



Lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT)



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 × 10⁹/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^{er} 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 10⁹/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