1.6.2 Patient information leaflet (PIL)

- USFDA PEPFAR approved PI enclosed

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension safely and effectively. See full prescribing information for Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension.

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension 30mg/50mg/60mg

WARNING: RISK OF HEMATOLOGIC TOXICITY, MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS, EXACERBATIONS OF HEPATITIS B, LIFE-THREATENING (INCLUDING FATAL) HEPATOTOXICITY and SKIN REACTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning.
- **Hematologic toxicity including neutropenia and anemia have been associated with the use of zidovudine, one of the components of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine . (5.1)**
- **Symptomatic myopathy associated with prolonged use of zidovudine-containing products. (5.2)**
- **Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analog including zidovudine. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur. (5.3)**
- **Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.4)**
- **Fatal and non-fatal hepatotoxicity (5.8)**
- **Fatal and non-fatal skin reactions (5.9)**

Discontinue nevirapine-containing products immediately if experiencing:
- Signs or symptoms of hepatitis (5.8)
- Increased transaminases combined with rash or other systemic symptoms (5.8)
- Severe skin or hypersensitivity reactions (5.9)
- Any rash with systemic symptoms (5.9)

Monitoring during the first 18 weeks of therapy is essential. Extra vigilance is warranted during the first 6 weeks of therapy, which is the period of greatest risk of these events. (5)

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine, a combination of two nucleoside analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitors (lamivudine and zidovudine) and one non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (nevirapine), is indicated alone or in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in children weighing 5 to 25 kg. (1)

Important Considerations with the use of nevirapine-containing products:
- The 14-day lead-in period with different formulation of the drugs in this combination tablet must be strictly followed; it has been demonstrated to reduce the frequency of rash (2.4, 5.9)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Pediatrics: Dosage should be based on body weight. (2.1)
- **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**, a fixed-dose product, should not be prescribed patients who are less than 3 months of age and weigh less than 5 kg or patients requiring dosage adjustment, such as those with renal or hepatic impairment, or patients experiencing dose-limiting adverse reactions. (2.3)
- If any patient experiences rash during the 14-day lead-in period, which requires different formulations of nevirapine, do not increase dose or switch to the combination tablet until the rash has resolved. Do not continue the lead-in dosing regimen beyond 28 days
- If dosing is interrupted for greater than 7 days, restart 14-day once-daily lead-in dosing of nevirapine, which requires different formulations of the drugs in the combination tablet.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets for oral suspension: Scored 30 mg lamivudine, 50 mg nevirapine and 60 mg zidovudine (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is contraindicated in patients with:
- Previously demonstrated clinically significant hypersensitivity (e.g., anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome). (4.1)
- Moderate or severe (Child-Pugh Class B or C, respectively) hepatic impairment (4.2, 5.8, 8.7)
- Use as part of occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis (PEP) regimens, an unapproved use (4.3, 5.8)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- See boxed warning for information about the following: hematologic toxicity, symptomatic myopathy, lactic acidosis and severe hepatomegaly, and severe acute exacerbations of hepatitis B. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)
- **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should not be administered with other lamivudine-, zidovudine-, or nevirapine-containing products or emtricitabine-containing products. (5.5)
- Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy and interferon alfa with/without ribavirin. Discontinue **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** as medically appropriate and consider dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both. (5.6)
- Exacerbation of anemia has been reported in HIV-1/HCV co-infected patients receiving ribavirin and zidovudine. Co-administration of ribavirin and zidovudine is not advised. (5.6)
- Pancreatitis: Use with caution in pediatric patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment as clinically appropriate. (5.7)
- Immune reconstitution syndrome (5.12) and redistribution/accumulation of body fat (5.13) have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy.
- Hepatotoxicity: Fatal and non-fatal hepatotoxicity has been reported. Monitor liver function tests before and during therapy. Permanently discontinue nevirapine-containing products if clinical hepatitis or transaminase elevations combined with rash or other systemic symptoms occur. Do not restart nevirapine-containing products after recovery. (5.8)
- Rash: Fatal and non-fatal skin reactions, including Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and hypersensitivity reactions, have been reported. Permanently discontinue nevirapine-containing products if severe skin reactions or hypersensitivity reactions occur. Check transaminase immediately for all patients who develop a rash in the first 18 weeks of treatment. (5.9)
- Inform patients with phenylketonuria that Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension contain phenylalamine, a component of aspartame. (5.14)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- The most commonly reported adverse reactions (incidence greater than or equal to 15%) in adult and pediatric HIV-1 clinical studies of combination lamivudine and zidovudine were headache, nausea, malaise, fatigue, nasal signs and symptoms, diarrhea, and cough. (6.1, 6.2)
- The most common adverse reaction of nevirapine is rash. In adults the incidence of rash is 14.8% vs. 5.9% with placebo, with Grade 3/4 rash occurring in 1.5% of patients (6.1)
- In pediatric patients the incidence of rash (all causality) due to nevirapine was 21% (6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Cipla Ltd. At 1-866-604-3268 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Concomitant use with the following drugs should be avoided: stavudine (7.1) and doxorubicin (7.2).
- Bone marrow suppressive/cytotoxic agents: May increase the hematologic toxicity of zidovudine. (7.3)
- Co-administration of nevirapine-containing products can alter the concentrations of other drugs and other drugs may alter the concentration of nevirapine. The potential for drug interactions must be considered prior to and during therapy (5.11, 7, 12.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Monitor patients with hepatic fibrosis or cirrhosis carefully for evidence of drug induced toxicity. Do not administer nevirapine-containing products to patients with Child-Pugh B or C (5.1, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: October 2012

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension 30mg/50mg/60mg
KF39 B

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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

Hematologic Toxicity: Zidovudine, one component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine, has been associated with hematologic toxicity including neutropenia and anemia, particularly in patients with advanced HIV-1 disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Myopathy: Prolonged use of zidovudine-containing products has been associated with symptomatic myopathy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly: Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs alone or in combination, including lamivudine, zidovudine, and other antiretrovirals. Suspend treatment if clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity occur *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Exacerbations of Hepatitis B: Severe acute exacerbations of hepatitis b have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and HIV-1 and have discontinued lamivudine, which is one component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who discontinue Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine and are co-infected with HIV-1 and HBV. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

HEPATOTOXICITY: Severe, life threatening, and in some cases, fatal hepatotoxicity, particularly in the first 18 weeks, has been reported in patients treated with nevirapine-containing products. In some cases, patients presented with non-specific prodromal signs or symptoms of hepatitis and progressed to hepatic failure. These events are often associated with rash. Female gender and higher CD4+ cell counts at initiation of therapy place patients at increased risk; women with CD4+ cell counts >250 cells/mm³, including pregnant women receiving nevirapine in combination with other antiretrovirals for the treatment of HIV-1 infection, are at the greatest risk. However, hepatotoxicity associated with nevirapine use can occur in both genders, all CD4+ cell counts and at any time during treatment. Hepatic failure has also been reported in patients without HIV taking nevirapine for post-exposure prophylaxis (PEP). Use of nevirapine for occupational and non-occupational PEP is contraindicated *[see Contraindications (4.3)]*. Patients with signs or symptoms of hepatitis, or with increased transaminases combined with rash or other systemic symptoms, must discontinue Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine and seek medical evaluation immediately *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

SKIN REACTIONS: Severe, life-threatening skin reactions, including fatal cases, have occurred in patients treated with nevirapine-containing products. These have included cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings and organ dysfunction. Patients developing signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions must discontinue Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine and seek medical evaluation immediately. Transaminase levels should be checked immediately for all patients who develop a rash in the first 18 weeks of treatment. The 14-day lead-in period with nevirapine once-daily dosing has been observed to decrease the incidence of rash and must be followed *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

MONITORING:

Patients must be monitored intensively during the first 18 weeks of therapy with Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine to detect potentially life-threatening hepatotoxicity or skin reactions. Extra vigilance is warranted during the first 6 weeks of therapy, which is the period of greatest risk of these events. Do not restart Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine following clinical hepatitis, or transaminase elevations combined with rash or other systemic symptoms, or following severe skin rash or hypersensitivity reactions. In some cases, hepatic injury has progressed despite discontinuation of treatment.

1 INDICATION AND USAGE

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is indicated alone or in combination with other antiretrovirals for the treatment of HIV-1 infection in children weighing 5 to 25 kg.

This fixed combination replaces the three components (Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine) used separately in similar dosages. Treatment must be started with different formulations of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine for the first 14 days, until the patient is stable on the twice daily nevirapine maintenance dose and adequate tolerability of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine has been demonstrated.

Additional important information regarding the use of nevirapine-containing products for the treatment of HIV-1 infection is given below:
- The 14-day lead-in period with once-daily dosing of nevirapine must be strictly followed; it has been demonstrated to reduce the frequency of rash *[see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.9)]*.
- If rash persists beyond the 14 day lead-in period for nevirapine, do not dose escalate to twice daily. The once-daily dosing regimen must not be continued beyond 28 days after which point an alternative regimen should be sought.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Pediatric Patients (at least 3 months of age and weighing greater than or equal to 5 kg)

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine (containing 30 mg of lamivudine, 50 mg of nevirapine and 60 mg of zidovudine) cannot be administered for the first 2-week lead-in period of once-daily nevirapine administration (this lead-in period must be used because it has been observed to decrease the incidence of rash).

The recommended oral dose of scored Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine twice daily in HIV-I-infected pediatric patients at least 3 months of age and weighing greater than or equal to 5 kg, after the lead-in period of nevirapine, is provided in Table 1. Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine must be administered on an empty stomach, without food.

Prescribers should calculate the appropriate dose of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine for each child based on body weight (kg) and should not exceed the recommended adult dose. Half or whole tablets can be swallowed with water.

Table 1. Recommended Pediatric Dosage of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Scored Tablets for Oral Suspension, 30 mg/50 mg/60 mg After the 14-Day Lead-In Period With Once-Daily Dosing of Nevirapine

Weight Range (Body weight in kg)	Dosing	Lamivudine (AM dose in mg/ PM dose in mg)	Nevirapine (AM dose in mg/ PM dose in mg)	Zidovudine (AM dose in mg/ PM dose in mg)
5 to less than 7	1 tablet BID	30/30	50/50	60/60
7 to less than 11	1.5 tablets BID	45/45	75/75	90/90
11 to less than 14	2 tablets BID	60/60	100/100	120/120
14 to less than 18	2.5 tablets BID	75/75	125/125	150/150
18 to less than 22	3 tablets BID	90/90	150/150	180/180
22 to less than 25	3.5 tablets BID	105/105	175/175	210/210
25 and greater	Adult dose BID[a]			

[a] = For recommended doses of lamivudine 150 mg twice daily, nevirapine 200 mg twice daily and zidovudine 300 mg twice daily (adult maximum daily dose), the adult formulations (lamivudine 150 mg tablet, nevirapine 200 mg tablet and zidovudine 300 tablet) can be used.

Method of Preparation

For children unable to swallow the tablet(s), the following procedure can be used:
1. Place the tablet(s) in a container and add two teaspoonfuls (10 mL) of drinking water per tablet.
2. Swirl the container until the tablet(s) breaks up into pieces small enough for the child to swallow. A spoon can be used to crush the pieces, if needed.
3. Drink the mixture within 1 hour.
4. Rinse the container with additional small amount of water and drink the contents to assure that the entire dosage is taken.

DO NOT MIX LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION WITH ANY LIQUID OTHER THAN WATER. SPLIT TABLETS WHEN NEEDED. STORE UNUSED HALF TABLETS IN A SEPARATE BAG OR BOTTLE AND USE AS SOON AS PRACTICAL.

2.2 Monitoring of patients

Intensive clinical and laboratory monitoring, including liver enzyme tests, is essential at baseline and during the first 18 weeks of treatment with nevirapine-containing products. The optimal frequency of monitoring during this period has not been established. Some experts recommend clinical and laboratory monitoring more often than once per month, and in particular, would include monitoring of liver enzyme tests at baseline, prior to dose escalation, and at 2 weeks post-dose escalation. After the initial 18-week period, frequent clinical and laboratory monitoring should continue throughout nevirapine treatment *[see Warnings and Precautions (5)]*. In some cases, hepatic injury has progressed despite discontinuation of treatment.

2.3 Dose adjustment

Because Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is a fixed-dose combination formulation, it should not be prescribed for patients requiring dosage adjustment, such as those with reduced renal function (creatinine clearance less than 50 mL/min), patients on hemodialysis, patients with hepatic impairment, or patients experiencing dose-limiting adverse reactions.

Nevirapine

Patients with Rash

Discontinue nevirapine-containing products if a patient experiences severe rash or any rash accompanied by constitutional findings [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.9)*]. **Do not increase nevirapine dose if a patient experiences mild to moderate rash without constitutional symptoms during the 14-day lead-in period with once daily dosing until the rash has resolved** [*see Warnings and Precautions (5.9)*]. **The total duration of the once daily lead-in dosing period must not exceed 28 days at which point an alternative regimen should be sought.**

Patients with Hepatic Events

If a clinical (symptomatic) hepatic event occurs, permanently discontinue nevirapine. Do not restart nevirapine after recovery [*see Warnings and Precautions (5.8)*].

Patients with Dose Interruption

For patients who interrupt nevirapine dosing for more than 7 days, restart the recommended once-daily dosing, of 150 mg/m²/day in pediatric patients (200 mg/day in adults) for the first 14 days (lead-in) followed by 150 mg/m² twice daily for pediatric patients (400 mg/day in adults).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is available as tablets for oral suspension. Each tablet for oral suspension contains 30mg of lamivudine, 50 mg of nevirapine and 60 mg of zidovudine. The tablets are scored, white to off white circular, biconvex uncoated tablets for oral suspension, having a deep score on one side and debossed '' DN '' on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity (e.g., anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome) to any of the components of the product.

4.2 Hepatic Impairment

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is contraindicated in patients with moderate or severe (Child Pugh Class B or C, respectively) hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.7)]*.

4.3 Post-Exposure Prophylaxis

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is contraindicated for use as part of occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis (PEP) regimens *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hematologic Toxicity/Bone Marrow Suppression

Zidovudine, a component of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine,** has been associated with hematologic toxicity including neutropenia and anemia, particularly in patients with advanced HIV-1 disease. **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should be used with caution in patients who have bone marrow compromise evidenced by granulocyte count less than 1000 cells/mm³ or hemoglobin less than 9.5 g/dl *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Frequent blood counts are strongly recommended in patients with advanced HIV-1 disease who are treated with **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**. Periodic blood counts are recommended for other HIV-1-infected patients. If anemia or neutropenia develops, dosage interruption may be needed.

5.2 Myopathy

Myopathy and myositis, with pathological changes similar to that produced by HIV-1 disease, have been associated with prolonged use of zidovudine and, therefore, may occur with therapy with **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**.

5.3 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly With Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs alone or in combination, including lamivudine, zidovudine and other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged antiretroviral nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering lamivudine- and zidovudine-containing products to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases have also been reported in patients with no known risk factors. Treatment with **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.4 Patients with HIV-1 and Hepatitis B Virus Co-infection

Posttreatment Exacerbations of Hepatitis: In clinical trials in non-HIV-1-infected patients treated with lamivudine for chronic HBV, clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of lamivudine. These exacerbations have been detected primarily by serum ALT elevations in addition to re-emergence of hepatitis B viral DNA (HBV DNA). Although most events appear to have been self-limited, fatalities have been reported in some cases. Similar events have been reported from post-marketing experience after changes from lamivudine-containing HIV-1 treatment regimens to non-lamivudine-containing regimens in patients infected with both HIV-1 and HBV. The causal relationship to discontinuation of lamivudine treatment is unknown. Patients should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. There is insufficient evidence to determine whether re-initiation of lamivudine alters the course of posttreatment exacerbations of hepatitis.

Important Differences Among Lamivudine-Containing Products: **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension** contains a different dose of the same active ingredient (lamivudine) than EPIVIR-HBV® (lamivudine) Tablets and Oral Solution. Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in patients co-infected with HIV-1 and HBV.

Emergence of Lamivudine-Resistant HBV: In non-HIV-1-infected patients treated with lamivudine for chronic hepatitis B, emergence of lamivudine-resistant HBV has been detected and has been associated with diminished treatment response [see full prescribing information for EPIVIR-HBV (lamivudine) for additional information]. Emergence of hepatitis B virus variants associated with resistance to lamivudine has also been reported in HIV-1-infected patients who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with hepatitis B virus.

5.5 Use with Other, Lamivudine-, Zidovudine-, Nevirapine and/or Emtricitabine Containing Products

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is a fixed-dose combination of lamivudine, nevirapine and zidovudine. **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should not be administered concomitantly with other lamivudine- or zidovudine-containing products including EPIVIR® (lamivudine), EPIVIR-HBV (lamivudine), RETROVIR® (zidovudine), COMBIVIR (lamivudine and zidovudine), EPZICOM® (abacavir sulfate and lamivudine), or TRIZIVIR® (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine); or nevirapine-containing products, including VIRAMUNE (nevirapine) or VIRAMUNE XR (nevirapine); or emtricitabine-containing products, including ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), EMTRIVA® (emtricitabine), TRUVADA® (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) or COMPLERA™ (emtricitabine, rilpivirine and tenofovir disoproxil fumarate).

5.6 Use with Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown that ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogs such as lamivudine and zidovudine, two components of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was coadministered with lamivudine or zidovudine in HIV-1/HCV co-infected patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin. Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation, neutropenia, and anemia. Discontinuation of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Childs Pugh greater than 6) (see the complete prescribing information for interferon and ribavirin).

Exacerbation of anemia has been reported in HIV-1/HCV co-infected patients receiving ribavirin and zidovudine-containing products. Co-administration of ribavirin and zidovudine-containing products is not advised.

5.7 Pancreatitis

In pediatric patients with a history of prior antiretroviral nucleoside exposure, a history of pancreatitis, or other significant risk factors for the development of pancreatitis, lamivudine-containing products should be used with caution. Treatment with **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** should be stopped immediately if clinical signs, symptoms, or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

Nevirapine

The most serious adverse reactions associated with nevirapine are hepatitis/hepatic failure, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and hypersensitivity reactions. Hepatitis/hepatic failure may be associated with signs of hypersensitivity which can include severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial edema, eosinophilia, granulocytopenia, lymphadenopathy, or renal dysfunction.

The first 18 weeks of therapy with nevirapine are a critical period during which intensive clinical and laboratory monitoring of patients is required to detect potentially life-threatening hepatic events and skin reactions. The optimal frequency of monitoring during this time period has not been established. Some experts recommend clinical and laboratory monitoring more often than once per month, and in particular, would include monitoring of liver enzyme tests at baseline, prior to dose escalation and at two weeks post-dose escalation. After the initial 18 week period, frequent clinical and laboratory monitoring should continue throughout **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** treatment. In addition, the 14-day lead-in period with nevirapine once-daily dosing has been demonstrated to reduce the frequency of rash.

5.8 Hepatotoxicity and Hepatic Impairment

Severe, life-threatening, and in some cases fatal hepatotoxicity, including fulminant and cholestatic hepatitis, hepatic necrosis and hepatic failure, have been reported in patients treated with nevirapine, one component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine. In controlled clinical trials, symptomatic hepatic events regardless of severity occurred in 4% (range 0% to 11%) of subjects who received nevirapine and 1% of subjects in control groups.

The risk of symptomatic hepatic events regardless of severity was greatest in the first 6 weeks of therapy. The risk continued to be greater in the nevirapine groups compared to controls through 18 weeks of treatment. However, hepatic events may occur at any time during treatment. In some cases, subjects presented with nonspecific, prodromal signs or symptoms of fatigue, malaise, anorexia, nausea, jaundice, liver tenderness or hepatomegaly, with or without initially abnormal serum transaminase levels. Rash was observed in approximately half of the subjects with symptomatic hepatic adverse events. Fever and flu-like symptoms accompanied some of these hepatic events. Some events, particularly those with rash and other symptoms, have progressed to hepatic failure with transaminase elevation, with or without hyperbilirubinemia, hepatic encephalopathy, prolonged partial thromboplastin time, or eosinophilia. Rhabdomyolysis has been observed in some patients experiencing skin and/or liver reactions associated with nevirapine use. Patients with signs or symptoms of hepatitis must be advised to discontinue nevirapine and immediately seek medical evaluation, which should include liver enzyme tests.

Transaminases should be checked immediately if a patient experiences signs or symptoms suggestive of hepatitis and/or hypersensitivity reaction. Transaminases should also be checked immediately for all patients who develop a rash in the first 18 weeks of treatment. Physicians and patients should be vigilant for the appearance of signs or symptoms of hepatitis, such as fatigue, malaise, anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, liver tenderness or hepatomegaly. The diagnosis of hepatotoxicity should be considered in this setting, even if transaminases are initially normal or alternative diagnoses are possible *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.2), and Patient Counseling Information (17.1)]*.

If clinical hepatitis or transaminase elevations combined with rash or other systemic symptoms occur, permanently discontinue nevirapine. Do not restart nevirapine after recovery. In some cases, hepatic injury progresses despite discontinuation of treatment.

