutes les doses de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. Les doses manquantes peuvent rendre le virus plus difficile à traiter. Si vous oubliez de prendre une dose de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**, prenez la dose manquée dès que tu t'en rappelles. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Au lieu de cela, suivez votre schéma posologique habituel en prenant la dose suivante à son heure habituelle. Ne laissez pas votre **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** s'épuiser.

Si vous arrêtez de prendre **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** pendant plus de 7 jours, ne commencez pas à prendre des comprimés de lamivudine, stavudine, névirapine sans en parler à votre médecin. Si vous pensez que vous avez pris trop **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**, contactez immédiatement votre centre antipoison local ou votre service d'urgence.

### **Puis-je prendre d'autres médicaments avec les COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE ?**

Depuis **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** est une association de lamivudine, stavudine et névirapine, ne prenez pas de médicaments qui contiennent déjà ces trois médicaments.

- **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peut modifier l'effet d'autres médicaments, et d'autres médicaments peuvent modifier l'effet de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. Informez vos médecins et pharmaciens de **tout** les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes.
- Faire **pas** prendre du kétoconazole ou de la rifampicine avec **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**
- Informez votre médecin si vous prenez de la clarithromycine, du fluconazole, de la méthadone ou de la rifabutine. **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peut ne pas vous convenir ou nécessiter une surveillance attentive.
- **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** ne doit pas être pris avec de la zalcitabine, des doses élevées de co-trimoxazole, ou des injections de ganciclovir ou de foscarnet, comme la lamivudine, l'une des substances actives de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peuvent interagir avec ceux-ci.
- **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** ne doit pas non plus être pris avec la zidovudine et la doxorubicine comme la stavudine, l'une des substances actives de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peuvent diminuer l'action de ces médicaments.
- Il est déconseillé de prendre des produits contenant du millepertuis, qui peuvent réduire la quantité de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** dans votre corps.
- Si vous prenez des pilules contraceptives, vous ne devez pas compter sur elles pour prévenir une grossesse. Ils peuvent ne pas fonctionner si vous prenez **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**. Discutez avec votre médecin des autres types de contraception que vous pouvez utiliser.

### **Que dois-je éviter pendant que je prends LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE COMPRIMÉS ?**

Évitez de faire des choses qui peuvent propager l'infection par le VIH, car **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** ne vous empêche pas de transmettre l'infection par le VIH à d'autres. Ne partagez pas d'aiguilles, d'autre matériel d'injection ou d'objets personnels pouvant contenir du sang ou des liquides organiques, comme des brosses à dents et des lames de rasoir. Pratiquez toujours des rapports sexuels protégés en utilisant un préservatif en latex ou en polyuréthane pour réduire les risques de contact sexuel avec du sperme, des sécrétions vaginales ou du sang.

Les Centers for Disease Control and Prevention conseillent aux mères séropositives de ne pas allaiter afin qu'elles ne transmettent pas le VIH au nourrisson par leur lait. Demandez à votre médecin quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé.

### **Quels sont les effets secondaires possibles ?**

**COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** peut causer de graves dommages au foie, des réactions cutanées, une pancréatite et une acidose lactique pouvant entraîner la mort. Tout patient peut éprouver de tels effets secondaires, mais certains patients sont plus à risque que d'autres. (Voir "Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE?**" au début de ce Guide des médicaments.)

**LES COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, DE STAVUDINE ET DE NÉVIRAPINE peuvent provoquer une neuropathie périphérique**, un trouble nerveux des mains et des pieds. S'il n'est pas reconnu rapidement, ce trouble peut s'aggraver. **Dites-le tout de suite à votre médecin** si vous avez des engourdissements, des picotements, des brûlures ou des douleurs persistants dans les pieds et/ou les mains.

D'autres effets secondaires courants de **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** comprennent les nausées, la fatigue, la fièvre, les maux de tête, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, les myalgies et les troubles sanguins.

Le traitement antirétroviral combiné avec la lamivudine et la stavudine peut entraîner une augmentation de l'acide lactique et du sucre dans le sang, une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline.

Des modifications de la graisse corporelle ont également été observées chez certains patients sous traitement antirétroviral. Les changements peuvent inclure une augmentation de la quantité de graisse dans le haut du dos et le cou (« bosse de bison »), la poitrine et autour du tronc. Une perte de graisse des jambes, des bras et du visage peut également se produire. La cause et les effets à long terme de ces affections sur la santé ne sont pas connus à l'heure actuelle.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Demandez à votre médecin ou pharmacien pour plus d'informations.

### **Comment conserver les COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE ?**

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F). Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Informations générales sur les comprimés de LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NEVIRAPINE**

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles énumérées dans un guide des médicaments. Ne pas utiliser **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** pour une condition pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas **COMPRIMÉS DE LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE** à d'autres personnes, même si elles ont la même condition que vous. Cela peut leur nuire. Ce guide de médication résume les informations les plus importantes sur **LAMIVUDINE, STAVUDINE ET NÉVIRAPINE**.

**COMPRIMÉS.** Si vous souhaitez plus d'informations, parlez-en à votre médecin. Vous pouvez demander à votre pharmacien ou à votre médecin des informations destinées aux professionnels de la santé.

Pour toute information complémentaire,  
contactez Strides Arcolab Ltd  
**Bilekahalli, Opp. IIMB**  
Route de Bannerghatta,  
**Bangalore 560 076, Inde**