



### PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

#### COMBIVIR®

#### lamivudine (150 mg) + zidovudine (300 mg)

comprimés pelliculés sécables de couleur blanche  
boîtes contenant 60 comprimés

- Conservation : à une température < 30°C



### INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux



### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Troubles hématologiques sévères (hémoglobine < 7,5 g/dl soit 4,65 mmol/l ou neutrophiles < 0,75 × 10<sup>9</sup>/l)



### POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes et adolescents ≥ 30 kg : un comprimé deux fois par jour
  - Enfants ≥ 21 kg et < 30 kg : ½ comprimé le matin et un comprimé le soir (en cas d'intolérance digestive, ½ comprimé 3 fois par jour)
  - Enfants ≥ 14 kg et < 21 kg : ½ comprimé deux fois par jour
  - Enfants < 14 kg : utiliser les formulations séparées de lamivudine et de zidovudine
  - Personnes âgées : administration prudente en l'absence de données
- Prise au cours ou en dehors d'un repas



### PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Surveillance hématologique**
  - Patients à un stade avancé de la maladie ➔ au moins tous les 15 jours pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, puis tous les mois
  - Patients à un stade précoce de la maladie ➔ tous les mois à tous les 3 mois selon le patient
- Insuffisance hépatique sévère : utiliser les formulations séparées de lamivudine et de zidovudine
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Patients co-infectés par le VHB : en cas d'interruption du traitement, surveillance étroite de la fonction hépatique et des marqueurs de réplication du VHB pendant 4 mois (risque d'exacerbation de l'hépatite)
- Patients (notamment femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite, un autre facteur de risque d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (dont certains médicaments ou l'alcool) : administration prudente et surveillance étroite
- Insuffisance rénale : utiliser les formulations séparées de lamivudine et de zidovudine
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque
- Conduite et utilisation de machines : absence de données



## EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

- Troubles du métabolisme et de la nutrition
  - Acidose lactique, anorexie
- Troubles psychiatriques
  - Anxiété, dépression
- Troubles du système nerveux
  - **Céphalées**
  - Insomnie, vertiges
  - Paresthésies, somnolence, ↓ acuité intellectuelle, convulsions
  - Neuropathie périphérique
- Troubles cardio-vasculaires
  - Cardiomyopathie
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
  - Toux, symptômes au niveau nasal
  - Dyspnée
- Troubles gastro-intestinaux
  - **Nausées**
  - Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, crampes abdominales
  - Flatulences
  - Pancréatite
    - ➔ interruption immédiate en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs
  - Pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût, dyspepsie
- Troubles hépato-biliaires
  - Hépatomégalie sévère avec stéatose, hépatite
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
  - Éruption cutanée, alopecie
  - Prurit
  - Pigmentation cutanée et unguéale, urticaire, sueurs
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
  - Arthralgies, myalgies
  - Myopathie
  - Rhabdomyolyse
- Troubles rénaux et des voies urinaires
  - Pollakiurie
- Troubles des organes de reproduction et du sein
  - Gynécomastie
- Troubles généraux
  - Fatigue, malaise, fièvre
  - Douleur généralisée, asthénie
  - Frissons, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal
- Anomalies biologiques
  - Anémie, neutropénie (parfois sévères), leucopénie
    - ⇩ plus fréquentes aux posologies élevées de zidovudine et chez les patients à un stade avancé de la maladie
      - ➔ Hb < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou PN < 1 x 10<sup>9</sup>/l : ↓ dose de zidovudine (utiliser les formulations séparées)
  - ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ bilirubinémie
  - Thrombocytopénie, pancytopenie
  - ↑ amylasémie, aplasie érythrocytaire
  - Anémie aplasique
- Effets indésirables communs aux antirétroviraux
  - Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
  - Syndrome de restauration immunitaire
  - Dysfonctionnement mitochondrial
  - Acidose lactique (+ hépatomégalie et stéatose hépatique)
  - Ostéonécrose



## INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- INTI
- Stavudine : [antagonisme]
- Acide valproïque : [↑ zidovudine] ➔ surveillance étroite
- Amphotéricine, cotrimoxazole, dapsone, doxorubicine, flucytosine, ganciclovir, interféron, pentamidine [voie générale], pyriméthamine, vinblastine, vincristine ⇔ *toxicité hématologique et rénale*
  - ➔ surveillance hématologique et rénale étroite ; si nécessaire, ↓ dose de ces médicaments
- Atovaquone : [↑ zidovudine]
- Clarithromycine : [↓ zidovudine]
  - ➔ intervalle ≥ 2 heures entre les deux médicaments
- Cotrimoxazole, triméthoprime : [↑ lamivudine]
  - ➔ surveillance ; si insuffisance rénale, ↓ dose de lamivudine (■ fortes doses)
- Fluconazole : [↑ zidovudine] ➔ surveillance étroite
- Foscarnet IV, ganciclovir
- Méthadone : [↑ zidovudine] ➔ surveillance étroite
- Phénytoïne : [↓ ou ↑]
  - ➔ suivi des CP de phénytoïne
- Probénécide : [↑ zidovudine] ⇔ *toxicité hématologique*
  - ➔ surveillance étroite
- Ribavirine ⇔ *toxicité hématologique*
  - ➔ surveillance étroite
- Rifampicine : [↓ zidovudine]



## MUTATIONS DE RESISTANCE (transcriptase inverse)

- Mutations associées à une résistance
  - ▶ *liées à la lamivudine*
    - M184V/I
    - Insertion au codon 69
  - ▶ *liées à la zidovudine*
    - T215Y/F
    - Au moins 3 mutations parmi les suivantes : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E
    - Q151M
    - Insertion au codon 69
- Mutations associées à une résistance possible
  - ▶ *liées à la lamivudine*
    - K65R
    - Q151M
  - ▶ *liées à la zidovudine*
    - T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V