The patients at greatest risk of hepatic events, including potentially fatal events, are women with high CD4+ cell counts. In general, during the first 6 weeks of treatment, women have a 3-fold higher risk than men for symptomatic, often rash-associated, hepatic events (6% versus 2%), and patients with higher CD4+ cell counts at initiation of nevirapine therapy are at higher risk for symptomatic hepatic events with nevirapine. In a retrospective review, women with CD4+ cell counts greater than 250 cells/mm³ had a 12-fold higher risk of symptomatic hepatic adverse events compared to women with CD4+ cell counts less than 250 cells/mm³ (11% versus 1%). An increased risk was observed in men with CD4+ cell counts greater than 400 cells/mm³ (6% versus 1% for men with CD4+ cell counts less than 400 cells/mm³). However, all patients, regardless of gender, CD4+ cell counts, or antiretroviral treatment history, should be monitored for hepatotoxicity since symptomatic hepatic adverse events have been reported at all CD4+ cell counts. Co-infection with hepatitis B or C and/or increased transaminase elevations at the start of therapy with nevirapine are associated with a greater risk of later symptomatic events later (6 weeks or more after starting nevirapine therapy) and asymptomatic increases in AST or ALT.

In addition, serious hepatotoxicity (including liver failure requiring transplantation in one instance) has been reported in HIV-1 uninfected individuals receiving multiple doses of nevirapine in the setting of post-exposure prophylaxis (PEP), an unapproved use. Use of nevirapine for occupational and non-occupational PEP is contraindicated *[see Contraindications (4.3)]*.

Increased nevirapine trough concentrations have been observed in some patients with hepatic fibrosis or cirrhosis. Therefore, carefully monitor patients with either hepatic fibrosis or cirrhosis for evidence of drug-induced toxicity. Do not administer nevirapine to patients with moderate or severe (Child-Pugh Class B or C, respectively) hepatic impairment *[see Contraindications (4.2), Use in Specific Populations (8.7), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.9 Skin Reactions

Severe and life-threatening skin reactions, including fatal cases, have been reported, occurring most frequently during the first 6 weeks of therapy. These have included cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and organ dysfunction including hepatic failure. Rhabdomyolysis has been observed in some patients experiencing skin and/or liver reactions associated with nevirapine, one component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine, use. In controlled clinical trials, Grade 3 and 4 rashes were reported during the first 6 weeks in 2% of nevirapine recipients compared to less than 1% of placebo subjects.

Patients developing signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial edema, and/or hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, lymphadenopathy, and renal dysfunction) must permanently discontinue nevirapine and seek medical evaluation immediately *[see Boxed Warning and Patient Counseling Information (17.1)]*. Do not restart nevirapine following severe skin rash, skin rash combined with increased transaminases or other symptoms, or hypersensitivity reaction.

If patients present with a suspected nevirapine-associated rash, measure transaminases immediately. Permanently discontinue nevirapine in patients with rash-associated transaminase elevations *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Therapy with nevirapine must be initiated with a 14-day lead-in period of once-daily dosing of 150 mg/m²/day in pediatric patients (200 mg/day in adults), which has been shown to reduce the frequency of rash. Discontinue nevirapine if a patient experiences severe rash or any rash accompanied by constitutional findings. Do not increase nevirapine dose to a patient experiencing a mild to moderate rash without constitutional symptoms during the 14-day lead-in period of 150 mg/m²/day in pediatric patients (200 mg/day in adults) until the rash has resolved. The total duration of the once-daily lead-in-dosing period must not exceed 28 days at which point an alternative regimen should be sought *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Patients must be monitored closely if isolated rash of any severity occurs. Delay in stopping nevirapine treatment after the onset of rash may result in a more serious reaction.

Women appear to be at higher risk than men of developing rash with nevirapine.

In a clinical trial, concomitant prednisone use (40mg/day for the first 14 days of nevirapine administration) was associated with an increase in incidence and severity of rash during the first 6 weeks of nevirapine therapy. Therefore, use of prednisone to prevent nevirapine-associated rash is not recommended.

5.10 Resistance

When discontinuing an antiretroviral regimen containing nevirapine, the long half-life of nevirapine should be taken into account; if antiretrovirals with shorter half-lives than nevirapine are stopped concurrently, low plasma concentrations of nevirapine alone may persist for a week or longer and virus resistance may subsequently develop *[see Clinical Pharmacology (12.4)]*.

5.11 Drug Interactions

See Table 8 for listings of established and potential drug interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Concomitant use of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) or St. John's wort-containing products and nevirapine, one component of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine,** is not recommended. Co-administration of St. John's wort with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), including nevirapine is expected to substantially decrease NNRTI concentrations and may result in sub-optimal levels of nevirapine and lead to loss of virologic response and possible resistance to nevirapine or to the class of NNRTIs. Coadministration of nevirapine and efavirenz is not recommended as this combination has been associated with an increase in adverse reactions and no improvement in efficacy.

5.12 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including lamivudine, nevirapine and zidovudine. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

5.13 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.14 Phenylketonurics

Lamivudine, Nevirapine, Zidovudine tablets for oral suspension contain phenylalanine, a component of aspartame. Each 30 mg lamivudine, 50 mg nevirapine and 60 mg zidovudine tablet for oral suspension contains 0.84 mg phenylalanine. Phenylalanine can be harmful to patients with phenylketonuria.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:
- Hematologic toxicity, including neutropenia and anemia *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Symptomatic myopathy *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Severe acute exacerbations of hepatitis B *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Hepatic decompensation in patients co-infected with HIV-1 and hepatitis C *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Exacerbation of anemia in HIV-1/HCV co-infected patients receiving ribavirin and zidovudine *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Life Threatening (including fatal) hepatotoxicity *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Skin reactions *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.9)]*.

6.1 Clinical Trials in Adults

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Lamivudine Plus Zidovudine Administered As Separate Formulations: In 4 randomized, controlled trials of lamivudine 300 mg per day plus zidovudine 600 mg per day, the following selected adverse reactions and laboratory abnormalities were observed (see Tables 2 and 3).

Table 2. Selected Clinical Adverse Reactions (≥5% Frequency) in Four Controlled Clinical Trials With Lamivudine 300 mg/day and Zidovudine 600 mg/day

Adverse Reaction	Lamivudine plus zidovudine (n = 251)
Body as a whole	
Headache	35%
Malaise & fatigue	27%
Fever or chills	10%
Digestive	
Nausea	33%
Diarrhea	18%
Nausea & vomiting	13%
Anorexia and/or decreased appetite	10%
Abdominal pain	9%
Abdominal cramps	6%
Dyspepsia	5%
Nervous system	
Neuropathy	12%
Insomnia & other sleep disorders	11%
Dizziness	10%
Depressive disorders	9%
Respiratory	
Nasal signs & symptoms	20%
Cough	18%
Skin	
Skin rashes	9%
Musculoskeletal	
Musculoskeletal pain	12%
Myalgia	8%
Arthralgia	5%

Pancreatitis was observed in 9 of the 2,613 adult patients (0.3%) who received lamivudine in controlled clinical trials *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Selected laboratory abnormalities observed during therapy are listed in Table 3.

Table 3. Frequencies of Selected Laboratory Abnormalities Among Adults in Four Controlled Clinical Trials of Lamivudine 300 mg/day plus Zidovudine 600 mg/day[a]

Test (Abnormal Level)	Lamivudine plus zidovudine % (n)
Neutropenia (ANC<750/mm³)	7.2% (237)
Anemia (Hgb<8.0 g/dL)	2.9% (241)
Thrombocytopenia (platelets<50,000/mm³)	0.4% (240)
ALT (>5.0 x ULN)	3.7% (241)
AST (>5.0 x ULN)	1.7% (241)
Bilirubin (>2.5 x ULN)	0.8% (241)
Amylase (>2.0 x ULN)	4.2% (72)

ULN = Upper limit of normal.
ANC = Absolute neutrophil count.
n = Number of patients assessed.
a = Frequencies of these laboratory abnormalities were higher in patients with mild laboratory abnormalities at baseline.

Nevirapine

The most serious adverse reactions associated with nevirapine are hepatitis, hepatic failure, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and hypersensitivity reactions. Hepatitis/hepatic failure may be isolated or associated with signs of hypersensitivity which may include severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial edema, eosinophilia, granulocytopenia, lymphadenopathy, or renal dysfunction *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.8, 5.9)]*.

Hepatic Reaction

In controlled clinical trials, symptomatic hepatic events regardless of severity occurred in 4% (range 0% to 11%) of subjects who received nevirapine and 1% of subjects in control groups. Female gender and higher CD4+ cell counts in adults (greater than 250 cells/mm³ in women and greater than 400 cells/mm³ in men) place patients at increased risk of these events *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.8)]*.

Asymptomatic transaminase elevations (AST or ALT greater than 5X ULN) were observed in 6% (range 0% to 9%) of subjects who received Nevirapine and 6% of subjects in control groups. Co-infection with hepatitis B or C and/or increased transaminase elevations at the start of therapy with nevirapine are associated with a greater risk of later symptomatic events (6 weeks or more after starting Nevirapine) and asymptomatic increases in AST or ALT.

Liver enzyme abnormalities (AST, ALT, GGT) were observed more frequently in subjects receiving nevirapine than in controls (see Table 5).

Skin Reaction

The most common clinical toxicity of nevirapine is rash, which can be severe or life-threatening *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.9)]*. Rash occurs most frequently within the first 6 weeks of therapy. Rashes are usually mild to moderate, maculopapular erythematous cutaneous eruptions, with or without pruritus, located on the trunk, face and extremities. In controlled clinical trials (Trials 1037, 1038, 1046, and 1090), Grade 1 and 2 rashes were reported in 13% of subjects receiving nevirapine compared to 6% receiving placebo during the first 6 weeks of therapy. Grade 3 and 4 rashes were reported in 2% of nevirapine recipients compared to less than 1% of subjects receiving placebo. Women tend to be at higher risk for development of nevirapine-associated rash *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.9)]*.

Treatment-related, adverse experiences of moderate or severe intensity observed in greater than 2% of subjects receiving nevirapine in placebo-controlled trials are shown in Table 4.

Table 4: Percentage of Subjects with Moderate or Severe Drug-Related Events in Adult Placebo-Controlled Trials

	Trial 1090[1]		Trials 1037, 1038, 1046[2]	
	Nevirapine (n=1121)	**Placebo (n=1128)**	**Nevirapine (n=253)**	**Placebo (n=203)**
Median exposure (weeks)	58	52	28	28
Any adverse event	15%	11%	32%	13%
Rash	5	2	7	2
Nausea	1	1	9	4
Granulocytopenia	2	3	<1	0
Headache	1	<1	4	1
Fatigue	<1	<1	5	4
Diarrhea	<1	1	2	1
Abdominal pain	<1	<1	2	0
Myalgia	<1	0	1	2

[1] Background therapy included lamivudine for all patients and combinations of NRTIs and PIs. Subjects had CD4+ cell counts less than 200 cells/mm³.
[2] Background therapy included zidovudine and zidovudine + didanosine; nevirapine monotherapy was administered in some subjects. Subjects had CD4+ cell count greater than or equal to 200 cells/mm³.

Laboratory Abnormalities

Liver enzyme test abnormalities (AST, ALT) were observed more frequently in subjects receiving nevirapine than in controls (Table 5). Asymptomatic elevations in GGT occur frequently but are not a contraindication to continue nevirapine therapy in the absence of elevations in other liver enzyme tests. Other laboratory abnormalities (bilirubin, anemia, neutropenia, thrombocytopenia) were observed with similar frequencies in clinical trials comparing Nevirapine and control regimens (see Table 5).

Table 5: Percentage of Adult Subjects with Laboratory Abnormalities

	Trial 1090[1]		Trials 1037, 1038, 1046[2]	
	Nevirapine	**Placebo**	**Nevirapine**	**Placebo**
Laboratory Abnormality	**(n=1121)**	**(n=1128)**	**(n=253)**	**(n=203)**
Blood Chemistry				
SGPT (ALT) >250 U/L	5	4	14	4
SGOT (AST) >250 U/L	4	3	8	2
Bilirubin >2.5 mg/dL	2	2	2	2
Hematology				
Hemoglobin <8.0 g/dL	3	4	0	0
Platelets <50,000/mm³	1	1	<1	2
Neutrophils <750/mm³	13	14	4	1

[1] Background therapy included 3TC for all subjects and combinations of NRTIs and PIs. Subjects had CD4+ cell counts less than 200 cells/mm³.
[2] Background therapy included ZDV and ZDV+ddI; nevirapine monotherapy was administered in some subjects. Subjects had CD4+ cell count greater than or equal to 200 cells/mm³.

6.2 Clinical Trials in Pediatric Patients

Lamivudine and Zidovudine

Selected clinical adverse events and physical findings with a ≥5% frequency during therapy with lamivudine 4 mg/kg twice daily plus zidovudine 160 mg/m² three times daily compared with didanosine in therapy-naive (≤56 days of antiretroviral therapy) pediatric patients are listed in Table 6.

Table 6 Selected Clinical Adverse Events and Physical Findings (≥5% Frequency) in Pediatric Patients in Study ACTG300

Adverse Event	Lamivudine plus Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Body as a Whole		
Fever	25%	32%
Digestive		
Hepatomegaly	11%	11%
Nausea and vomiting	8%	7%
Diarrhea	8%	6%
Stomatitis	6%	12%
Splenomegaly	5%	8%
Respiratory		
Cough	15%	18%
Abnormal breath sounds/wheezing	7%	9%
Ear, Nose and Throat		
Signs or symptoms of ears[a]	7%	6%
Nasal discharge or congestion	8%	11%
Other		
Skin rashes	12%	14%
Lymphadenopathy	9%	11%

[a] = Includes pain, discharge, erythema, or swelling of an ear.

Pancreatitis: Pancreatitis, which has been fatal in some cases, has been observed in antiretroviral nucleoside-experienced pediatric patients receiving lamivudine alone or in combination with other antiretroviral agents. In an open-label dose-escalation study (NUCA2002), 14 patients (14%) developed pancreatitis while receiving monotherapy with lamivudine. Three of these patients died of complications of pancreatitis. In a second open-label study (NUCA2005), 12 patients (18%) developed pancreatitis. In Study ACTG300, pancreatitis was not observed in 236 patients randomized to lamivudine plus zidovudine. Pancreatitis was observed in 1 patient in this study who received open-label lamivudine in combination with zidovudine and ritonavir following discontinuation of didanosine monotherapy *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Paresthesias and Peripheral Neuropathies: Paresthesias and peripheral neuropathies were reported in 15 patients (15%) in Study NUCA2002, 6 patients (9%) in Study NUCA2005, and 2 patients (<1%) in Study ACTG300.

Selected laboratory abnormalities experienced by therapy-naive (≤56 days of antiretroviral therapy) pediatric patients are listed in Table 7.

Table 7 Frequencies of Selected (Grade 3–4) Laboratory Abnormalities in Pediatric Patients in Study ACTG300

Test (Threshold Level)	Lamivudine plus Zidovudine	Didanosine
Absolute neutrophil count (<400/mm³)	8%	3%
Hemoglobin (<7.0 g/dL)	4%	2%
Platelets (<50,000/mm³)	1%	3%
ALT (>10 x ULN)	1%	3%
AST (>10 x ULN)	2%	4%
Lipase (>2.5 x ULN)	3%	3%
Total amylase (>2.5 x ULN)	3%	3%

ULN = Upper Limit of Normal.

Neonates - Clinical Trials in HIV-1: Limited short-term safety information is available from 2 small, uncontrolled studies in South Africa in neonates receiving lamivudine with or without zidovudine for the first week of life following maternal treatment starting at Week 38 or 36 of gestation *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Selected adverse reactions reported in these neonates included increased liver function tests, anemia, diarrhea, electrolyte disturbances, hypoglycemia, jaundice and hepatomegaly, rash, respiratory infections, and sepsis; 3 neonates died (1 from gastroenteritis with acidosis and convulsions, 1 from traumatic injury, and 1 from unknown causes). Two other nonfatal gastroenteritis or diarrhea cases were reported, including 1 with convulsions; 1 infant had transient renal insufficiency associated with dehydration. The absence of control groups limits assessments of causality, but it should be assumed that perinatally exposed infants may be at risk for adverse reactions comparable to those reported in pediatric and adult HIV-1-infected patients treated with lamivudine-containing combination regimens. Long-term effects of in utero and infant lamivudine exposure are not known.

Zidovudine

Macrocytosis was reported in the majority of pediatric patients receiving zidovudine 180 mg/m² every 6 hours in open-label studies. Additionally, adverse reactions reported at an incidence of <6% in these studies were congestive heart failure, decreased reflexes, ECG abnormality, edema, hematuria, left ventricular dilation, nervousness/irritability, and weight loss.

Nevirapine

Adverse events were assessed in BI Trial 1100.1032 (ACTG 245), a double-blind, placebo-controlled trial of nevirapine (n = 305) in which pediatric subjects received combination treatment with nevirapine. In this trial two subjects were reported to experience Stevens-Johnson syndrome or Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis transition syndrome. Safety was also assessed in trial BI 1100.882 (ACTG 180) an open-label trial of nevirapine (n=37) in which subjects were followed for a mean duration of 33.9 months (range: 6.8 months to 5.3 years, including long-term follow-up in 29 of these subjects in trial BI 1100.892). The most frequently reported adverse events related to nevirapine in pediatric subjects were similar to those observed in adults, with the exception of granulocytopenia, which was more commonly observed in children receiving both zidovudine and nevirapine. Cases of allergic reaction, including one case of anaphylaxis, were also reported.

The safety of nevirapine was also examined in BI Trial 1100.1368, an open-label, randomized clinical trial performed in South Africa in which 123 HIV-1 infected treatment-naïve subjects between 3 months and 16 years of age received combination treatment with nevirapine oral suspension, lamivudine and zidovudine for 48 weeks *[see Use In Specific Populations (8.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Rash (all causality) was reported in 21% of the subjects, 4 (3%) of whom discontinued drug due to rash. All 4 subjects experienced the rash early in the course of therapy (less than 4 weeks) and resolved upon nevirapine discontinuation. Other clinically important adverse events (all causality) include neutropenia (9%), anemia (7%), and hepatotoxicity (2%) *[see Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Studies (14.1)]*.

Safety information on use of nevirapine in combination therapy in pediatric subjects 2 weeks to less than 3 months of age was assessed in 36 subjects from the BI 1100.1222 (PACTG 356) trial. No unexpected safety findings were observed although granulocytopenia was reported more frequently in this age group compared to the older pediatric age groups and adults.

6.3 Postmarketing Experience

In addition to adverse events reported from clinical trials, the following adverse events have been identified during post-marketing use of lamivudine, zidovudine and nevirapine. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Lamivudine and Zidovudine:

Body as a whole: Redistribution/accumulation of body fat *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.
Cardiovascular: Cardiomyopathy
Endocrine and Metabolic: Hyperglycemia, gynecomastia.
Gastrointestinal: Oral mucosa pigmentation, stomatitis.
General: Weakness, vasculitis.
Hemic and Lymphatic: Anemia (including pure red cell aplasia and severe anemia progressing on therapy), lymphadenopathy, splenomegaly.
Hepatic and Pancreatic: Lactic acidosis and hepatic steatosis, pancreatitis, post treatment exacerbation of hepatitis B *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3, 5.7, 5.4)]*
Hypersensitivity: Sensitization reactions (including Anaphylaxis), urticaria.
Musculoskeletal: Muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis.
Nervous: Paresthesia, peripheral neuropathy, seizures.
Respiratory: Abnormal breath sounds/wheezing.
Skin: Alopecia, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome.

Nevirapine

Body as a Whole: fever, somnolence, drug withdrawal *[see Drug Interactions (7)]*, redistribution/accumulation of body fat *[see Warnings and Precautions, (5.13)]*
Gastrointestinal: vomiting
Liver and Biliary: jaundice, fulminant and cholestatic hepatitis, hepatic necrosis, hepatic failure
Hematology: anemia, eosinophilia, neutropenia
Investigations: decreased serum phosphorus
Musculoskeletal: arthralgia, rhabdomyolysis associated with skin and/or liver reactions
Neurologic: paraesthesia
Skin and Appendages: allergic reactions including anaphylaxis, angioedema, bullous eruptions, ulcerative stomatitis and urticaria have all been reported. In addition, hypersensitivity syndrome and hypersensitivity reactions with rash associated with constitutional findings such as fever, blistering, oral lesions, conjunctivitis, facial edema, muscle or joint aches, general malaise, fatigue or significant hepatic abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.8)]* plus one or more of the following: hepatitis, eosinophilia, granulocytopenia, lymphadenopathy and/or renal dysfunction have been reported with the use of nevirapine.

In post-marketing surveillance anemia has been more commonly observed in children although development of anemia due to concomitant medication use cannot be ruled out.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interaction studies have been conducted using lamivudine, nevirapine and zidovudine *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Lamivudine and Zidovudine

7.1 Antiretroviral Agents

Zidovudine: *Stavudine:* Concomitant use of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** with stavudine should be avoided since an antagonistic relationship with zidovudine has been demonstrated in vitro.

Nucleoside Analogs Affecting DNA Replication: Some nucleoside analogs affecting DNA replication, such as ribavirin, antagonize the in vitro antiviral activity of zidovudine against HIV-1; concomitant use of such drugs should be avoided.

7.2 Doxorubicin

Zidovudine: Concomitant use of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine with doxorubicin should be avoided since an antagonistic relationship with zidovudine has been demonstrated in vitro.

7.3 Hematologic/Bone Marrow Suppressive/Cytotoxic Agents

Zidovudine: Coadministration of ganciclovir, interferon alfa, ribavirin, and other bone marrow suppressive or cytotoxic agents may increase the hematologic toxicity of zidovudine.

7.4 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

Lamivudine: Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was co-administered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected patients, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin *[see Warnings and Precautions (5.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.5 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

Lamivudine: No change in dose of either drug is recommended. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX, such as those used to treat PCP.

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

The specific pharmacokinetic changes that occur with co-administration of nevirapine and other drugs are listed in *Clinical Pharmacology*, Table 13. Clinical comments about possible dosage modifications based on established drug interactions are listed in Table 8. The data in Tables 8 and 9 are based on the results of drug interaction studies conducted in HIV-1 seropositive subjects unless otherwise indicated. In addition to established drug interactions, there may be potential pharmacokinetic interactions between nevirapine and other drug classes that are metabolized by the cytochrome P450 system. These potential drug interactions are also listed in Table 8. Although specific drug interaction studies in HIV-1 seropositive subjects have not been conducted for some classes of drugs listed in Table 8, additional clinical monitoring may be warranted when co-administering these drugs.

The *in vitro* interaction between nevirapine and the antithrombotic agent warfarin is complex. As a result, when giving these drugs concomitantly, plasma warfarin levels may change with the potential for increases in coagulation time. When warfarin is co-administered with nevirapine, anticoagulation levels should be monitored frequently.

Table 8. Established and Potential Drug Interactions: Use With Caution, Alteration in Dose or Regimen May Be Needed due to Drug Interaction Established Drug Interactions: *See Clinical Pharmacology (12.3)*, Table 13 for Magnitude of Interaction.

Drug name	Effect on concentration of nevirapine or concomitant drug	Clinical comment
Atazanavir/Ritonavir	↓ Atazanavir ↑ Nevirapine	Do not co-administer nevirapine with atazanavir because nevirapine substantially decreases atazanavir exposure.
Clarithromycin	↓ Clarithromycin ↑ 14-OH clarithromycin	Clarithromycin exposure was significantly decreased by nevirapine; however, 14-OH metabolite concentrations were increased. Because clarithromycin active metabolite has reduced activity against *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, overall activity against this pathogen may be altered. Alternatives to clarithromycin, such as azithromycin, should be considered.
Efavirenz	↓ Efavirenz	There has been no determination of appropriate doses for the safe and effective use of this combination *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.
Ethinyl estradiol and Norethindrone	↓ Ethinyl estradiol ↓ Norethindrone	Oral contraceptives and other hormonal methods of birth control should not be used as the sole method of contraception in women taking nevirapine, since nevirapine may lower the plasma levels of these medications. An alternative or additional method of contraception is recommended.
Fluconazole	↑ Nevirapine	Because of the risk of increased exposure to nevirapine, caution should be used in concomitant administration, and patients should be monitored closely for nevirapine-associated adverse events.
Fosamprenavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapine	Co-administration of nevirapine and fosamprenavir without ritonavir is not recommended.
Fosamprenavir / Ritonavir	↓ Amprenavir ↑ Nevirapine	No dosing adjustments are required when nevirapine is co-administered with 700/100 mg of fosamprenavir/ritonavir twice daily.
Indinavir	↓ Indinavir	Appropriate doses for this combination are not established, but an increase in the dosage of indinavir may be required.
Ketoconazole	↓ Ketoconazole	Nevirapine and ketoconazole should not be administered concomitantly because decreases in ketoconazole plasma concentrations may reduce the efficacy of the drug.
Lopinavir/Ritonavir	↓ Lopinavir	A dose increase of lopinavir/ritonavir tablets to 500/125 mg twice daily is recommended when used in combination with nevirapine. A dose increase of lopinavir/ritonavir oral solution to 533/133 mg twice daily with food is recommended in combination with nevirapine. In children, 6 months to 12 years of age receiving lopinavir/ritonavir solution, consideration should be given to increasing the dose of lopinavir/ritonavir to 13/3.25 mg/kg for those weighing 7 to <15 kg; 11/2.75 mg/kg for those weighing 15 to 45 kg; and up to a maximum dose of 533/133 mg twice daily. Refer to the lopinavir/ritonavir package insert for complete pediatric dosing instructions when lopinavir/ritonavir tablets are used in combination with nevirapine.
Methadone	↓ Methadone	Methadone levels were decreased; increased dosages may be required to prevent symptoms of opiate withdrawal. Methadone-maintained patients beginning nevirapine therapy should be monitored for evidence of withdrawal and the methadone dose should be adjusted accordingly.
Nelfinavir	↓ Nelfinavir M8 Metabolite ↓ Nelfinavir C_{min}	The appropriate dose for nelfinavir in combination with nevirapine, with respect to safety and efficacy, has not been established.
Rifabutin	↑ Rifabutin	Rifabutin and its metabolite concentrations were moderately increased. Due to high intersubject variability, however, some patients may experience large increases in rifabutin exposure and may be at higher risk for rifabutin toxicity. Therefore, caution should be used in concomitant administration.
Rifampin	↓ Nevirapine	Nevirapine and rifampin should not be administered concomitantly because decreases in nevirapine plasma concentrations may reduce the efficacy of the drug. Physicians needing to treat patients co-infected with tuberculosis and using a nevirapine- containing regimen may use rifabutin instead.
Saquinavir/Ritonavir	The interaction between nevirapine and saquinavir/ritonavir has not been evaluated	The appropriate doses of the combination of nevirapine and saquinavir/ritonavir with respect to safety and efficacy have not been established.

MEDICATION GUIDE
LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION 30MG/50MG/60MG

Read This Medication Guide before your child starts taking LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your child's doctor.

What is the most important information one should know about taking LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?

Nevirapine (one component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine) can cause serious side effects. These include severe liver and skin problems that can cause death. These problems can happen at any time during treatment, but the risk is highest during the first 18 weeks of treatment.

1. **Severe liver problems:** Anyone who takes nevirapine may get severe liver problems. In some cases these liver problems can lead to liver failure and the need for a liver transplant, or death.

People who have abnormal liver test results before starting nevirapine treatment and people with hepatitis B or C also have a greater chance of getting liver problems.

Your child may get a rash if your child has liver problems.

Stop giving or taking nevirapine and call the doctor right away if your child has any of the following symptoms of liver problems:
- dark (tea colored) urine
- yellowing of the skin or whites of the eyes
- light-colored bowel movements (stools)
- fever
- nausea (feeling sick to the stomach)
- feel unwell or like you have the flu
- pain or tenderness on the right side below the ribs
- tiredness
- loss of appetite.

Your child's doctor should see your child and do blood tests often to check the liver function during the first 18 weeks of treatment with nevirapine. You should continue to have your child's liver checked regularly during treatment with nevirapine. It is important for you to keep all of your child's doctor appointments.

2. **Severe rash and skin reactions:** Skin rash is the most common side effect of nevirapine. Most rashes happen in the first 6 weeks of taking nevirapine. **Rashes and skin reactions may be severe, life-threatening, and in some people, may lead to death. Stop giving nevirapine to your child and call the doctor right away if your child gets a rash with any of the following symptoms:**

- blisters
- fever
- mouth sores
- feel unwell or like you have the flu
- red or inflamed eyes, like "pink eye" (conjunctivitis)
- tiredness
- liver problems (see symptoms of liver problems above)
- muscle or joint aches
- swelling of your face.

If your child's doctor tells you to stop treatment with nevirapine because your child has had any of the serious liver or skin problems described above, you should never give nevirapine again to your child.

See the section "**What are the possible side effects of LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?**" for more information.

What is LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?

LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE is a prescription medicine used to treat Human Immunodeficiency Virus (HIV), the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE contains three medicines: Lamivudine, Zidovudine and Nevirapine. Lamivudine and zidovudine are called nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and nevirapine is called non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs). When used together, it helps lower the viral load and increase the number of CD4+ cells ("T cells").CD4+ cells are a type of immune helper cell in the blood.

LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE does not cure HIV infection or AIDS.

It is not known if **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** will help people live longer. People taking **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** may still get infections common in people with HIV (opportunistic infections). It is very important that your child stays under the care of the doctor.

Who should not take LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?

Tell the doctor if your child has or has had liver problems. Your child's doctor may tell you not to give nevirapine (one component of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE)** if your child has certain liver problems.

LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE is only for people diagnosed with HIV. If your child has not been diagnosed as HIV positive, then do not give **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**.

What should I tell my child's doctor before giving LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE to my child?

Before you give nevirapine (one component of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE)**, tell doctor if your child:
- has or has had hepatitis (inflammation of the liver) or problems with the liver. See "**What is the most important information I should know about LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?**" and "**Who should not take LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?**"
- has kidney disease or receives dialysis
- has skin problems, such as rash
- has bone marrow suppression
- have phenylketonuria (PKU). **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** contains phenylalanine as part of the artificial sweetener, aspartame. The artificial sweetener may be harmful to people with PKU.

Tell the doctor and pharmacist about all the medicines your child takes, including prescription and non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements. **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** works.

You should not give nevirapine (one component of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE)** if your child also takes:
- St. John's Wort. St. John's Wort can lower the amount of nevirapine in the child's body.
- efavirenz (Sustiva®, Atripla®). Efavirenz may cause your child to have an increased chance of side effects.
- atazanavir (Reyataz®)
- lopinavir and ritonavir (Kaletra®)
- fosamprenavir calcium (Lexiva®)
- itraconazole (Sporanox®)
- ketoconazole (Nizoral®)
- rifampin (Rifadin®, Rifamate®, Rifater®)
- stavudine or zalcitabine
- ribavirin or injections of ganciclovir or foscarnet to treat viral infections
- high doses of co-trimoxazole, an antibiotic.

Also tell the doctor if your child takes:
- clarithromycin (Biaxin®)
- indinavir sulfate (Crixivan®)
- methadone
- nelfinavir mesylate (Viracept®)
- rifabutin (Mycobutin®)
- warfarin (Coumadin®, Jantoven®)
- saquinavir mesylate (Invirase®)
- interferon alfa, to treat viral infections
- fluconazole (Diflucan®) or flucytosine, to treat fungal infections such as candida
- ganciclovir
- ribavirin
- doxorubicin.

If you are not sure if your child takes a medicine above, ask your doctor or pharmacist.

Know the medicines your child takes. Keep a list of them to show the doctor or pharmacist when your child gets a new medicine.

How should I give LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE to my child?
- Always give your child the exact amount of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** your child's doctor prescribes. You should check with your child's doctor, health care provider or pharmacist if you are not sure.
- **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** must be taken on an empty stomach, without food.
- Do not miss a dose of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**, because this could make the HIV harder to treat. If a dose is missed, give the missed dose right away. If it is almost time for the next dose, do not give the missed dose, just give the next dose at the regular time. Do not give 2 doses at the same time.
- If your child stops taking **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** for more than 7 days, ask your child's doctor how much to give before you start giving it again. You may need to start giving nevirapine once-a-day dosing again (different formulation of the drugs in this combination tablet), which is taken 1 time each day for 14 days.

PACKAGING DEVELOPMENT

Product Name : Lami, Nevi & Zido | Item Code : KF39 B | Item : Encl | Date : 11-07-2013
Co-ordinator : Pratima | Artist : Atish | Software : Indesign/illustrator CS5
Fonts :
Colours : BLUE WOOL TEST VALUE 5-8 (LIGHT FASTENING DATA) | Black
Spectro-Densitometer Delta-E reading (∆ E) for colour: NOT MORE THAN | Glossmeter reading (for white surface): NOT LESS THAN 80 %
Supersedes / Reference : KF39A | Screen : # __ | Unwinding Direction : NA
Tuck flap: NA | Side / Collar flap overlap: NA | Caliper (Thickness) for Board: NA
Links : NA
Pharmacode: 3568_MINI | Design : Folded with perforated tear here tape
Material : 42 GSM ITC Paper-with perforation Twin pack = English & French pack insert affixed one above the other by means glue. | Varnish :
Actual Size : 640 x 500 mm | Size after Folding : 38 x 33 mm
Print repeat length : NA
Grain Direction : NA
Reference / Instructions / Remark / Braille Text Embossing : NA
Artwork Print Size: ☐ actual ☐ scaled
Path : PC : Atish\Yogita\Lami-Nevi-Zido\ KF39 B Lami-Nevi-Zido Encl (Eng-Frn)

Checked by	Artist	Cordinator	Section Head	File Copied by:	file loaded in BCT HO
Pharma Code	☐	☐			
2D Code	☐	☐			
Barcode Code	☐	☐			
Artwork	☐	☐			
Spell check	☐	☐		Date:	

NOTE TO THE PRINTER :
- **Return approved artwork alongwith the proof.**
- **The proof must be verified against the approved hardcopy, should be certified and signed by an authorised QA person. The unsigned proof will not be accepted.**
- **Colour scheme must be as approved by packaging development co-ordinator.**
- **Any deviation must be brought to the notice of packaging development co-ordinator immediately.**
- **For any clarification, please contact packaging development co-ordinator immediately.**

- If you suspect that you have given too much **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**, contact your local poison control center or emergency room right away.

The dose of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** for children is based on their size. Children's dosing of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** starts after patients have taken 14 days of different formulations of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**. Check with your doctor to see what medication you should give your child during the first 14 days of nevirapine ("lead-in period") before starting **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**. Half or whole tablets can be swallowed with water. The usual dosing is as follows:

Table 1. Recommended Dosage of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine Scored Tablets for Oral Suspension, 30 mg/50 mg/60 mg for Children After the 14-Day Lead-In Period With Once-Daily Dosing of Nevirapine

Weight Range (Body weight in kg)	Dosing	Lamivudine (AM dose in mg/ PM dose in mg)	Nevirapine (AM dose in mg/ PM dose in mg)	Zidovudine (AM dose in mg/ PM dose in mg)
5 to less than 7	1 tablet BID	30/30	50/50	60/60
7 to less than 11	1.5 tablets BID	45/45	75/75	90/90
11 to less than 14	2 tablets BID	60/60	100/100	120/120
14 to less than 18	2.5 tablets BID	75/75	125/125	150/150
18 to less than 22	3 tablets BID	90/90	150/150	180/180
22 to less than 25	3.5 tablets BID	105/105	175/175	210/210
25 and greater	Adult dose BID[a]			

[a] = For recommended doses of lamivudine 150 mg twice daily, nevirapine 200 mg twice daily and zidovudine 300 mg twice daily (adult maximum daily dose), the adult formulations (lamivudine 150 mg tablet, nevirapine 200 mg tablet and zidovudine 300 tablet) can be used.

Method of Preparation:

For children unable to swallow the tablet(s), the following procedure can be used:

1. Place the tablet(s) in a container and add two teaspoonfuls (10 mL) of drinking water per tablet.
2. Swirl the container until the tablet(s) breaks up into pieces small enough for the child to swallo w. A spoon can be used to crush the pieces, if needed.
3. Drink the mixture within one hour.
4. Rinse the container with an additional small amount of water and drink the contents to assure that the entire dosage is taken.

DO NOT MIX LAMIVUDINE, ZIDOVUDINE AND NEVIRAPINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION WITH ANY LIQUID OTHER THAN WATER. SPLIT TABLETS WHEN NEEDED. STORE UNUSED HALF TABLETS IN A SEPARATE BAG OR BOTTLE AND USE AS SOON AS PRACTICAL.

What are the possible side effects of LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?

LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE can cause:

- See "**What is the most important information I should know about LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?**"
- **Changes in your child's immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when your child starts taking HIV medicines. Your child's immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your child's body for a long time. Tell the doctor if your child starts having new symptoms after starting HIV medicine.
- **Changes in body fat** can happen in some people who take antiretroviral therapy. These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the middle of your child's body (trunk). Loss of fat from your child's legs, arms, and face can also happen. The cause and long-term health effects of these problems are not known at this time.
- **Neutropenia and Anemia:** Serious blood problems including low levels of red and/or white blood cells have occurred with the use of zidovudine, one component of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**. Contact your child's doctor immediately if your child develops unusual fatigue, pale skin, sore throat, fever, or chills which may be signs of blood problems.
- **Lactic acidosis and liver problems**, including fatal cases, have been reported with the use of reverse transcriptase inhibitors, such as lamivudine and zidovudine, alone or in combination. Contact your child's doctor immediately if your child experiences feeling sick (nausea), being sick (vomiting), or unusual or unexpected stomach discomfort; weakness and tiredness; shortness of breath; weakness in the arms and legs; yellowing of the skin or eyes; or pain in the upper stomach area. These may be early symptoms of lactic acidosis or liver problems.
- **Pancreatitis** is a dangerous inflammation of the pancreas. It may cause death. Tell your child's doctor right away if your child develops stomach pain, feeling sick (nausea), or being sick (vomiting). These can be signs of pancreatitis. Let your child's doctor know if your child has ever had pancreatitis, regularly drink alcoholic beverages, or have gallstones. Pancreatitis occurs more often in patients with these conditions. It is also more likely in people with advanced HIV disease, but can occur at any disease stage.
- **Worsening of hepatitis B virus (HBV) infection:** Patients with HBV infection, who take **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** and then stop it, may get "flare-ups" of their hepatitis. "Flare-up" is when the disease suddenly returns in a worse way than before. If your child has HBV infection, your doctor should closely monitor your child's liver function for several months after stopping **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**. You child may need to take anti-HBV medications.
- **Use with interferon- and ribavirin-based regimens:** Worsening of liver disease (sometimes resulting in death) has occurred in patients infected with both HIV and hepatitis C who are taking anti-HIV medicines and are also being treated for hepatitis C with interferon with or without ribavirin. If your child is taking **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** as well as interferon with or without ribavirin and your child experiences side effects, be sure to tell your child's doctor.
- **Phenylketonuria (PKU): LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** contains phenylalanine as part of the artificial sweetener, aspartame. The artificial sweetener may be harmful to people with PKU.

Tell your child's doctor if your child has any side effect that bothers your child or that does not go away.

These are not all the possible side effects of **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**. For more information, ask your child's doctor or pharmacist.

Call your child's doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088 or Cipla Ltd at 1-866-604-3268.

How do I store LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?

Store **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** at room temperature between 20ºC to 30ºC (68ºF-86ºF).

Throw away **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** that is no longer needed or out-of-date.

Keep LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE and all medicines out of the reach and sight of children.

If you have any unwanted **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**, do not dispose of it in your waste water or your household rubbish. Ask the pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

General Information about LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not give **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** for a condition for which it was not prescribed. Do not give **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** to other people, even if they have the same condition your child has. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE**. If you would like more information, talk with your child's doctor. You can ask the pharmacist or doctor for information about **LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE** that is written for health professionals.

For more information, go to www.cipla.com or call Cipla Ltd., at 1-866-604-3268.

What are the ingredients in LAMIVUDINE, NEVIRAPINE AND ZIDOVUDINE?

Active ingredients: Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine

Inactive ingredients: aspartame, banana flavour, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, silicified microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, and corn starch.

The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Cipla Ltd.

Revised: 10/2012

CIPLA LTD.
Mumbai Central, Mumbai INDIA

Table 9: Potential Drug Interactions

Drug class	Examples of Drugs	
Antiarrhythmics	Amiodarone, disopyramide, lidocaine	Plasma concentrations may be decreased.
Anticonvulsants	Carbamazepine, clonazepam, ethosuximide	Plasma concentrations may be decreased.
Antifungals	Itraconazole	Plasma concentrations of some azole antifungals may be decreased. Nevirapine and itraconazole should not be administered concomitantly due to a potential decrease in itraconazole plasma concentrations.
Calcium channel blockers	Diltiazem, nifedipine, verapamil	Plasma concentrations may be decreased.
Cancer chemotherapy	Cyclophosphamide	Plasma concentrations may be decreased.
Ergot alkaloids	Ergotamine	Plasma concentrations may be decreased.
Immunosuppressants	Cyclosporin, tacrolimus, sirolimus	Plasma concentrations may be decreased.
Motility agents	Cisapride	Plasma concentrations may be decreased.
Opiate agonists	Fentanyl	Plasma concentrations may be decreased.
Antithrombotics	Warfarin	Plasma concentrations may be increased. Potential effect on anticoagulation. Monitoring of anticoagulation levels is recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Lamivudine and Zidovudine are Pregnancy Category C. Nevirapine is Pregnancy Category B. Therefore, Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lamivudine and Zidovudine

Fetal Risk Summary: There are no adequate and well-controlled studies of lamivudine and zidovudine in pregnant women. Clinical trial data demonstrate that maternal zidovudine treatment during pregnancy reduces vertical transmission of HIV-1 infection to the fetus. Animal reproduction studies performed with lamivudine and zidovudine showed increased embryotoxicity and fetal malformations (zidovudine), and increased embryolethality (lamivudine).

Clinical Considerations: Treatment of HIV during pregnancy optimizes the health of both mother and fetus. Clinical trial data reviewed by FDA demonstrate that maternal zidovudine treatment significantly reduces vertical transmission of HIV-1 infection to the fetus. Published data suggest that combination antiretroviral regimens may reduce the rate of vertical transmission even further.

Pharmacokinetics of lamivudine and zidovudine in pregnant women are similar to the pharmacokinetics in nonpregnant women. No dose adjustments are needed during pregnancy.

In a clinical trial, adverse events among HIV-1-infected women were not different among untreated women and women treated with zidovudine. It is not known whether risks of adverse events associated with lamivudine are altered in pregnant women compared with other HIV-1-infected patients (see Human data below).

Data: *Human Data: Lamivudine:* Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical studies conducted in South Africa. The study assessed pharmacokinetics in: 16 women at 36 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks gestation using lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. Lamivudine pharmacokinetics in pregnant women were similar to those seen in nonpregnant adults and in postpartum women. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples.

Zidovudine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in HIV-1-infected pregnant women to determine the utility of zidovudine for the prevention of maternal-fetal HIV-1 transmission. Zidovudine treatment during pregnancy reduced the rate of maternal-fetal HIV-1 transmission from 24.9% for infants born to placebo-treated mothers to 7.8% for infants born to mothers treated with zidovudine. There were no differences in pregnancy-related adverse events between the treatment groups. Congenital abnormalities occurred with similar frequency between neonates born to mothers who received zidovudine and neonates born to mothers who received placebo. The observed abnormalities included problems in embryogenesis (prior to 14 weeks) or were recognized on ultrasound before or immediately after initiation of study drug *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Zidovudine pharmacokinetics were studied in a Phase 1 study of 8 women during the last trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine were similar to that of nonpregnant adults. Consistent with passive transmission of the drug across the placenta, zidovudine concentrations in neonatal plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery.

Animal Data: Lamivudine: Animal reproduction studies performed at oral doses up to 130 and 60 times the adult dose in rats and rabbits, respectively, revealed no evidence of teratogenicity due to lamivudine. Increased early embryolethality occurred in rabbits at exposure levels similar to those in humans. However, there was no indication of this effect in rats at exposure levels up to 35 times those in humans. Based on animal studies, lamivudine crosses the placenta and is transferred to the fetus *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

Zidovudine: Increased fetal resorptions occurred in pregnant rats and rabbits treated with doses of zidovudine that produced drug plasma concentrations 66 to 226 times (rats) and 12 to 87 times (rabbits) the mean steady-state peak human plasma concentration following a single 100-mg dose of zidovudine. There were no other reported developmental anomalies. In another developmental toxicity study, pregnant rats received zidovudine up to near-lethal doses that produced peak plasma concentrations 350 times peak human plasma concentrations (300 times the daily exposure [AUC] in humans given 600 mg/day zidovudine). This dose was associated with marked maternal toxicity and an increased incidence of fetal malformations. However, there were no signs of teratogenicity at doses up to one fifth the lethal dose *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

Nevirapine

No observable teratogenicity was detected in reproductive studies performed in pregnant rats and rabbits. The maternal and developmental no-observable-effect level dosages produced systemic exposures approximately equivalent to or approximately 50% higher in rats and rabbits, respectively, than those seen at the recommended daily human dose (based on AUC). In rats, decreased fetal body weights were observed due to administration of a maternally toxic dose (exposures approximately 50% higher than that seen at the recommended human clinical dose).

There are no adequate and well-controlled trials of nevirapine in pregnant women. The Antiretroviral Pregnancy Registry, which has been surveying pregnancy outcomes since January 1989, has not found an increased risk of birth defects following first trimester exposures to nevirapine. The prevalence of birth defects after any trimester exposure to nevirapine is comparable to the prevalence observed in the general population.

Severe hepatic events, including fatalities, have been reported in pregnant women receiving chronic nevirapine therapy as part of combination treatment of HIV-1 infection. Regardless of pregnancy status, women with CD4+ cell counts greater than 250 cells/mm³ should not initiate nevirapine unless the benefit outweighs the risk. It is unclear if pregnancy augments the risk observed in non-pregnant women *[see Boxed Warning]*.

8.3 Nursing Mothers

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Because of both the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**. Although no studies of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine excretion in breast milk have been performed, lactation studies performed with lamivudine and zidovudine show that both drugs are excreted in human breast milk. Samples of breast milk obtained from 20 mothers receiving lamivudine monotherapy (300 mg twice daily) or combination therapy (150 mg lamivudine twice daily and 300 mg zidovudine twice daily) had measurable concentrations of lamivudine. In another study, after administration of a single dose of 200 mg zidovudine to 13 HIV-1-infected women, the mean concentration of zidovudine was similar in human milk and serum.

8.4 Pediatric Use

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine should not be administered to pediatric patients who are less than 3 months of age and weigh less than 5 kg because the safety and efficacy have not been established in this population.

8.6 Renal Impairment

Patients with creatinine clearance less than 50 mL/min should not receive Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

8.7 Hepatic Impairment

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is not recommended for patients with impaired hepatic function because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted.

Nevirapine

Because increased nevirapine levels and nevirapine accumulation may be observed in patients with serious liver disease, do not administer nevirapine to patients with moderate or severe (Child-Pugh Class B or C, respectively) hepatic impairment *[see Contraindications (4.2), Warnings and Precautions (5.8), and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine: There is no known antidote for **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**.

Lamivudine: One case of an adult ingesting 6 grams of lamivudine was reported; there were no clinical signs or symptoms noted and hematologic tests remained normal. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

Nevirapine: Cases of nevirapine overdose at doses ranging from 800 to 1800 mg per day for up to 15 days have been reported. Patients have experienced events including edema, erythema nodosum, fatigue, fever, headache, insomnia, nausea, pulmonary infiltrates, rash, vertigo, vomiting and weight decrease. All events subsided following discontinuation of nevirapine.

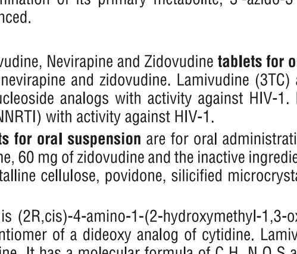
Zidovudine: Acute overdoses of zidovudine have been reported in pediatric patients and adults. These involved exposures up to 50 grams. The only consistent findings were nausea and vomiting. Other reported occurrences included headache, dizziness, drowsiness, lethargy, confusion, and 1 report of a grand mal seizure. Hematologic changes were transient. All patients recovered. Hemodialysis and peritoneal dialysis appear to have a negligible effect on the removal of zidovudine, while elimination of its primary metabolite, 3′-azido-3′-deoxy-5′-*O*-β-*D*glucopyranuronosylthymidine (GZDV), is enhanced.

11 DESCRIPTION

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine: Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine **tablets for oral suspension** are combination tablets containing lamivudine, nevirapine and zidovudine. Lamivudine (3TC) and zidovudine (azidothymidine, AZT, or ZDV) are synthetic nucleoside analogs with activity against HIV-1. Nevirapine is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with activity against HIV-1.

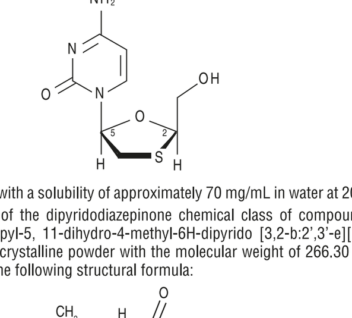
Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension are for oral administration. Each tablet contains 30 mg of lamivudine, 50 mg of nevirapine, 60 mg of zidovudine and the inactive ingredients aspartame, banana flavour, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, silicified microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, and corn starch.

Lamivudine: The chemical name of lamivudine is (2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one. Lamivudine is the (-)enantiomer of a dideoxy analog of cytidine. Lamivudine has also been referred to as (-)2′,3′-dideoxy, 3′-thiacytidine. It has a molecular formula of $C_8H_{11}N_3O_3S$ and a molecular weight of 229.3. It has the following structural formula:

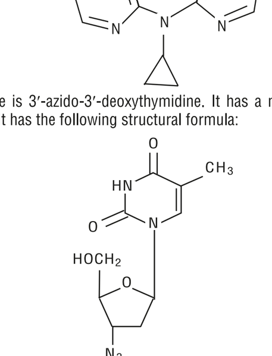


Lamivudine is a white to off-white crystalline solid with a solubility of approximately 70 mg/mL in water at 20°C.

Nevirapine: Nevirapine is structurally a member of the dipyridodiazepinone chemical class of compounds. The chemical name of nevirapine is 11-cyclopropyl-5, 11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3,2-b:2′,3′-e][1,4] diazepin-6-one. Nevirapine is a white to off-white crystalline powder with the molecular weight of 266.30 and the molecular formula $C_{15}H_{14}N_4O$. Nevirapine has the following structural formula:



Zidovudine: The chemical name of zidovudine is 3′-azido-3′-deoxythymidine. It has a molecular formula of $C_{10}H_{13}N_5O_4$ and a molecular weight of 267.24. It has the following structural formula:



Zidovudine is a white to beige, odorless, crystalline solid with a solubility of 20.1 mg/mL in water at 25°C.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is an antiviral drug *[see Clinical Pharmacology (12.4)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Adults: Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine combination tablets for oral suspension (30 mg/50 mg/60 mg) were bioequivalent to EPIVIR oral solution (containing lamivudine 10 mg/mL) of GlaxoSmithKline USA, RETROVIR oral solution (containing zidovudine 50 mg/5 mL) of GlaxoSmithKline USA, and Viramune oral suspension (containing nevirapine 50 mg/5mL as nevirapine hemihydrate) of Boehringer Ingelheim Inc. USA, when single doses were administered to healthy volunteers under fasting conditions at a dose of lamivudine 120 mg, nevirapine 200 mg and zidovudine 240 mg (four combination tablets).

Effect of Food on Absorption of lamivudine, nevirapine and zidovudine: The effect of food on lamivudine, nevirapine and zidovudine was not determined; therefore, this product must be administered on an empty stomach, without food.

Lamivudine and Zidovudine

Lamivudine: The pharmacokinetic properties of lamivudine in fasting patients are summarized in Table 10. Following oral administration, lamivudine is rapidly absorbed and extensively distributed. Binding to plasma protein is low. Approximately 70% of an intravenous dose of lamivudine is recovered as unchanged drug in the urine. Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In humans, the only known metabolite is the trans-sulfoxide metabolite (approximately 5% of an oral dose after 12 hours).

Zidovudine: The pharmacokinetic properties of zidovudine in fasting patients are summarized in Table 10. Following oral administration, zidovudine is rapidly absorbed and extensively distributed. Binding to plasma protein is low. Zidovudine is eliminated primarily by hepatic metabolism. The major metabolite of zidovudine is GZDV. GZDV area under the curve (AUC) is about 3-fold greater than the zidovudine AUC. Urinary recovery of zidovudine and GZDV accounts for 14% and 74% of the dose following oral administration, respectively. A second metabolite, 3′-amino-3′-deoxythymidine (AMT), has been identified in plasma. The AMT AUC was one-fifth of the zidovudine AUC.

Table 10. Pharmacokinetic Parameters[a] for Lamivudine and Zidovudine in Adults

Parameter	Lamivudine		Zidovudine	
Oral bioavailability (%)	86 ± 16	N = 12	64 ± 10	n = 5
Apparent volume of distribution (L/kg)	1.3 ± 0.4	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 8
Plasma protein binding (%)	<36		<38	
CSF:plasma ratio[b]	0.12 [0.04 to 0.47]	n = 38[c]	0.60 [0.04 to 2.62]	N = 39[d]
Systemic clearance (L/hr/kg)	0.33 ± 0.06	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 6
Renal clearance (L/hr/kg)	0.22 ± 0.06	N = 20	0.34 ± 0.05	n = 9
Elimination half-life (hr)[e]	5 to 7		0.5 to 3	

[a] Data presented as mean ± standard deviation except where noted.
[b] Median [range].
[c] Children.
[d] Adults.
[e] Approximate range.

Nevirapine

Absorption and Bioavailability: Nevirapine is readily absorbed (greater than 90%) after oral administration in healthy volunteers and in adults with HIV-1 infection. Absolute bioavailability in 12 healthy adults following single-dose administration was 93 ± 9% (mean ± SD) for a 50 mg tablet and 91 ± 8% for an oral solution. Peak plasma nevirapine concentrations of 2 ± 0.4 mcg/mL (7.5 micromolar) were attained by 4 hours following a single 200 mg dose. Following multiple doses, nevirapine peak concentrations appear to increase linearly in the dose range of 200 to 400 mg/day. Steady-state trough nevirapine concentrations of 4.5 ± 1.9 mcg/mL (17 ± 7 micromolar), (n=242) were attained at 400 mg/day.

Distribution: Nevirapine is highly lipophilic and is essentially nonionized at physiologic pH. Following intravenous administration to healthy adults, the apparent volume of distribution (Vdss) of nevirapine was 1.21 ± 0.09 L/kg, suggesting that nevirapine is widely distributed in humans. Nevirapine readily crosses the placenta and is also found in breast milk *[see Use in Specific Populations (8.3)]*. Nevirapine is about 60% bound to plasma proteins in the plasma concentration range of 1-10 mcg/mL. Nevirapine concentrations in human cerebrospinal fluid (n=6) were 45% (±5%) of the concentrations in plasma; this ratio is approximately equal to the fraction not bound to plasma protein.

Metabolism/Elimination: In vivo trials in humans and *in vitro* studies with human liver microsomes have shown that nevirapine is extensively biotransformed via cytochrome P450 (oxidative) metabolism to several hydroxylated metabolites. *In vitro* studies with human liver microsomes suggest that oxidative metabolism of nevirapine is mediated primarily by cytochrome P450 (CYP) isozymes from the CYP3A and CYP2B6 families, although other isozymes may have a secondary role. In a mass balance/excretion trial in eight healthy male volunteers dosed to steady state with nevirapine 200 mg given twice daily followed by a single 50 mg dose of [14]C-nevirapine, approximately 91.4 ± 10.5% of the radiolabeled dose was recovered, with urine (81.3 ± 11.1%) representing the primary route of excretion compared to feces (10.1 ± 1.5%). Greater than 80% of the radioactivity in urine was made up of glucuronide conjugates of hydroxylated metabolites. Thus cytochrome P450 metabolism, glucuronide conjugation, and urinary excretion of glucuronidated metabolites represent the primary route of nevirapine biotransformation and elimination in humans. Only a small fraction (less than 5%) of the radioactivity in urine (representing less than 3% of the total dose) was made up of parent compound; therefore, renal excretion plays a minor role in elimination of the parent compound.

Nevirapine is an inducer of hepatic cytochrome P450 (CYP) metabolic enzymes 3A and 2B6. Nevirapine induces CYP3A and CYP2B6 by approximately 20-25%, as indicated by erythromycin breath test results and urine metabolites. Autoinduction of CYP3A and CYP2B6 mediated metabolism leads to an approximately 1.5- to 2fold increase in the apparent oral clearance of nevirapine as treatment continues from a single dose to two-to-four weeks of dosing with 200-400 mg/day. Autoinduction also results in a corresponding decrease in the terminal phase half-life of nevirapine in plasma, from approximately 45 hours (single dose) to approximately 25-30 hours following multiple dosing with 200-400 mg/day.

Specific Populations

Pregnancy: See Use in Specific Populations (8.1).

Lamivudine, nevirapine and zidovudine: No data are available.

Zidovudine: Zidovudine pharmacokinetics has been studied in a Phase 1 study of 8 women during the last trimester of pregnancy. As pregnancy progressed, there was no evidence of drug accumulation. The pharmacokinetics of zidovudine was similar to that of nonpregnant adults. Consistent with passive transmission of the drug across the placenta, zidovudine concentrations in neonatal plasma at birth were essentially equal to those in maternal plasma at delivery. Although data are limited, methadone maintenance therapy in 5 pregnant women did not appear to alter zidovudine pharmacokinetics. In a nonpregnant adult population, a potential for interaction has been identified.

Renal Impairment

Patients with creatinine clearance less than 50 mL/min should not receive Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine because it is a fixed-dose combination that cannot be adjusted *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.8), and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Impairment

Nevirapine: In a steady-state study comparing 46 patients with mild (n=17; expansion of some portal areas; Ishak Score 1-2), moderate (n=20; expansion of most portal areas with occasional portal-to-portal and portal-to-central bridging; Ishak Score 3-4), or severe (n=9; marked bridging with occasional cirrhosis without decompensation indicating Child-Pugh A; Ishak Score 5-6) fibrosis as a measure of hepatic impairment, the multiple dose pharmacokinetic disposition of nevirapine and its five oxidative metabolites were not altered. However, approximately 15% of these patients with hepatic fibrosis had nevirapine trough concentrations above 9,000 μg/mL (2-fold the usual mean trough). Therefore, patients with hepatic impairment should be monitored carefully for evidence of drug-induced toxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*. The patients studied were receiving antiretroviral therapy containing nevirapine 200 mg twice daily for at least 6 weeks prior to pharmacokinetic sampling, with a median duration of therapy of 3.4 years.

In a pharmacokinetic study where HIV-1 negative cirrhotic patients with mild (Child-Pugh A; n=6) or moderate (Child-Pugh B; n=4) hepatic impairment received a single 200 mg dose of nevirapine, a significant increase in the AUC of nevirapine was observed in one patient with Child-Pugh B and ascites suggesting that patients with worsening hepatic function and ascites may be at risk of accumulating nevirapine in the systemic circulation. Because nevirapine induces its own metabolism with multiple dosing, this single-dose study may not reflect the impact of hepatic impairment on multiple-dose pharmacokinetics.

Do not administer nevirapine to patients with moderate or severe (Child-Pugh Class B or C, respectively) hepatic impairment *[see Contraindications (4.2), Warnings and Precautions (5.8), and Use in Specific Populations (8.7)]*.

Gender

Lamivudine and Zidovudine: A pharmacokinetic study in healthy male (n = 12) and female (n = 12) subjects showed no gender differences in zidovudine AUC_∞ or lamivudine AUC_∞ normalized for body weight.

Nevirapine: In the multinational 2NN study, a population pharmacokinetic substudy of 1077 patients was performed that included 391 females. Female patients showed a 13.8% lower clearance of nevirapine than did men. Since neither body weight nor Body Mass Index (BMI) had an influence on the clearance of nevirapine, the effect of gender cannot solely be explained by body size.

Pediatric Subjects

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine should not be administered to pediatric patients less than 3 months of age and weighing less than 5 kg.

Lamivudine and Zidovudine

Lamivudine: In Study NUCA2002, the pharmacokinetic properties of lamivudine were assessed in a subset of 57 HIV-1-infected pediatric patients (age range: 4.8 months to 16 years, weight range: 5 to 66 kg) after oral and I.V. administration of 1, 2, 4, 8, 12, and 20 mg/kg/day. In the 9 infants and children (range: 5 months to 12 years of age) receiving oral solution 4 mg/kg twice daily (the usual recommended pediatric dose), absolute bioavailability was 66% ± 26% (mean ± SD), which was less than the 86% ± 16% (mean ± SD) observed in adults. The mechanism for the diminished absolute bioavailability of lamivudine in infants and children is unknown.

Systemic clearance decreased with increasing age in pediatric patients, as shown in Figure 1.

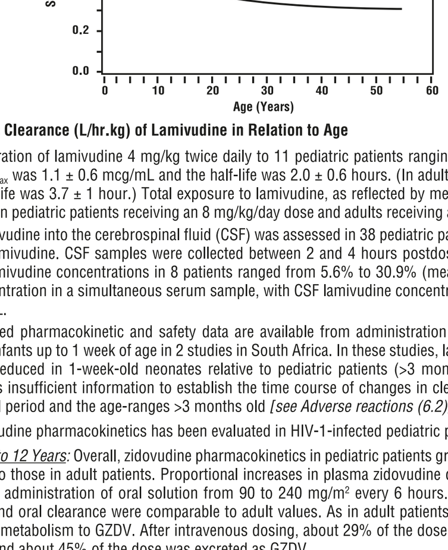


Figure 1: Systemic Clearance (L/hr.kg) of Lamivudine in Relation to Age

After oral administration of lamivudine 4 mg/kg twice daily to 11 pediatric patients ranging from 4 months to 14 years of age, C_{max} was 1.1 ± 0.6 mcg/mL and the half-life was 2.0 ± 0.6 hours. (In adults with similar blood sampling, the half-life was 3.7 ± 1 hour.) Total exposure to lamivudine, as reflected by mean AUC values, was comparable between pediatric patients receiving an 8 mg/kg/day dose and adults receiving a 4 mg/kg/day dose.

Distribution of lamivudine into the cerebrospinal fluid (CSF) was assessed in 38 pediatric patients after multiple oral dosing with lamivudine. CSF samples were collected between 2 and 4 hours postdose. At the dose of 8 mg/kg/day, CSF lamivudine concentrations in 8 patients ranged from 5.6% to 30.9% (mean ± SD of 14.2% ± 7.9%) of the concentration in a simultaneous serum sample, with CSF lamivudine concentrations ranging from 0.04 to 0.3 mcg/mL.

Limited, uncontrolled pharmacokinetic and safety data are available from administration of lamivudine (and zidovudine) to 36 infants up to 1 week of age in 2 studies in South Africa. In these studies, lamivudine clearance was substantially reduced in 1-week-old neonates relative to pediatric patients (>3 months of age) studied previously. There is insufficient information to establish the time course of changes in clearance between the immediate neonatal period and the age-ranges >3 months old *[see Adverse reactions (6.2)]*.

Zidovudine: Zidovudine pharmacokinetics has been evaluated in HIV-1-infected pediatric patients (Table 11).

Patients 3 Months to 12 Years: Overall, zidovudine pharmacokinetics in pediatric patients greater than 3 months of age are similar to those in adult patients. Proportional increases in plasma zidovudine concentrations were observed following administration of oral solution from 90 to 240 mg/m² every 6 hours. Oral bioavailability, terminal half-life, and oral clearance were comparable to adult values. As in adult patients, the major route of elimination was by metabolism to GZDV. After intravenous dosing, about 29% of the dose was excreted in the urine unchanged, and about 45% of the dose was excreted as GZDV.

Table 11: Zidovudine Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Patients[a]

Parameter	Age 3 Months to 12 Years
Oral bioavailability (%)	65 ± 24 (n = 18)
CSF: plasma ratio	0.68 [0.03 to 3.25][b] (n = 38)
CL (L/hr/kg)	1.85 ± 0.47 (n = 20)
Elimination half-life (hr)	1.5 ± 0.7 (n = 21)

[a] Data presented as mean ± standard deviation except where noted.
[b] Median [range].

Nevirapine: Pharmacokinetic data for nevirapine have been derived from two sources: a 48 week pediatric trial in South Africa (BI Trial 1100.1368) involving 123 HIV-1 positive, antiretroviral naïve patients aged 3 months to 16 years; and a consolidated analysis of five Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocols comprising 495 patients aged 14 days to 19 years.

BI Trial 1100.1368 studied the safety, efficacy, and pharmacokinetics of a weight-based and a body surface area (BSA)-based dosing regimen of nevirapine. In the weight-based regimen, pediatric subjects up to 8 years of age received a dose of 4 mg/kg once daily for two weeks followed by 7 mg/kg twice daily thereafter. Subjects 8 years and older were dosed 4 mg/kg once daily for two weeks followed by 4 mg/kg twice daily thereafter. In the BSA regimen all pediatric subjects received 150 mg/m² once daily for two weeks followed by 150 mg/m² twice daily thereafter *[see Use in Specific Populations (8.4) and Adverse Reactions (6.2)]*. Dosing of nevirapine at 150 mg/m² BID (after a two-week lead in of 150 mg/m² QD) produced geometric mean or mean trough nevirapine concentrations between 4-6 μg/mL (as targeted from adult data). In addition, the observed trough nevirapine concentrations were comparable between the two dosing regimens studied (BSA and weight-based methods).

Drug Interactions: *See Drug Interactions (7).* No drug interaction studies have been conducted using Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine. Table 12 and 13 present drug interaction information for the individual components of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine.

Lamivudine Plus Zidovudine: No clinically significant alterations in lamivudine or zidovudine pharmacokinetics were observed in 12 asymptomatic HIV-1-infected adult patients given a single dose of zidovudine (200 mg) in combination with multiple doses of lamivudine (300 mg q 12 hr).

Table 12 Effect of Coadministered Drugs on Lamivudine and Zidovudine AUC[a]
Note: ROUTINE DOSE MODIFICATION OF COMBIVIR IS NOT WARRANTED WITH COADMINISTRATION OF THE FOLLOWING DRUGS.

Drugs That May Alter Lamivudine Blood Concentrations					
Coadministered Drug and Dose	Lamivudine Dose	n	Lamivudine Concentrations: AUC	Lamivudine Concentrations: Variability	Concentration of Coadministered Drug
Nelfinavir 750 mg q 8 hr x 7 to 10 days	single 150 mg	11	↑AUC 10%	95% CI: 1% to 20%	↔
Trimethoprim 160 mg/ Sulfamethoxazole 800 mg daily x 5 days	single 300 mg	14	↑AUC 43%	90% CI: 32% to 55%	↔

Drugs That May Alter Zidovudine Blood Concentrations					
Coadministered Drug and Dose	Zidovudine Dose	n	Zidovudine Concentrations: AUC	Zidovudine Concentrations: Variability	Concentration of Coadministered Drug
Atovaquone 750 mg q 12 hr with food	200 mg q 8 hr	14	↑AUC 31%	Range 23% to 78%[b]	↔
Clarithromycin 500 mg twice daily	100 mg q 4 hr x 7 days	4	↓AUC 12%	Range ↓34% to ↑14%	Not Reported
Fluconazole 400 mg daily	200 mg q 8 hr	12	↑AUC 74%	95% CI: 54% to 98%	Not Reported
Methadone 30 to 90 mg daily	200 mg q 4 hr	9	↑AUC 43%	Range 16% to 64%[b]	↔
Nelfinavir 750 mg q 8 hr x 7 to 10 days	single 200 mg	11	↓AUC 35%	Range 28% to 41%	↔
Probenecid 500 mg q 6 hr x 2 days	2 mg/kg q 8 hr x 3 days	3	↑AUC 106%	Range 100% to 170%[b]	Not Assessed
Rifampin 600 mg daily x 14 days	200 mg q 8 hr X 14 days	8	↓AUC 47%	90% CI: 41% to 53%	Not Assessed
Ritonavir 300 mg q 6 hr x 4 days	200 mg q 8 hr x 4 days	9	↓AUC 25%	95% CI: 15% to 34%	↔
Valproic acid 250 mg or 500 mg q 8 hr x 4 days	100 mg q 8 hr x 4 days	6	↑AUC 80%	Range 64% to 130%[b]	Not Assessed

↑ = Increase; ↓= Decrease; ↔ = no significant change; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval.
[a] This table is not all inclusive.
[b] Estimated range of percent difference.

Ribavirin: In vitro data indicate ribavirin reduces phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine. However, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n = 18), stavudine (n = 10), or zidovudine (n = 6) were coadministered as part of a multi-drug regimen to HIV-1/HCV co-infected patients *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Nevirapine: Nevirapine induces hepatic cytochrome P450 metabolic isoenzymes 3A and 2B6. Co-administration of nevirapine and drugs primarily metabolized by CYP3A or CYP2B6 may result in decreased plasma concentrations of these drugs and attenuate their therapeutic effects.

While primarily an inducer of cytochrome P450 3A and 2B6 enzymes, nevirapine may also inhibit this system. Among human hepatic cytochrome P450s, nevirapine was capable *in vitro* of inhibiting the 10-hydroxylation of (R)-warfarin (CYP3A). The estimated K_i for the inhibition of CYP3A was 270 μM, a concentration that is unlikely to be achieved in patients as the therapeutic range is <25 μM. Therefore, nevirapine may have minimal inhibitory effect on other substrates of CYP3A.

Nevirapine does not appear to affect the plasma concentrations of drugs that are substrates of other CYP450 enzyme systems, such as 1A2, 2D6, 2A6, 2E1, 2C9 or 2C19.

Table 13 contains the results of drug interaction trials performed with nevirapine and other drugs likely to be co-administered. The effects of nevirapine on the AUC, C_{max}, and C_{min} of co-administered drugs are summarized.

Table 13 Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drug in the Presence of Nevirapine (All interaction studies were conducted in HIV-1 positive patients)

Co-administered Drug	Dose of Coadministered Drug	Dose Regimen of Nevirapine	n	% Change of Co-administered Drug Pharmacokinetic Parameters(90% CI): AUC	C_{max}	C_{min}
Antiretrovirals				**AUC**	**C_{max}**	**C_{min}**
Atazanavir/Ritonavir[a,d]	300/100 mg QD day 4–13, then 400/100 mg QD, day 14–23	200 mg BID day 1-23. Subjects were treated with nevirapine prior to trial entry.	23	Atazanavir 300/100 mg ↓42 (↓52 to ↓29)	Atazanavir 300/100 mg ↓28 (↓40 to ↓14)	Atazanavir 300/100 mg ↓72 (↓80 to ↓60)
				Atazanavir 400/100 mg ↓19 (↓35 to ↑2)	Atazanavir 400/100 mg ↑2 (↓15 to ↑24)	Atazanavir 400/100 mg ↓59 (↓73 to ↓40)
Darunavir/Ritonavir[e]	400/100 mg BID	200 mg BID	8	↑24 (↓3 to ↑57)	↑40 (↑14 to ↑73)	↑2 (↓21 to ↑32)
Didanosine	100-150 mg BID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	18	⇔	⇔	§
Efavirenz[a]	600 mg QD	200 mg QD x 14 days; 400 mg QD x 14 days	17	↓28 (↓34 to ↓14)	↓12 (↓23 to ↑1)	↓32 (↓35 to ↓19)
Fosamprenavir	1400 mg BID	200 mg BID. Subjects were treated with nevirapine prior to trial entry.	17	↓33 (↓45 to ↓20)	↓25 (↓37 to ↓10)	↓35 (↓50 to ↓15)
Fosamprenavir/Ritonavir	700/100 mg BID	200 mg BID. Subjects were treated with nevirapine prior to trial entry	17	↓11 (↓23 to ↑3)	⇔	↓19 (↓32 to ↓4)
Indinavir[a]	800 mg q8H	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	19	↓31 (↓39 to ↓22)	↓15 (↓24 to ↓4)	↓44 (↓53 to ↓33)
Lopinavir[a,b]	300/75 mg/m² (lopinavir/ ritonavir)[b]	7 mg/kg or 4 mg/kg QD x 2 weeks; BID x 1 week	12, 15[c]	↓22 (↓44 to ↑9)	↓14 (↓36 to ↑16)	↓55 (↓75 to ↑19)
Lopinavir[a]	400/100 mg BID (lopinavir/ ritonavir)	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID > 1 year	22, 19[c]	↓27 (↓47 to ↓2)	↓19 (↓38 to ↑5)	↓51 (↓72 to ↓26)
Maraviroc[f]	300 mg SD	200 mg BID	8	↑1 (↓35 to ↑55)	↑54 (↓6 to ↑151)	⇔
Nelfinavir[a]	750 mg TID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	23	⇔	⇔	↓32 (↓50 to ↑5)
Nelfinavir-M8 metabolite				↓62 (↓70 to ↓53)	↓59 (↓68 to ↓48)	↓66 (↓74 to ↓55)
Ritonavir	600 mg BID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	18	⇔	⇔	⇔
Stavudine	30-40 mg BID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	22	⇔	⇔	§
Zalcitabine	0.125-0.25 mg TID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	6	⇔	⇔	§
Zidovudine	100-200 mg TID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	11	↓28 (↓40 to ↓4)	↓30 (↓51 to ↑14)	§
Other Medications				**AUC**	**C_{max}**	**C_{min}**
Clarithromycin[a]	500 mg BID	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	15	↓31 (↓38 to ↓24)	↓23 (↓31 to ↓14)	↓56 (↓70 to ↓36)
Metabolite 14-O Hclarithromycin				↑42 (↑16 to ↑73)	↑47 (↑21 to ↑80)	⇔
Ethinyl estradiol[a]	0.035 mg (as Ortho-Novum® 1/35)	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	10	↓20 (↓33 to ↓3)	⇔	§
And Norethindrone[a]	1 mg (as Ortho-Novum® 1/35)			↓19 (↓30 to ↓7)	↓16 (↓27 to ↓3)	§
Depomedroxyprogesterone acetate	150 mg every 3 months	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	32	⇔	⇔	⇔
Fluconazole	200 mg QD	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	19	⇔	⇔	⇔
Ketoconazole[a]	400 mg QD	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	21	↓72 (↓80 to ↓60)	↓44 (↓58 to ↓27)	§
Methadone[a]	Individual Subject Dosing	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID ≥7 days	9	In a controlled pharmacokinetic study with 9 patients receiving chronic methadone to whom steady state nevirapine therapy was added, the clearance of methadone was increased by 3-fold resulting in symptoms of withdrawal, requiring dose adjustments in 10 mg segments, in 7 of the 9 patients. Methadone did not have any effect on nevirapine clearance.		
Rifabutin[a]	150 or 300 mg QD	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	19	↑17 (↓2 to ↑40)	↑28 (↑9 to ↑51)	⇔
Metabolite 25-O-desacetyl-rifabutin				↑24 (↓16 to ↑84)	↑29 (↓2 to ↑68)	↑22 (↓14 to ↑74)
Rifabutin[a]	600 mg QD	200 mg QD x 14 days; 200 mg BID x 14 days	14	↑11 (↓4 to ↑28)	⇔	§

§ = C_{min} below detectable level of the assay
↑ = Increase, ↓ = Decrease, ⇔ = No Effect
[a] For information regarding clinical recommendations *see Drug Interactions (7)*.
[b] Pediatric subjects ranging in age from 6 months to 12 years
[c] Parallel group design; n for nevirapine+lopinavir/ritonavir, n for lopinavir/ritonavir alone.
[d] Parallel group design; n=23 for atazanavir/ritonavir + nevirapine, n=22 for atazanavir/ritonavir without nevirapine. Changes in atazanavir PK are relative to atazanavir/ritonavir 300/100 mg alone.
[e] Based on between-trial comparison.
[f] Based on historical controls.

Because of the design of the drug interaction trials (addition of 28 days of Nevirapine therapy to existing HIV therapy) the effect of the concomitant drug on plasma nevirapine steady state concentrations was estimated by comparison to historical controls.

Administration of rifampin had a clinically significant effect on nevirapine pharmacokinetics, decreasing AUC and C_{max} by greater than 50%. Administration of fluconazole resulted in an approximate 100% increase in nevirapine exposure, based on a comparison to historic data *[see Drug Interactions (7)]*. The effect of other drugs listed in Table 13 on nevirapine pharmacokinetics was not significant. No significant interaction was observed when tipranavir was co-administered with low dose ritonavir and nevirapine.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action: *Lamivudine:* Intracellularly, lamivudine is phosphorylated to its active 5′-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of reverse transcriptase (RT) via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analog into viral DNA. 3TC-TP is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β and γ.

Nevirapine: Nevirapine is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV-1. Nevirapine binds directly to RT and blocks the RNA-dependent and DNA-dependent DNA polymerase activities by causing a disruption of the enzyme's catalytic site. The activity of nevirapine does not compete with template or nucleoside triphosphates. HIV-2 RT and eukaryotic DNA polymerases (such as human DNA polymerases α, ß, γ, or δ) are not inhibited by nevirapine.

Zidovudine: Intracellularly, zidovudine is phosphorylated to its active 5′-triphosphate metabolite, zidovudine triphosphate (ZDV-TP). The principal mode of action of ZDV-TP is inhibition of RT via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue. ZDV-TP is a weak inhibitor of the cellular DNA polymerases α and γ and has been reported to be incorporated into the DNA of cells in culture.

Antiviral Activity: *Lamivudine Plus Zidovudine:* In HIV-1–infected MT-4 cells, lamivudine in combination with zidovudine at various ratios exhibited synergistic antiretroviral activity.

Lamivudine: The antiviral activity of lamivudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines (including monocytes and fresh human peripheral blood lymphocytes) using standard susceptibility assays. EC_{50} values (50% effective concentrations) were in the range of 0.003 to 15 μM (1 μM = 0.23 mcg/mL). HIV-1 from therapy-naive subjects with no amino acid substitutions associated with resistance gave median EC_{50} values of 0.429 μM (range: 0.200 to 2.007 μM) from Virco (n = 92 baseline samples from COL40263) and 2.35 μM (1.37 to 3.68 μM) from Monogram Biosciences (n = 135 baseline samples from ESS30009). The EC_{50} values of lamivudine against different HIV-1 clades (A-G) ranged from 0.001 to 0.120 μM, and against HIV-2 isolates from 0.003 to 0.120 μM in peripheral blood mononuclear cells. Ribavirin (50 μM) decreased the anti-HIV-1 activity of lamivudine by 3.5 fold in MT-4 cells.

Nevirapine: The antiviral activity of nevirapine has been measured in a variety of cell lines including peripheral blood mononuclear cells, monocyte-derived macrophages, and lymphoblastoid cell lines. In an assay using human embryonic kidney 293 cells, the median EC_{50} value (50% inhibitory concentration) of nevirapine was 90 nM against a panel of 2923 isolates of HIV-1 that were primarily (93%) clade B clinical isolates from the United States. The 99th percentile EC_{50} value was 470 nM in this trial. The median EC_{50} value was 63 nM (range 14-302 nM, n=29) against clinical isolates of HIV-1 clades A, B, C, D, F, G, and H, and circulating recombinant forms CRF01_AE, CRF02_AG and CRF12_BF. Nevirapine had no antiviral activity in cell culture against group O HIV-1 isolates (n=3) or HIV-2 isolates (n=3) replicating in cord blood mononuclear cells. Nevirapine in combination with efavirenz exhibited strong antagonistic anti-HIV-1 activity in cell culture and was additive to antagonistic with the protease inhibitor ritonavir or the fusion inhibitor enfuvirtide. Nevirapine exhibited additive to synergistic anti-HIV-1 activity in combination with the protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir and tipranavir, and the NRTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir and zidovudine. The anti-HIV-1 activity of nevirapine was antagonized by the anti-HBV drug adefovir and by the anti-HCV drug ribavirin in cell culture.

Zidovudine: The antiviral activity of zidovudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines (including monocytes and fresh human peripheral blood lymphocytes). The EC_{50} and EC_{90} values for zidovudine were 0.01 to 0.49 μM (1 μM = 0.27 mcg/mL) and 0.1 to 9 μM, respectively. HIV-1 from therapy-naive subjects with no amino acid substitutions associated with resistance gave median EC_{50} values of 0.011 μM (range: 0.005 to 0.110 μM) from Virco (n = 92 baseline samples from COL40263) and 0.0017 μM (0.006 to 0.0340 μM) from Monogram Biosciences (n = 135 baseline samples from ESS30009). The EC_{50} values of zidovudine against different HIV-1 clades (A-G) ranged from 0.00018 to 0.02 μM, and against HIV-2 isolates from 0.00049 to 0.004 μM. In cell culture drug combination studies, zidovudine demonstrates synergistic activity with the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) abacavir, didanosine, lamivudine, and zalcitabine; the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) delavirdine and nevirapine; and the protease inhibitors (PIs) indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir; and additive activity with interferon alfa. Ribavirin has been found to inhibit the phosphorylation of zidovudine in cell culture.

Resistance: *Lamivudine Plus Zidovudine Administered As Separate Formulations:* In patients receiving lamivudine monotherapy or combination therapy with lamivudine plus zidovudine, HIV-1 isolates from most patients became phenotypically and genotypically resistant to lamivudine within 12 weeks. In some patients harboring zidovudine-resistant virus at baseline, phenotypic sensitivity to zidovudine was restored by 12 weeks of treatment with lamivudine and zidovudine. Combination therapy with lamivudine plus zidovudine delayed the emergence of amino acid substitutions conferring resistance to zidovudine.

HIV-1 strains resistant to both lamivudine and zidovudine have been isolated from patients after prolonged lamivudine/zidovudine therapy. Dual resistance required the presence of multiple amino acid substitutions, the most essential of which may be G333E. The incidence of dual resistance and the duration of combination therapy required before dual resistance occurs are unknown.

Lamivudine: Lamivudine-resistant isolates of HIV-1 have been selected in cell culture and have also been recovered from patients treated with lamivudine or lamivudine plus zidovudine. Genotypic analysis of isolates selected in cell culture and recovered from lamivudine-treated patients showed that the resistance was due to a specific amino acid substitution in the HIV-1 reverse transcriptase at codon 184 changing the methionine to either isoleucine or valine (M184V/I).

Nevirapine: HIV-1 isolates with reduced susceptibility (100-250-fold) to nevirapine emerge in cell culture. Genotypic analysis showed mutations in the HIV-1 RT gene encoding Y181C and/or V106A substitutions depending upon the virus strain and cell line employed. Time to emergence of nevirapine resistance in cell culture was not altered when selection included nevirapine in combination with several other NNRTIs.

Phenotypic and genotypic changes in HIV-1 isolates from treatment-naïve patients receiving either nevirapine (n=24) or nevirapine and ZDV (n=14) were monitored in Phase 1 and 2 trials over 1 to ≥12 weeks. After 1 week of nevirapine monotherapy, isolates from 3/3 patients had decreased susceptibility to nevirapine in cell culture. One or more of the RT mutations resulting in amino acid substitutions K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C and G190A were detected in HIV-1 isolates from some patients as early as 2 weeks after therapy initiation. By week eight of nevirapine monotherapy, 100% of the patients tested (n=24) had HIV-1 isolates with a >100-fold decrease in susceptibility to nevirapine in cell culture compared to baseline, and had one or more of the nevirapine-associated RT resistance substitutions. Nineteen of these patients (80%) had isolates with Y181C substitutions regardless of dose.

Genotypic analysis of isolates from antiretroviral naïve patients experiencing virologic failure (n=71) receiving nevirapine once daily (n=25) or twice daily (n=46) in combination with lamivudine and stavudine (study 2NN) for 48 weeks showed that isolates from 8/25 and 23/46 patients, respectively, contained one or more of the following NNRTI resistance-associated substitutions: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L and M230L.

Zidovudine: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to zidovudine have been selected in cell culture and were also recovered from patients treated with zidovudine. Genotypic analyses of the isolates selected in cell culture and recovered from zidovudine-treated patients showed substitutions in the HIV-1 RT gene resulting in 6 amino acid substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y or F, and K219Q) that confer zidovudine resistance. In general, higher levels of resistance were associated with greater number of amino acid substitutions.

Cross-Resistance: Cross-resistance has been observed among NRTIs. *Lamivudine Plus Zidovudine:* Cross-resistance between lamivudine and zidovudine has not been reported. In some patients treated with lamivudine alone or in combination with zidovudine, isolates have emerged with a substitution at codon 184, which confers resistance to lamivudine. Cross-resistance to abacavir, didanosine, tenofovir, and zalcitabine has been observed in some patients harboring lamivudine-resistant HIV-1 isolates. In some patients treated with zidovudine plus didanosine or zalcitabine, isolates resistant to multiple drugs, including lamivudine, have emerged (see under Zidovudine below).

Lamivudine: See Lamivudine Plus Zidovudine (above).

Nevirapine: Rapid emergence of HIV-1 strains which are cross-resistant to NNRTIs has been observed in cell culture. Nevirapine-resistant HIV-1 isolates were cross-resistant to the NNRTIs delavirdine and efavirenz. However, nevirapine-resistant isolates were susceptible to the NRTI's ddI and ZDV. Similarly, ZDV-resistant isolates were susceptible to nevirapine in cell culture.

Zidovudine: In a study of 167 HIV-1-infected patients, isolates (n = 2) with multi-drug resistance to didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, and zidovudine were recovered from patients treated for ≥1 year with zidovudine plus didanosine or zidovudine plus zalcitabine. The pattern of resistance-associated amino acid substitutions with such combination therapies was different (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M) from the pattern with zidovudine monotherapy, with the Q151M substitution being most commonly associated with multi-drug resistance. The substitution at codon 151 in combination with substitutions at 62, 75, 77, and 116 results in a virus with reduced susceptibility to didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, and zidovudine. Thymidine analogue mutations (TAMs) are selected by zidovudine and confer cross-resistance to abacavir, didanosine, stavudine, tenofovir, and zalcitabine.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity: *Lamivudine:* Long-term carcinogenicity studies with lamivudine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at exposures up to 10 times (mice) and 58 times (rats) those observed in humans at the recommended therapeutic dose for HIV-1 infection.

Zidovudine: Zidovudine was administered orally at 3 dosage levels to separate groups of mice and rats (60 females and 60 males in each group). Initial single daily doses were 30, 60, and 120 mg/kg/day in mice and 80, 220, and 600 mg/kg/day in rats. The doses in mice were reduced to 20, 30, and 40 mg/kg/day after day 90 because of treatment-related anemia, whereas in rats only the high dose was reduced to 450 mg/kg/day on day 91 and then to 300 mg/kg/day on day 279.

In mice, 7 late-appearing (after 19 months) vaginal neoplasms (5 nonmetastasizing squamous cell carcinomas, 1 squamous cell papilloma, and 1 squamous polyp) occurred in animals given the highest dose. One late-appearing squamous cell papilloma occurred in the vagina of a middle-dose animal. No vaginal tumors were found at the lowest dose.

In rats, 2 late-appearing (after 20 months), nonmetastasizing vaginal squamous cell carcinomas occurred in animals given the highest dose. No vaginal tumors occurred at the low or middle dose in rats. No other drug-related tumors were observed in either sex of either species.

At doses that produced tumors in mice and rats, the estimated drug exposure (as measured by AUC) was approximately 3 times (mouse) and 24 times (rat) the estimated human exposure at the recommended therapeutic dose of 100 mg every 4 hours.

It is not known how predictive the results of rodent carcinogenicity studies may be for humans.

Mutagenicity: *Lamivudine:* Lamivudine was mutagenic in an L5178Y/TK[+/-] mouse lymphoma assay and clastogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes. Lamivudine was negative in a microbial mutagenicity assay, in an in vitro cell transformation assay, in a rat micronucleus test, in a rat bone marrow cytogenetic assay, and in an assay for unscheduled DNA synthesis in rat liver.

Zidovudine: Zidovudine was mutagenic in an L5178Y/TK[+/-] mouse lymphoma assay, positive in an in vitro cell transformation assay, clastogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes, and positive in mouse and rat micronucleus tests after repeated doses. It was negative in a cytogenetic study in rats given a single dose.

Impairment of Fertility: *Lamivudine:* In a study of reproductive performance, lamivudine, administered to male and female rats at doses up to 130 times the usual adult dose based on body surface area considerations, revealed no evidence of impaired fertility (judged by conception rates) and no effect on the survival, growth, and development to weaning of the offspring.

Zidovudine: Zidovudine, administered to male and female rats at doses up to 7 times the usual adult dose based on body surface area considerations, had no effect on fertility judged by conception rates.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: *Nevirapine:* Long-term carcinogenicity studies in mice and rats were carried out with nevirapine. Mice were dosed with 0, 50, 375 or 750 mg/kg/day for two years. Hepatocellular adenomas and carcinomas were increased at all doses in males and at the two high doses in females. In studies in which rats were administered nevirapine at doses of 0, 3.5, 17.5 or 35 mg/kg/day for two years, an increase in hepatocellular adenomas was seen in males at all doses and in females at the high dose. The systemic exposure (based on AUCs) at all doses in the two animal studies was lower than that measured in humans at the 200 mg twice daily dose. The mechanism of the carcinogenic potential is unknown. However, in genetic toxicology assays, nevirapine showed no evidence of mutagenic or clastogenic activity in a battery of *in vitro* and *in vivo* studies. These included microbial assays for gene mutation (Ames: Salmonella strains and *E. coli*), mammalian cell gene mutation assay (CHO/HGPRT), cytogenetic assays using a Chinese hamster ovary cell line and a mouse bone marrow micronucleus assay following oral administration. Given the lack of genotoxic activity of nevirapine, the relevance to humans of hepatocellular neoplasms in nevirapine treated mice and rats is not known. In reproductive toxicology studies, evidence of impaired fertility was seen in female rats at doses providing systemic exposure, based on AUC, approximately equivalent to that provided with the recommended clinical dose of nevirapine.

13.2 Reproductive and Developmental Toxicology Studies

Lamivudine: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at orally administered doses up to 4,000 mg/kg/day and 1,000 mg/kg/day, respectively, producing plasma levels up to approximately 35 times that for the adult HIV dose. No evidence of teratogenicity due to lamivudine was observed. Evidence of early embryolethality was seen in the rabbit at exposure levels similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at exposure levels up to 35 times those in humans. Studies in pregnant rats and rabbits showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta.

Nevirapine: Animal studies have shown that nevirapine is widely distributed to nearly all tissues and readily crosses the blood-brain barrier.

Zidovudine: Oral teratology studies in the rat and in the rabbit at doses up to 500 mg/kg/day revealed no evidence of teratogenicity with zidovudine. Zidovudine treatment resulted in embryo/fetal toxicity as evidenced by an increase in the incidence of fetal resorptions in rats given 150 or 450 mg/kg/day and rabbits given 500 mg/kg/day. The doses used in the teratology studies resulted in peak zidovudine plasma concentrations (after one half of the daily dose) in rats 66 to 226 times, and in rabbits 12 to 87 times, mean steady-state peak human plasma concentrations (after one sixth of the daily dose) achieved with the recommended daily dose (100 mg every 4 hours). In an in vitro experiment with fertilized mouse oocytes, zidovudine exposure resulted in a dose-dependent reduction in blastocyst formation. In an additional teratology study in rats, a dose of 3,000 mg/kg/day (very near the oral median lethal dose in rats of 3,683 mg/kg) caused marked maternal toxicity and an increase in the incidence of fetal malformations. This dose resulted in peak zidovudine plasma concentrations 350 times peak human plasma concentrations. (Estimated AUC in rats at this dose level was 300 times the daily AUC in humans given 600 mg/day.) No evidence of teratogenicity was seen in this experiment at doses of 600 mg/kg/day or less.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Pediatric Patients

Lamivudine plus Zidovudine: Clinical Endpoint Study: ACTG300 was a multi-center, randomized, double-blind study that provided for comparison of lamivudine plus zidovudine with didanosine monotherapy. A total of 471 symptomatic, HIV-1-infected therapy-naive (≤ 56 days of antiretroviral therapy) pediatric patients were enrolled in these 2 treatment arms. The median age was 2.7 years (range: 6 weeks to 14 years), 58% were female, and 86% were non-Caucasian. The mean baseline CD4+ cell count was 868 cells/mm³ (mean: 1,060 cells/mm³ and range: 0 to 4,650 cells/mm³ for patients ≤ 5 years of age; mean: 419 cells/mm³ and range: 0 to 1,555 cells/mm³ for patients >5 years of age) and the mean baseline plasma HIV-1 RNA was 5.0 log_{10} copies/mL. The median duration on study was 10.1 months for the patients receiving lamivudine plus zidovudine and 9.2 months for patients receiving didanosine monotherapy.

Results are summarized in Table 14.

Table 14. Number of Patients (%) Reaching a Primary Clinical Endpoint (Disease Progression or Death)

Endpoint	Lamivudine plus Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
HIV -1 disease progression or death (total)	15 (6.4%)	37 (15.7%)
Physical growth failure	7 (3.0%)	6 (2.6%)
Central nervous system deterioration	4 (1.7%)	12 (5.1 %)
CDC Clinical Category C	2 (0.8%)	8 (3.4%)
Death	2 (0.8%)	11 (4.7%)

Nevirapine: The pediatric safety and efficacy of nevirapine was examined in BI Trial 1100.1368, an open-label, randomized clinical trial performed in South Africa in which 123 HIV-1 infected treatment-naïve subjects between 3 months and 16 years of age received nevirapine oral suspension for 48 weeks. Subjects were divided into 4 age groups (3 months to less than 2 years, 2 to less than 7 years, 7 to less than 12 years, and 12 to less than or equal to 16 years) and randomized to receive one of two nevirapine doses, determined by 2 different dosing methods [body surface area (150 mg/m2) and weight-based dosing (4 or 7 mg/kg)] in combination with zidovudine and lamivudine *[see Adverse Reactions (6.2), Use in Specific Populations (8.4), and Clinical Pharmacology (12.3)]*. The total daily dose of nevirapine did not exceed 400 mg in either regimen. There were 66 subjects in the body surface area (BSA) dosing group and 57 subjects in the weight-based (BW) dosing group.

Baseline demographics included: 49% male; 81% Black and 19% Caucasian; 4% had previous exposure to ARVs. Subjects had a median baseline HIV-1 RNA of 5.45 log10 copies/mL and a median baseline CD4+ cell count of 527 cells/mm3 (range 37-2279). One hundred and five (85%) completed the 48-week period while 18 (15%) discontinued prematurely. Of the subjects who discontinued prematurely, 9 (7%) discontinued due to adverse reactions and 3 (2%) discontinued due to virologic failure. Overall the proportion of subjects who achieved and maintained an HIV-1 RNA less than 400 copies/mL at 48 weeks was 47% (58/123).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension containing 30 mg of lamivudine, 50 mg of nevirapine and 60 mg of zidovudine are white to off white circular, biconvex uncoated tablets for oral suspension, having a deep score on one side and debossed "DN" on the other side. They are available as follows:

Bottle of 60 tablets with silica gel desiccant and induction seal

Bottle of 1000 tablets with silica gel desiccant and induction seal

Keep out of the reach and sight of children.

Store below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

17.1 Hepatotoxicity and Skin Reactions

Inform patients of the possibility of severe liver disease or skin reactions associated with nevirapine, one component of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine that may result in death. Instruct patients developing signs or symptoms of liver disease or severe skin reactions should be instructed to discontinue Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine and seek medical attention immediately, including performance of laboratory monitoring. Symptoms of liver disease include fatigue, malaise, anorexia, nausea, jaundice, acholic stools, liver tenderness or hepatomegaly. Symptoms of severe skin or hypersensitivity reactions include rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial edema and/or hepatitis.

Intensive clinical and laboratory monitoring, including liver enzymes, is essential during the first 18 weeks of therapy with nevirapine to detect potentially life-threatening hepatotoxicity and skin reactions. However, liver disease can occur after this period, therefore monitoring should continue at frequent intervals throughout nevirapine treatment. Extra vigilance is warranted during the first 6 weeks of therapy, which is the period of greatest risk of hepatic events and skin reactions. Patients with signs and symptoms of hepatitis should discontinue nevirapine and seek medical evaluation immediately. If nevirapine is discontinued due to hepatotoxicity, do not restart it. Patients, particularly women, with increased CD4+ cell count at initiation of nevirapine therapy (greater than 250 cells/mm³ in women and greater than 400 cells/mm³ in men) are at substantially higher risk for development of symptomatic hepatic events, often associated with rash. Advise patients that coinfection with hepatitis B or C and/or increased transaminases at the start of therapy with nevirapine are associated with a greater risk of later symptomatic events (6 weeks or more after starting nevirapine) and asymptomatic increases in AST or ALT *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.8)]*.

The majority of rashes associated with nevirapine occur within the first 6 weeks of initiation of therapy. Instruct patients if any rash occurs during the two-week lead-in period with once-daily dosing of nevirapine, the nevirapine dose should not be escalated until the rash resolves. The total duration of the once-daily lead-in dosing period must not exceed 28 days at which point an alternative regimen may need to be started. Any patient experiencing a rash should have their liver enzymes (AST, ALT) evaluated immediately. Patients with severe rash or hypersensitivity reactions should discontinue nevirapine immediately and consult a physician. Nevirapine must not be restarted following severe skin rash or hypersensitivity reaction. *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.9)]*.

17.2 Administration

Inform patients to take **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** every day as prescribed. Patients should not alter the dose without consulting their doctor. If a dose is missed, patients should take the next dose as soon as possible. However, if a dose is skipped, the patient should not double the next dose. Advise patients to report to their doctor the use of any other medications.

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine is not a cure for HIV-1 infection; patients may continue to experience illnesses associated with advanced HIV-1 infection, including opportunistic infections. Advise patients to remain under the care of a physician when using **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**.

Inform patients that it is not known whether **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** therapy reduces the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact. Inform patients to avoid doing things that can spread HIV-1 infection to others.

- **Do not share needles or other injection equipment.**
- **Do not share personal items that can have blood or body fluids on them, like toothbrushes and razor blades.**
- **Do not have any kind of sex without protection.** Always practice safe sex by using a latex or polyurethane condom or other barrier method to lower the chance of sexual contact with semen, vaginal secretions, or blood.
- **Do not breastfeed.** Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine are excreted in human breast milk. Mothers with HIV-1 should not breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk.

17.3 Drug Interactions

Caution patients about the use of other medications, including ganciclovir, interferon alfa, and ribavirin, which may exacerbate the toxicity of zidovudine, one component of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine** *[see Drug Interactions (7.3)]*. Nevirapine, one component of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**, may interact with some drugs, therefore, patients should be advised to report to their doctor the use of any other prescription, non-prescription medication or herbal products, particularly St. John's wort *[see Warnings and Precautions (5.11) and Drug Interactions (7)]*.

17.4 Contraceptives

Oral contraceptives and other hormonal methods of birth control should not be used as the sole method of contraception in women taking nevirapine, one component of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**, since nevirapine may lower the plasma levels of these medications. Additionally, when oral contraceptives are used for hormonal regulation during nevirapine therapy, the therapeutic effect of the hormonal therapy should be monitored *[see Drug Interactions (7)]*.

17.5 Methadone

Nevirapine, one component of **Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine**, may decrease plasma concentrations of methadone by increasing its hepatic metabolism. Narcotic withdrawal syndrome has been reported in patients treated with nevirapine and methadone concomitantly. Methadone-maintained patients beginning nevirapine therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly *[see Drug Interactions (7)]*.

17.6 Neutropenia and Anemia

Inform patients that the important toxicities associated with zidovudine are neutropenia and/or anemia. They should be told of the extreme importance of having their blood counts followed closely while on therapy, especially for patients with advanced HIV-1 disease *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.

17.7 HIV-1 and HBV Co-Infection

Inform patients co-infected with HIV-1 and HBV that deterioration of liver disease has occurred in some cases when treatment with lamivudine was discontinued. Patients should be advised to discuss any changes in regimen with their physician *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

17.8 Myopathy

Inform patients that myopathy and myositis with pathological changes, similar to that produced by HIV-1 disease, have been associated with prolonged use of zidovudine *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

17.9 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly

Inform patients that some HIV medicines, including lamivudine and zidovudine, two components of Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine, can cause a rare, but serious condition called lactic acidosis with liver enlargement (hepatomegaly) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

17.10 HIV-1/HCV Co-Infection

Inform patients with HIV-1/HCV co-infection that hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

17.11 Use With Other Lamivudine-, Nevirapine-, Zidovudine-, and/or Emtricitabine-Containing Products

Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine should not be coadministered with drugs containing lamivudine, nevirapine, zidovudine, or emtricitabine, including EPIVIR (lamivudine), EPIVIR-HBV (lamivudine), RETROVIR (zidovudine), COMBIVIR (lamivudine and zidovudine), EPZICOM (abacavir sulfate and lamivudine), TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine), VIRAMUNE (nevirapine) or VIRAMUNE XR (nevirapine), ATRIPLA (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), EMTRIVA (emtricitabine), TRUVADA (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate), or COMPLERA (emtricitabine, rilpivirine and tenofovir disoproxil fumarate) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

17.12 Fat Redistribution

Inform patients that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long term health effects of these conditions are not known at this time *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

17.13 Phenylketonurics

Inform patients with phenylketonuria that Lamivudine, Nevirapine and Zidovudine tablets for oral suspension contain phenylalanine, a component of aspartame *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Cipla Ltd.

Revised: 10/2012

CIPLA LTD.
Mumbai Central,
Mumbai INDIA

KF39 B

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable 30mg/50mg/60mg
KF39 B

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION POSOLOGIQUE
Ce résumé ne comprend pas toutes les informations nécessaires pour utiliser Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable de manière sûre et efficace. Veuillez lire l'intégralité de l'information posologique de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable.

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable 30mg/50mg/60mg

MISE EN GARDE: RISQUE DE TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE, MYOPATHIE, ACIDOSE LACTIQUE, EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B, HÉPATOTOXICITÉ POTENTIELLEMENT MORTELLE (Y COMPRIS MORTELLE) et RÉACTIONS CUTANÉES.
Veuillez lire l'intégralité de l'information posologique afin d'obtenir une description détaillée de l'encadré intitulé Mise en garde.
- **La toxicité hématologique comprenant la neutropénie et l'anémie a été associée à l'utilisation de la zidovudine, l'un des composants de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. (5.1)**
- **La myopathie symptomatique a été associée à une utilisation prolongée de produits contenant de la zidovudine. (5.2)**
- **L'acidose lactique et l'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris la zidovudine. Suspendez le traitement si les résultats cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée surviennent. (5.3)**
- **Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et ont interrompu la lamivudine, un composant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. Surveillez étroitement la fonction hépatique chez ces patients et, le cas échéant, initiez le traitement anti-VHB. (5.4)**
- **Hépatotoxicité mortelle et non mortelle (5.8)**
- **Réactions cutanées mortelles et non mortelles (5.9)**

Interrompez immédiatement la prise de produits contenant de la névirapine si vous présentez:
- Des signes ou symptômes d'hépatite (5.8)
- Une augmentation des transaminases associée à une éruption cutanée ou d'autres symptômes systémiques (5.8)
- Des réactions cutanées ou d'hypersensibilité graves (5.9)
- Toute éruption cutanée accompagnée de symptômes systémiques (5.9)

Un suivi pendant les 18 premières semaines de traitement est essentiel. Une vigilance toute particulière s'impose pendant les 6 premières semaines de traitement, qui est la période la plus à risque de ces évènements. (5)

-----INDICATIONS ET UTILISATION-----
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine, une association de deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1 (lamivudine et zidovudine) et un analogue non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse (névirapine), est indiqué seul ou en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants pesant 5 à 25 kg. (1)
Considérations importantes avec l'utilisation de produits contenant de la névirapine:
- La période d'introduction de 14 jours avec une formulation différente des médicaments dans ce comprimé d'association doit être strictement suivie; elle a été démontrée réduire la fréquence de l'éruption cutanée. (2.4, 5.9)

-----POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION-----
- Enfants: La posologie doit être basée sur le poids corporel. (2.1)
- **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**, un médicament à doses fixes, ne doit pas être prescrit chez les patients âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg ou les patients nécessitant un ajustement posologique, tels que ceux souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique ou les patients présentant des effets indésirables limitant la dose. (2.3)
- Si un patient présente une éruption cutanée pendant la période d'introduction de 14 jours, qui nécessite des formulations différentes de la névirapine, ne pas augmenter la dose ou passer au comprimé d'association jusqu'à ce que l'éruption ait disparu. Ne pas poursuivre le schéma posologique d'introduction au-delà de 28 jours.
- Si le dosage est interrompu pendant plus de 7 jours, redémarrer le dosage d'introduction une fois par jour de 14 jours de la névirapine, qui nécessite des formulations différentes des médicaments dans le comprimé d'association.

-----FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS-----
Comprimés pour suspension buvable: Sécables de Lamivudine à 30 mg, de Névirapine à 50 mg et de Zidovudine à 60 mg (3)

-----CONTRE-INDICATIONS-----
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est contre-indiqué chez les patients présentant:
- Une hypersensibilité cliniquement significative précédemment démontrée (par exemple, l'anaphylaxie, le syndrome de Stevens-Johnson). (4.1)
- Une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C, respectivement) (4.2, 5.8, 8.7)
- Utilisation dans le cadre des traitements de la prophylaxie post-exposition (PPE) professionnelle et non professionnelle, une utilisation non approuvée (4.3, 5.8)

-----MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI-----
- Voir l'encadré intitulé Mise en garde pour plus d'informations concernant ce qui suit: Toxicité hématologique, myopathie symptomatique, acidose lactique et hépatomégalie sévère, et exacerbations aiguës graves de l'hépatite B. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)
- **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** ne doit pas être administré avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de la zidovudine ou de la névirapine ou des produits contenant de l'emtricitabine. (5.5)
- La décompensation hépatique, mortelle dans certains cas, est survenue chez des patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant une association de traitements antirétroviraux et l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. Interrompez **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** de manière médicalement appropriée et envisagez la diminution de la dose ou l'arrêt de l'interféron alpha, de la ribavirine, ou des deux. (5.6)
- L'exacerbation de l'anémie a été signalée chez des patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant de la ribavirine et de la zidovudine. L'administration concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée. (5.6)
- Pancréatite: À utiliser avec précaution chez les enfants ayant des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs de pancréatite. Interrompez le traitement de manière cliniquement appropriée. (5.7)
- Le syndrome de reconstitution immunitaire (5.12) et la redistribution/l'accumulation de graisse corporelle (5.13) ont été signalés chez des patients traités par une association de traitements antirétroviraux.
- Hépatotoxicité: L'hépatotoxicité mortelle et non mortelle a été rapportée. Surveiller les tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Interrompre définitivement la prise des produits contenant de la névirapine si une hépatite clinique ou des élévations des transaminases associées à une éruption cutanée ou d'autres symptômes systémiques surviennent. Ne pas redémarrer la prise de produits contenant de la névirapine après la guérison. (5.8)
- Éruption cutanée: Des réactions cutanées mortelles et non mortelles, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et des réactions d'hypersensibilité, ont été signalées. Interrompre définitivement la prise des produits contenant de la névirapine si des réactions cutanées graves ou des réactions d'hypersensibilité surviennent. Vérifier immédiatement le taux de transaminases chez tous les patients qui développent une éruption cutanée au cours des 18 premières semaines de traitement. (5.9)
- Informez les patients atteints de la phénylcétonurie que Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable contient de la phénylalanine, un composant de l'aspartame. (5.14)

-----EFFETS INDÉSIRABLES-----
- Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (incidence supérieure ou égale à 15%) lors des études cliniques menées chez les adultes et les enfants infectés par le VIH-1 de l'association lamivudine et zidovudine ont été les maux de tête, les nausées, les malaises, la fatigue, les signes et les symptômes nasaux, la diarrhée, et la toux. (6.1, 6.2)
- L'effet indésirable le plus fréquent de la névirapine est l'éruption cutanée. Chez les adultes, l'incidence de l'éruption cutanée est de 14,8% contre 5,9% avec le placebo, avec une éruption cutanée de grade 3/4 survenant chez 1,5% des patients (6.1)
- Chez les enfants, l'incidence de l'éruption cutanée (toute causalité) en raison de la névirapine était de 21% (6.2)

Pour signaler DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Cipla Ltd. au 1-866-604-3268 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-----
- L'utilisation concomitante avec les médicaments suivants doit être évitée: La stavudine (7.1) et la doxorubicine (7.2).
- Agents suppresseurs de la moelle osseuse/cytotoxiques: Ils peuvent augmenter la toxicité hématologique de la zidovudine. (7.3)
- La co-administration de produits contenant de la névirapine peut modifier les concentrations d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent modifier la concentration de la névirapine. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement (5.11, 7, 12.3)

-----UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES-----
Surveiller attentivement les patients atteints de fibrose hépatique ou de cirrhose pour tout signe de toxicité induite par le médicament. Ne pas administrer de produits contenant de la névirapine aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C) (5.1, 8.7)

Voir 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et le guide de thérapeutique.
Révision: Octobre 2012

INFORMATION POSOLOGIQUE COMPLÈTE: SOMMAIRE*
MISE EN GARDE: TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE, MYOPATHIE, ACIDOSE LACTIQUE, EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B, HÉPATOTOXICITÉ POTENTIELLEMENT MORTELLE (Y COMPRIS MORTELLE) et RÉACTIONS CUTANÉES.

* Les sections ou les sous-sections omises de l'information posologique complète ne sont pas énumérées.

INFORMATION POSOLOGIQUE COMPLÈTE

MISE EN GARDE: TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE, MYOPATHIE, ACIDOSE LACTIQUE, EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B, HÉPATOTOXICITÉ POTENTIELLEMENT MORTELLE (Y COMPRIS MORTELLE) ET RÉACTIONS CUTANÉES

Toxicité hématologique: La zidovudine, un composant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine, a été associée à la toxicité hématologique, y compris la neutropénie et l'anémie, en particulier chez les patients à un stade avancé de la maladie du VIH-1 *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

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

Acidose lactique et hépatomégalie sévère: L'acidose lactique et l'hépatomégalie sévère **avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris la lamivudine, la zidovudine et d'autres antirétroviraux. Suspendez le traitement si les résultats cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité prononcée surviennent *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.**

Exacerbations de l'hépatite B: Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH-1 et ont interrompu la lamivudine, qui est un composant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée avec un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui arrêtent Lamivudine, Névirapine et Zidovudine et sont co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Le cas échéant, l'initiation du traitement anti-VHB peut être justifiée *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.

HÉPATOTOXICITÉ: Une hépatotoxicité sévère, potentiellement mortelle, et dans certains cas mortelle, en particulier dans les 18 premières semaines, a été signalée chez les patients traités par des produits contenant de la névirapine. Dans certains cas, les patients présentaient des signes non-spécifiques prodromiques ou des symptômes de l'hépatite et progressaient vers l'insuffisance hépatique. Ces évènements sont souvent associés à des éruptions cutanées. Les patients de sexe féminin et les patients ayant un nombre plus élevé de cellules CD4$^+$ au début du traitement sont exposés à un risque accru; les femmes avec un nombre de cellules CD4$^+$ >250 cellules/mm^3, y compris les femmes enceintes recevant de la névirapine en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, sont les plus à risque. Cependant, l'hépatotoxicité associée à l'utilisation de la névirapine peut se produire chez les deux sexes, à tout compte de cellules CD4+ et à tout moment au cours du traitement. Une insuffisance hépatique a également été signalée chez les patients non infectés par le VIH prenant de la névirapine pour la prophylaxie post-exposition (PPE). L'utilisation de la névirapine pour la PPE professionnelle et non professionnelle est contre-indiquée *[voir Contre-indications (4.3)]*. Les patients présentant des signes ou des symptômes de l'hépatite, ou une augmentation des transaminases associée à une éruption cutanée ou d'autres symptômes systémiques, doivent interrompre Lamivudine, Névirapine et Zidovudine, et consulter immédiatement un médecin *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.

RÉACTIONS CUTANÉES: Des réactions cutanées sévères, potentiellement mortelles, y compris des cas mortels, se sont produites chez les patients traités par des produits contenant de la névirapine. Celles-ci ont inclus des cas du syndrome de Stevens-Johnson, du syndrome de Lyell et des réactions d'hypersensibilité caractérisées par une éruption cutanée, des manifestations constitutionnelles et la dysfonction d'organes. Les patients développant des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères ou des réactions d'hypersensibilité doivent interrompre la prise de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine et consulter immédiatement un médecin. Le taux de transaminase doit être vérifié immédiatement pour tous les patients qui développent une éruption cutanée au cours des 18 premières semaines de traitement. Il a été observé que la période d'introduction de 14 jours avec la névirapine une fois par jour diminue l'incidence de l'éruption cutanée et doit être suivie *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.

SUIVI:
Les patients doivent être suivis de manière intensive au cours des 18 premières semaines de traitement par Lamivudine, Névirapine et Zidovudine pour détecter une hépatotoxicité potentiellement mortelle ou des réactions cutanées. Une vigilance toute particulière s'impose pendant les 6 premières semaines de traitement, qui est la période à plus haut risque pour ces évènements. Ne pas reprendre Lamivudine, Névirapine et Zidovudine à la suite d'une hépatite clinique ou d'une élévation des transaminases associée à une éruption cutanée ou d'autres symptômes systémiques ou à la suite d'une éruption cutanée sévère ou de réactions d'hypersensibilité. Dans certains cas, une lésion hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement.

1 INDICATIONS ET UTILISATION
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est indiqué seul ou en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants pesant 5 à 25 kg.

Cette association à doses fixes remplace les trois composants (Lamivudine, Névirapine et Zidovudine) utilisés séparément aux mêmes dosages. Le traitement doit être débuté avec des formulations différentes de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine pendant les 14 premiers jours, jusqu'à ce que le patient soit stable sous la dose d'entretien de névirapine deux fois par jour et qu'une tolérance adéquate de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine ait été démontrée.

D'autres informations importantes concernant l'utilisation de produits contenant de la névirapine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 sont données ci-dessous:
- La période d'introduction de 14 jours avec une seule prise quotidienne de névirapine doit être strictement suivie; elle a été démontrée réduire la fréquence de l'éruption cutanée *[voir Posologie et mode d'administration (2.1) et Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.
- Si l'éruption cutanée persiste au-delà de la période d'introduction de 14 jours de la névirapine, n'augmentez pas la dose à deux fois par jour. La posologie une fois par jour ne doit pas être poursuivie au-delà de 28 jours à quel point un traitement alternatif doit être recherché.

2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
2.1 Enfants (âgés d'au moins 3 mois et dont le poids est supérieur ou égal à 5 kg)
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine (contenant 30 mg de lamivudine, 50 mg de névirapine et 60 mg de zidovudine) ne peut pas être administré pendant les 2 premières semaines d'introduction de l'administration de la névirapine une fois par jour (cette période d'introduction doit être utilisée car il a été observé qu'elle diminue la fréquence de l'éruption cutanée).

La posologie orale recommandée de comprimés sécables Lamivudine, Névirapine et Zidovudine deux fois par jour chez les enfants infectés par le VIH-1 âgés d'au moins 3 mois et dont le poids est supérieur ou égal à 5 kg, après la période d'introduction de la névirapine, est présentée dans le tableau 1. Lamivudine, Névirapine et Zidovudine doit être administré à jeun, sans nourriture.

Les prescripteurs doivent calculer la dose appropriée de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine pour chaque enfant en fonction du poids corporel (kg) et ne doivent pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte. Des demi-comprimés ou comprimés entiers peuvent être avalés avec de l'eau.

Tableau 1. Posologie recommandée chez l'enfant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés sécables pour suspension buvable, 30 mg/50 mg/60 mg après la période d'introduction de 14 jours avec une seule prise quotidienne de névirapine

Intervalle de poids (Poids corporel en kg)	Dosage	Lamivudine (Dose matin en mg/ Dose soir en mg)	Névirapine (Dose matin en mg/ Dose soir en mg)	Zidovudine (Dose matin en mg/ Dose soir en mg)
5 à moins de 7	1 comprimé BID	30/30	50/50	60/60
7 à moins de 11	1,5 comprimé BID	45/45	75/75	90/90
11 à moins de 14	2 comprimés BID	60/60	100/100	120/120
14 à moins de 18	2,5 comprimés BID	75/75	125/125	150/150
18 à moins de 22	3 comprimés BID	90/90	150/150	180/180
22 à moins de 25	3,5 comprimés BID	105/105	175/175	210/210
25 et plus	Dose adulte BID[a]			

[a] = Pour les doses recommandées de lamivudine à 150 mg deux fois par jour, névirapine à 200 mg deux fois par jour et zidovudine à 300 mg deux fois par jour (dose quotidienne maximale adulte), les formulations pour adultes (comprimé de lamivudine à 150 mg, comprimé de névirapine à 200 mg et comprimé de zidovudine à 300 mg) peuvent être utilisées.

Méthode de préparation
Pour les enfants qui ne sont pas capables d'avaler le(s) comprimé(s), la procédure suivante peut être utilisée:
1. Placer le(s) comprimé(s) dans un récipient et ajouter deux cuillères à café (10ml) d'eau potable par comprimé.
2. Agiter le récipient jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) se brise(nt) en morceaux suffisamment petits pour que l'enfant puisse avaler. Une cuillère peut être utilisée pour écraser les morceaux, si nécessaire.
3. Boire le mélange dans l'heure qui suit la préparation du mélange.
4. Rincer le récipient avec une petite quantité supplémentaire d'eau et boire le contenu pour s'assurer que la posologie entière est prise.

NE PAS MÉLANGER LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE AVEC TOUT LIQUIDE AUTRE QUE L'EAU. DIVISER EN DEUX LES COMPRIMÉS LORSQUE NÉCESSAIRE. CONSERVER LES DEMI-COMPRIMÉS INUTILISÉS DANS UN SAC SÉPARÉ OU UN FLACON ET LES UTILISER DÈS QUE POSSIBLE.

2.2 Suivi des patients
Un suivi clinique et de laboratoire intensif, y compris des tests de mesure des enzymes hépatiques, est essentiel au départ et pendant les 18 premières semaines de traitement par des produits contenant de la névirapine. La fréquence optimale de suivi pendant cette période n'a pas été établie. Certains experts recommandent un suivi clinique et de laboratoire plus souvent qu'une fois par mois, et en particulier, incluraient le suivi des tests de mesure des enzymes hépatiques au départ, avant l'augmentation de la dose et deux semaines après l'augmentation de la dose. Après la période initiale de 18 semaines, un suivi clinique et de laboratoire fréquent doit être poursuivi tout au long du traitement par la névirapine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5)]*. Dans certains cas, une lésion hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement.

2.3 Ajustement posologique
Étant donné que Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est une formulation d'association à doses fixes, il ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique, tels que ceux souffrant d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min), les patients sous hémodialyse, les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou les patients présentant des effets indésirables limitant la dose.

Névirapine
Patients développant une éruption cutanée
Interrompre l'administration de produits contenant de la névirapine si un patient présente une éruption cutanée sévère ou toute éruption cutanée accompagnée de manifestations constitutionnelles [*voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)*]. **Ne pas augmenter la dose de névirapine si un patient présente une éruption cutanée légère à modérée sans symptômes constitutionnels pendant la période d'introduction de 14 jours avec une dose quotidienne jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit résolue** [*voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)*]. **La durée totale de la période d'introduction d'administration une fois par jour ne doit pas dépasser 28 jours, moment auquel un traitement alternatif doit être recherché.**

Patients présentant des évènements hépatiques
Si un évènement hépatique clinique (symptomatique) survient, la névirapine doit être définitivement interrompue. Ne pas reprendre la névirapine après rétablissement [*voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)*].

Patients interrompant le traitement
Les patients qui interrompent la posologie de névirapine pendant plus de 7 jours doivent redémarrer avec la posologie recommandée une fois par jour, de 150 mg/m^2/jour chez les enfants (200 mg/jour chez les adultes) pendant les 14 premiers jours (introduction) suivie de 150 mg/m^2 deux fois par jour chez les enfants (400 mg/jour chez les adultes).

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est disponible sous forme de comprimés pour suspension buvable. Chaque comprimé pour suspension buvable contient 30mg de lamivudine, 50 mg de névirapine et 60 mg de zidovudine. Les comprimés sont des comprimés sécables non enrobés, biconvexes, ronds, blancs à blanc cassé pour suspension buvable, ayant une rainure profonde d'un côté et portant l'inscription '' DN '' de l'autre côté.

4 CONTRE-INDICATIONS
4.1 Hypersensibilité
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative précédemment démontrée (par exemple, l'anaphylaxie, le syndrome de Stevens-Johnson) à l'un des composants du produit.

4.2 Insuffisance hépatique
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh Classe B ou C, respectivement) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8) et Utilisation chez les populations particulières (8.7)]*.

4.3 Prophylaxie post-exposition
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est contre-indiqué pour une utilisation dans le cadre des traitements de la prophylaxie post-exposition (PPE) professionnelle et non professionnelle *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
5.1 Toxicité hématologique/ Myélosuppression
La zidovudine, un composant de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine,** a été associée à la toxicité hématologique, y compris la neutropénie et l'anémie, en particulier chez les patients à un stade avancé de la maladie du VIH-1. **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la moelle osseuse est déficiente comme en témoigne le nombre de granulocytes inférieur à 1000 cellules/mm^3 ou d'hémoglobine inférieur à 9,5 g/dl *[voir Effets indésirables (6.1)]*.
Des numérations globulaires fréquentes sont fortement recommandées chez les patients à un stade avancé de la maladie du VIH-1 qui sont traités par **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**. Des numérations globulaires régulières sont recommandées pour les autres patients infectés par le VIH-1. En cas d'anémie ou de neutropénie, l'interruption de la posologie peut être nécessaire.

5.2 Myopathie
La myopathie et la myosite, avec changements pathologiques similaires à ceux produits par la maladie du VIH-1, ont été associées à une utilisation prolongée de la zidovudine et peuvent donc survenir avec le traitement par **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**.

5.3 Acidose lactique/Hépatomégalie sévère avec stéatose
L'acidose lactique et l'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris la lamivudine, la zidovudine et d'autres antirétroviraux. Une majorité de ces cas sont survenus chez les femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides antirétroviraux peuvent être des facteurs de risque. Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration de produits contenant de la lamivudine et de la zidovudine 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 **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** doit être interrompu chez tout patient qui présente des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité prononcée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

5.4 Patients atteints de la co-infection par les virus du VIH-1 et de l'hépatite B
Exacerbations post-traitement de l'hépatite: Au cours d'essais cliniques réalisés chez des patients non-infectés par le VIH-1 traités par lamivudine pour le VHB chronique, des signes cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite ont été observés après l'arrêt de la lamivudine. Ces exacerbations ont été détectées principalement par des élévations des taux sériques d'ALAT, en plus de la réémergence de l'ADN viral de l'hépatite B (l'ADN du VHB). Bien que la plupart des événements semblent avoir évolué spontanément vers la guérison, des décès ont été signalés dans certains cas. Des événements similaires ont été signalés après la commercialisation, après les changements de traitements du VIH-1 contenant de la lamivudine aux traitements ne contenant pas de lamivudine chez les patients infectés par le VIH-1 et le VHB. La relation causale à l'arrêt du traitement par la lamivudine est inconnue. Les patients doivent être étroitement surveillés avec des suivis au plan clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Les données sont insuffisantes pour déterminer si la reprise de la lamivudine modifie le cours des exacerbations post-traitement de l'hépatite.
Différences importantes parmi les produits contenant de la lamivudine: **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable** contient une dose différente du même composant actif (lamivudine) que EPIVIR-HBV® (lamivudine) Comprimés et Solution buvable. L'innocuité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB.
Émergence d'un VHB résistant à la lamivudine: Chez les patients non infectés par le VIH-1 et traités par lamivudine pour l'hépatite B chronique, l'émergence d'un VHB résistant à la lamivudine a été détectée et a été associée à une diminution de réponse au traitement [voir l'information posologique complète d'EPIVIR-HBV (lamivudine) pour plus d'informations]. L'émergence de variants du virus de l'hépatite B associés à une résistance à la lamivudine a également été signalée chez les patients infectés par le VIH-1 qui ont reçu des traitements antirétroviraux contenant de la lamivudine en la présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B.

5.5 Utilisation avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de la névirapine, de la zidovudine, et/ou des produits contenant de l'emtricitabine
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est une association à doses fixes de lamivudine, névirapine et zidovudine. **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de la lamivudine ou de la zidovudine, y compris EPIVIR® (lamivudine), EPIVIR-HBV (lamivudine), RETROVIR® (zidovudine), COMBIVIR (lamivudine et zidovudine), EPZICOM® (sulfate d'abacavir et lamivudine), ou TRIZIVIR® (sulfate d'abacavir, lamivudine, et zidovudine); ou des produits contenant de la névirapine, y compris VIRAMUNE (névirapine) ou VIRAMUNE XR (névirapine); ou des produits contenant de l'emtricitabine, y compris ATRIPLA® (éfavirenz, emtricitabine, et fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA® (emtricitabine), TRUVADA® (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) ou COMPLERA™ (emtricitabine, rilpivirine et fumarate de ténofovir disoproxil).

5.6 Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine
Des études *in vitro* ont indiqué que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine et la zidovudine, deux composants de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. Bien qu'aucune preuve d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1/VHC) n'ait été observée lorsque la ribavirine était co-administrée avec de la lamivudine ou de la zidovudine chez les patients co-infectés par le VIH-1/VHC *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*, la décompensation hépatique (mortelle dans certains cas) a eu lieu chez des patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant l'association de traitements antirétroviraux pour le VIH-1 et l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. Les patients traités par l'interféron alpha avec ou sans ribavirine et **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** doivent être étroitement surveillés pour les toxicités associées au traitement, surtout la décompensation hépatique, la neutropénie et l'anémie. L'arrêt de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** doit être considéré de manière médicalement appropriée. La réduction de la dose ou l'arrêt de l'interféron alpha, de la ribavirine ou des deux doit également être considéré si une aggravation des toxicités cliniques est observée, y compris la décompensation hépatique (p. ex., Child-Pugh supérieur à 6) (voir l'information posologique complète de l'interféron et de la ribavirine).
L'exacerbation de l'anémie a été signalée chez des patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant des produits contenant de la ribavirine et de la zidovudine. La co-administration de produits contenant de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée.

5.7 Pancréatite
Chez les enfants ayant des antécédents d'exposition préalable aux analogues nucléosidiques, des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs pour le développement d'une pancréatite, les produits contenant de la lamivudine doivent être utilisés avec prudence. Le traitement par **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** doit être interrompu immédiatement si des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies de laboratoire évocateurs d'une pancréatite surviennent *[voir Effets indésirables (6.2)]*.

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

Les 18 premières semaines de traitement par la névirapine sont une période critique pendant laquelle un suivi clinique et de laboratoire intensif des patients est nécessaire pour détecter des événements hépatiques potentiellement mortels et des réactions cutanées. La fréquence optimale de suivi pendant cette période n'a pas été établie. Certains experts recommandent un suivi clinique et de laboratoire plus souvent qu'une fois par mois, et en particulier, incluraient le suivi des tests de mesure des enzymes hépatiques au départ, avant l'augmentation de la dose et à deux semaines après l'augmentation de la dose. Après la période initiale de 18 semaines, un suivi clinique et de laboratoire fréquent doit être poursuivi tout au long du traitement par **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**. En outre, il a été démontré que la période d'introduction de 14 jours avec la posologie une fois par jour de névirapine réduit la fréquence des éruptions cutanées.

5.8 Hépatotoxicité et insuffisance hépatique
L'hépatotoxicité sévère, potentiellement mortelle, et dans certains cas mortelle, y compris l'hépatite fulminante et cholestatique, la nécrose hépatique et l'insuffisance hépatique, ont été rapportées chez les patients traités par la névirapine, un composant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. Dans des essais cliniques contrôlés, des événements hépatiques symptomatiques indépendamment de la gravité sont survenus chez 4% (intervalle de 0% à 11%) des patients qui ont reçu de la névirapine et 1% des patients dans les groupes témoins.
Le risque d'évènements hépatiques symptomatiques indépendamment de la gravité était plus grand dans les 6 premières semaines de traitement. Le risque a continué à être supérieur dans les groupes de névirapine par rapport aux témoins pendant 18 semaines de traitement. Toutefois, des événements hépatiques peuvent se produire à tout moment au cours du traitement. Dans certains cas, les patients présentaient des signes ou des symptômes non spécifiques, prodromiques ou des symptômes de fatigue, malaise, anorexie, nausées, jaunisse, sensibilité du foie ou hépatomégalie, avec ou sans des concentrations anormales des transaminases sériques au départ. Des éruptions cutanées ont été observées chez environ la moitié des patients avec des effets indésirables hépatiques symptomatiques. La fièvre et des symptômes pseudo-grippaux accompagnaient certains de ces événements hépatiques. Certains évènements, en particulier ceux présentant des éruptions cutanées et d'autres symptômes, ont progressé vers une insuffisance hépatique avec une augmentation du taux des transaminases, avec ou sans hyperbilirubinémie, une encéphalopathie hépatique, un temps partiel de thromboplastine prolongé, ou une éosinophilie. La rhabdomyolyse a été observée chez certains patients souffrant de réactions cutanées et/ou hépatiques associées à l'utilisation de la névirapine. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite doivent être avisés d'interrompre la névirapine et consulter immédiatement un médecin, ce qui doit inclure un test de mesure des enzymes hépatiques.
Les transaminases doivent être vérifiées immédiatement si un patient présente des signes ou symptômes évocateurs de l'hépatite et/ou d'une réaction d'hypersensibilité. Les transaminases doivent également être vérifiées immédiatement pour tous les patients qui développent une éruption cutanée au cours des 18 premières semaines de traitement. Médecins et patients doivent être vigilants à l'apparition de signes ou de symptômes d'hépatite, comme la fatigue, un malaise, l'anorexie, les nausées, l'ictère, la bilirubinurie, des selles décolorées, une sensibilité du foie ou une hépatomégalie. Le diagnostic d'hépatotoxicité doit être considéré dans ce cadre, même si les transaminases sont initialement normales ou d'autres diagnostics sont possibles *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Posologie et mode d'administration (2.2), et Renseignements sur les conseils à donner aux patients (17.1)]*.
Si l'hépatite clinique ou une augmentation des transaminases associée à une éruption cutanée ou d'autres symptômes systémiques surviennent, la névirapine doit être définitivement abandonnée. Ne pas reprendre la névirapine après rétablissement. Dans certains cas, une lésion hépatique progresse malgré l'arrêt du traitement.
Les patients les plus à risque d'évènements hépatiques, y compris les événements potentiellement mortels, sont les femmes avec un nombre de cellules CD4$^+$ élevé. En général, pendant les 6 premières semaines de traitement, les femmes ont un risque trois fois plus élevé que les hommes pour les événements hépatiques symptomatiques souvent associés à une éruption cutanée (6% versus 2%), et les patients avec un nombre de cellules CD4$^+$ plus élevé au début du traitement par la névirapine sont plus à risque pour les événements hépatiques symptomatiques avec la névirapine. Dans une étude rétrospective, les femmes ayant un nombre de cellules CD4$^+$ supérieur à 250 cellules/mm^3 avaient un risque 12 fois plus élevé d'effets indésirables hépatiques symptomatiques par rapport aux femmes ayant un nombre de cellules CD4$^+$ inférieur à 250 cellules/mm^3 (11% versus 1%). Un risque accru a été observé chez les hommes ayant un nombre de cellules CD4$^+$ supérieur à 400 cellules/mm^3 (6% versus 1% pour les hommes ayant un nombre de cellules CD4$^+$ inférieur à 400 cellules/mm^3). Cependant, tous les patients, indépendamment du sexe, du nombre de cellules CD4$^+$, ou des antécédents de traitement antirétroviral, doivent être suivis pour l'hépatotoxicité puisque les effets indésirables hépatiques symptomatiques ont été rapportés à tout compte de cellules CD4$^+$. La co-infection par l'hépatite B ou C et/ou l'augmentation des élévations des taux de transaminases en début de traitement sont associées à un risque accru d'événements symptomatiques tardifs (6 semaines ou plus après avoir commencé le traitement par la névirapine) et des augmentations asymptomatiques des ASAT ou ALAT.
En outre, une hépatotoxicité grave (y compris une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation dans un cas) a été signalée chez les individus non infectés par le VIH-1 recevant des doses multiples de névirapine dans le cadre de la prophylaxie post-exposition (PPE), une utilisation non approuvée. L'utilisation de la névirapine pour la PPE professionnelle et non-professionnelle est contre-indiquée *[voir Contre-indications (4.3)]*.
Une augmentation des concentrations résiduelles de névirapine a été observée chez certains patients atteints de fibrose hépatique ou de cirrhose. Par conséquent, les patients atteints soit de fibrose hépatique ou de cirrhose doivent être suivis attentivement pour des signes de la toxicité induite par le médicament. La névirapine ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh Classe B ou C, respectivement) *[voir Contre-indications (4.2), Utilisation chez les populations particulières (8.7), et Pharmacologie clinique (12.3)]*.

5.9 Réactions cutanées
Des réactions cutanées sévères et potentiellement mortelles, y compris des cas mortels, ont été signalées, se produisant le plus fréquemment durant les 6 premières semaines de traitement. Celles-ci ont inclus des cas du syndrome de Stevens-Johnson, du syndrome de Lyell et des réactions d'hypersensibilité caractérisées par une éruption cutanée, des manifestations constitutionnelles et la dysfonction d'organes, y compris une insuffisance hépatique. La rhabdomyolyse a été observée chez certains patients souffrant de réactions cutanées et/ou hépatiques associées à l'utilisation de la névirapine, un composant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. Dans des essais cliniques contrôlés, des éruptions cutanées de grade 3 et 4 ont été signalées durant les 6 premières semaines chez 2% des bénéficiaires de la névirapine par rapport à moins de 1% des sujets sous placebo.
Les patients développant des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères ou des réactions d'hypersensibilité (y compris, mais non limité à, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie, granulocytopénie, lymphadénopathie, et dysfonction rénale) doivent interrompre définitivement la névirapine et consulter immédiatement un médecin *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Renseignements sur les conseils à donner aux patients (17.1)]*. Ne pas reprendre de névirapine suite à une éruption cutanée sévère, une éruption cutanée associée à une augmentation des transaminases ou d'autres symptômes, ou une réaction d'hypersensibilité.
Si les patients présentent une éruption cutanée associée à la névirapine suspectée, les transaminases doivent être mesurées immédiatement. Les patients ayant des augmentations des transaminases associées à une éruption cutanée doivent interrompre définitivement la prise de névirapine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.
Le traitement par la névirapine doit être initié avec une période d'introduction de 14 jours d'une seule prise par jour de 150 mg/m^2/jour chez les enfants (200 mg/jour chez les adultes), qui a démontré réduire la fréquence des éruptions cutanées. La névirapine doit être interrompue si un patient souffre d'une éruption cutanée sévère ou de toute éruption cutanée accompagnée par des manifestations constitutionnelles. Un patient présentant une éruption cutanée légère à modérée sans symptômes constitutionnels pendant la période d'introduction de 14 jours ne doit pas avoir sa dose de névirapine augmentée de 150 mg/m^2/jour chez les enfants (200 mg/jour chez les adultes) jusqu'à ce que l'éruption cutanée soit résolue. La durée totale de la période d'introduction d'administration une fois par jour par jour ne doit pas dépasser 28 jours, moment auquel un traitement alternatif doit être recherché *[voir Posologie et mode d'administration (2.3)]*.
Les patients doivent être étroitement suivis si une éruption cutanée isolée de toute gravité se produit. Un retard dans l'arrêt du traitement par la névirapine après l'apparition 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 (40mg/jour pendant les 14 premiers jours d'administration de la névirapine) a été associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'éruption cutanée au cours des 6 premières semaines de traitement par la névirapine. Par conséquent, l'utilisation de prednisone pour prévenir une éruption cutanée associée à la névirapine n'est pas recommandée.

5.10 Résistance
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 avec une demi-vie plus courte que la névirapine sont interrompus en même temps, les concentrations plasmatiques faibles de la névirapine seule peuvent persister pendant une semaine ou plus et la résistance du virus peut ensuite se développer *[voir Pharmacologie clinique (12.4)]*.

5.11 Interactions médicamenteuses
Voir le tableau 8 pour la liste des interactions médicamenteuses établies et potentielles *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*.
L'utilisation concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits contenant du millepertuis et de la névirapine, un composant de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine,** n'est pas recommandée. La co-administration de millepertuis avec des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), dont la névirapine, devrait considérablement diminuer les concentrations des INNTI et peut entraîner des concentrations sous-optimales de névirapine et conduire à une perte de réponse virologique et une résistance possible à la névirapine ou à la classe des INNTI. La co-administration de la névirapine et de l'éfavirenz n'est pas recommandée car cette association a été associée à une augmentation des effets indésirables et à aucune amélioration dans l'efficacité.

5.12 Syndrome de reconstitution immunitaire
Le syndrome de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients traités par association de traitements antirétroviraux, y compris la lamivudine, la névirapine et la zidovudine. Au cours de la phase initiale de l'association de traitements antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire est en mesure de répondre peuvent développer une réaction inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (comme l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumocystose ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

5.13 Redistribution des graisses
La redistribution/l'accumulation de graisse corporelle, y compris une obésité facio-tronculaire, un empâtement de la nuque et de la région supérieure du dos (bosse de bison), un amaigrissement périphérique, un amaigrissement du visage, une augmentation mammaire et une « apparence cushingoïde » ont été observés 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.

5.14 Phénylcétonuriques
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable contient de la phénylalanine, un composant de l'aspartame. Chaque comprimé pour suspension buvable de 30 mg de lamivudine, 50 mg de névirapine et 60 mg de zidovudine contient 0,84 mg de phénylalanine. La phénylalanine peut être nocive pour les patients atteints de la phénylcétonurie.

6 EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants sont discutés plus en détails dans d'autres sections de l'étiquetage:
- La toxicité hématologique, y compris la neutropénie et l'anémie *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.
- La myopathie symptomatique *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.
- L'acidose lactique et l'hépatomégalie sévère avec stéatose *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.
- Les exacerbations aiguës graves de l'hépatite B *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- La décompensation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite C *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- L'exacerbation de l'anémie chez les patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant de la ribavirine et de la zidovudine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.
- La pancréatite *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.
- L'hépatotoxicité potentiellement mortelle (y compris mortelle) *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.
- Les réactions cutanées *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.

6.1 Essais cliniques chez les adultes
Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique.
Lamivudine Plus Zidovudine administrés sous forme de formulations distinctes: Dans quatre essais contrôlés, randomisés de lamivudine à 300 mg par jour plus zidovudine à 600 mg par jour, les effets indésirables sélectionnés et les anomalies de laboratoire suivants ont été observés (voir tableaux 2 et 3).

Tableau 2. Effets indésirables cliniques sélectionnés (fréquence ≥5%) dans quatre essais cliniques contrôlés avec Lamivudine 300 mg/jour et Zidovudine 600 mg/jour

Effet indésirable	Lamivudine plus zidovudine (n = 251)
Corps entier	
Maux de tête	35%
Malaise & fatigue	27%
Fièvre ou frissons	10%
Digestif	
Nausées	33%
Diarrhée	18%
Nausées & vomissements	13%
Anorexie et/ou diminution de l'appétit	10%
Douleurs abdominales	9%
Crampes abdominales	6%
Dyspepsie	5%
Système nerveux	
Neuropathie	12%
Insomnie & autres troubles du sommeil	11%
Étourdissements	10%
Troubles dépressifs	9%
Respiratoire	
Signes et symptômes nasaux	20%
Toux	18%
Peau	
Éruptions cutanées	9%
Musculo-squelettique	
Douleurs musculo-squelettiques	12%
Myalgie	8%
Arthralgie	5%

La pancréatite a été observée chez 9 des 2613 patients adultes (0,3%) qui ont reçu de la lamivudine au cours d'essais cliniques contrôlés *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.
Des anomalies de laboratoire sélectionnées observées pendant le traitement sont répertoriées dans le tableau 3.

Tableau 3. Fréquences des anomalies de laboratoire sélectionnées chez les adultes au cours de quatre essais cliniques contrôlés de Lamivudine 300 mg/jour plus Zidovudine 600 mg/jour[a]

Test (Taux anormal)	Lamivudine plus zidovudine % (n)
Neutropénie (NAN <750/mm^3)	7,2% (237)
Anémie (Hgb<8,0 g/dl)	2,9% (241)
Thrombocytopénie (plaquettes <50 000/mm^3)	0,4% (240)
ALAT (>5,0 x LSN)	3,7% (241)
ASAT (>5,0 x LSN)	1,7% (241)
Bilirubine (>2,5 x LSN)	0,8% (241)
Amylase (>2,0 x LSN)	4,2% (72)

LSN = Limite supérieure de la normale.
NAN = Nombre absolu de neutrophiles.
n = Nombre de patients évalués.
a = Les fréquences de ces anomalies de laboratoire étaient plus élevées chez les patients présentant des anomalies de laboratoire légères au départ.

Névirapine
Les réactions indésirables les plus graves associées à la névirapine sont l'hépatite, l'insuffisance hépatique, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et les réactions d'hypersensibilité. L'hépatite/ l'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, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, éosinophilie, granulocytopénie, lymphadénopathie, ou dysfonctionnement rénal *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Mises en garde et précautions d'emploi (5.8, 5.9)]*.

Réaction hépatique
Dans des essais cliniques contrôlés, des réactions hépatiques symptomatiques indépendamment de la gravité sont survenues chez 4% (intervalle de 0% à 11,0%) des patients qui ont reçu de la névirapine et 1% des patients chez les groupes témoins. Les patients de sexe féminin et les patients ayant un nombre plus élevé de cellules CD4$^+$ chez les patients (supérieur à 250 cellules/mm^3 chez les femmes et supérieur à 400 cellules/mm^3 chez les hommes) sont exposés à un risque accru de ces réactions *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.
Des augmentations des transaminases asymptomatiques (ASAT ou ALAT supérieur à 5X LSN) ont été observées chez 6% (intervalle de 0% à 9%) des patients qui ont reçu de la névirapine et 6% des patients dans les groupes témoins. La co-infection par l'hépatite B ou C et/ou l'augmentation des élévations du taux des transaminases au début du traitement par la névirapine sont associées à un risque accru de réactions symptomatiques tardives (6 semaines ou plus après avoir commencé la névirapine) et des augmentations asymptomatiques des ASAT ou ALAT.
Les anomalies des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant de la névirapine que chez les témoins (voir tableau 5).
Réaction cutanée
La toxicité clinique la plus fréquente de la névirapine est une éruption cutanée, qui peut être sévère ou potentiellement mortelle *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*. L'éruption cutanée survient plus fréquemment dans les 6 premières semaines de traitement. Les éruptions cutanées sont généralement légères à modérées, des éruptions érythémateuses maculopapuleuses, avec ou sans prurit, situées sur le tronc, le visage, et les extrémités. Dans des essais cliniques contrôlés (essais 1037, 1038, 1046 et 1090), des éruptions cutanées de grade 1 et 2 ont été signalées chez 13% des patients recevant de la névirapine par rapport à 6% recevant le placebo pendant les 6 premières semaines de traitement. Des éruptions cutanées de grade 3 et 4 ont été signalées chez 2% des bénéficiaires de la névirapine par rapport à moins de 1% des patients recevant le placebo. Les femmes ont tendance à être plus à risque de développer une éruption cutanée liée à la névirapine *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.
Les effets indésirables d'intensité modérée ou sévère, liés au traitement, observés chez plus de 2% des patients recevant de la névirapine dans les essais contrôlés contre placebo sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: Pourcentage des patients présentant des réactions modérées ou sévères liées au médicament dans les essais contrôlés contre placebo chez les adultes

	Essai 1090[1]		Essais 1037, 1038, 1046[2]	
	Névirapine	Placebo	Névirapine	Placebo
	(n=1121)	(n=1128)	(n=253)	(n=203)
Exposition médiane (semaines)	58	52	28	28
Tout effet indésirable	15%	11%	32%	13%
Éruption cutanée	5	2	7	2
Nausées	1	1	9	4
Granulocytopénie	2	3	<1	0
Maux de tête	1	<1	4	1
Fatigue	<1	<1	5	4
Diarrhée	<1	1	2	1
Douleurs abdominales	<1	<1	2	0
Myalgie	<1	0	1	2

[1] Le traitement de base incluait de la lamivudine pour tous les patients et les associations d'INTI et IP. Les patients avaient un nombre de cellules CD4$^+$ inférieur à 200 cellules/mm^3.
[2] Le traitement de base incluait de la zidovudine et de la zidovudine + didanosine; le mono-traitement par la névirapine a été administré chez certains patients. Les patients avaient un nombre de cellules CD4$^+$ supérieur ou égal à 200 cellules/mm^3.

Anomalies de laboratoire
Des anomalies dans les tests de mesure des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant de la névirapine que chez les témoins (Tableau 5). Les augmentations asymptomatiques de la GGT se produisent fréquemment mais ne sont pas une contre-indication pour continuer le traitement par la névirapine en l'absence d'augmentations dans les autres tests de mesure des enzymes hépatiques. D'autres anomalies de laboratoire (bilirubine, anémie, neutropénie, thrombopénie) ont été observées avec des fréquences similaires dans les essais cliniques comparant la névirapine et les traitements témoins (voir Tableau 5).

Tableau 5: Pourcentage des patients adultes avec des anomalies de laboratoire

	Essai 1090[1]		Essais 1037, 1038, 1046[2]	
	Névirapine	Placebo	Névirapine	Placebo
Anomalie de laboratoire	(n=1121)	(n=1128)	(n=253)	(n=203)
Chimie sanguine				
SGPT (ALAT) >250 U/L	5	4	14	4
SGOT (ASAT) >250 U/L	4	3	8	2
Bilirubine >2,5 mg/dl	2	2	2	2
Hématologie				
Hémoglobine <8,0 g/dl	3	4	0	0
Plaquettes <50 000/mm^3	1	1	<1	2
Neutrophiles <750/mm^3	13	14	4	1

[1] Le traitement de base incluait de la lamivudine pour tous les patients et les associations d'INTI et IP. Les patients avaient un nombre de cellules CD4$^+$ inférieur à 200 cellules/mm^3.
[2] Le traitement de base incluait de la zidovudine et de la zidovudine + didanosine; le mono-traitement par la névirapine a été administré chez certains patients. Les patients avaient un nombre de cellules CD4$^+$ supérieur ou égal à 200 cellules/mm^3.

6.2 Essais cliniques chez les enfants
Lamivudine et Zidovudine
Les effets indésirables cliniques sélectionnés et les signes physiques avec une fréquence ≥5% pendant un traitement par lamivudine 4 mg/kg deux fois par jour plus zidovudine 160 mg/m^2 trois fois par jour par rapport à la didanosine chez des enfants naïfs de traitement (≤56 jours de traitement antirétroviral) sont énumérés dans le tableau 6.

Tableau 6 Effets indésirables cliniques sélectionnés et signes physiques (fréquence ≥5%) chez des enfants dans l'étude ACTG300

Effet indésirable	Lamivudine plus Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Corps entier		
Fièvre	25%	32%
Digestif		
Hépatomégalie	11%	11%
Nausées et vomissements	8%	7%
Diarrhée	8%	6%
Stomatite	6%	12%
Splénomégalie	5%	8%
Respiratoire		
Toux	15%	18%
Bruits respiratoires anormaux/sifflement	7%	9%
Oreille, Nez et Gorge		
Signes ou symptômes des oreilles[a]	7%	6%
Décharge ou congestion nasale	8%	11%
Autre		
Éruptions cutanées	12%	14%
Lymphadénopathie	9%	11%

[a] = Comprend douleur, décharge, érythème, ou gonflement de l'une oreille.
Pancréatite: La pancréatite, qui a été mortelle dans certains cas, a été observée chez des enfants déjà traités par des analogues nucléosidiques antirétroviraux recevant de la lamivudine seule ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. Dans une étude ouverte, à dose croissante (NUCA2002), 14 patients (14%) ont développé une pancréatite tout en recevant une monothérapie par lamivudine. Trois de ces patients sont décédés de complications de la pancréatite. Dans une deuxième étude ouverte (NUCA2005), 12 patients (18%) ont développé une pancréatite. Dans l'étude ACTG300, la pancréatite n'a pas été observée chez 236 patients randomisés à la lamivudine et la zidovudine. La pancréatite a été observée chez 1 patient dans cette étude qui a reçu en ouvert la lamivudine en association avec la zidovudine et le ritonavir après l'arrêt de la monothérapie par didanosine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)]*.
Paresthésies et neuropathies périphériques: Les paresthésies et les neuropathies périphériques ont été signalées chez 15 patients (15%) dans l'étude NUCA2002, 6 patients (9%) dans l'étude NUCA2005, et 2 patients (<1%) dans l'étude ACTG300.
Les anomalies de laboratoire sélectionnées rencontrées par les enfants naïfs de traitement (≤56 jours de traitement antirétroviral) sont énumérées dans le tableau 7.

Tableau 7 Fréquences des anomalies de laboratoire sélectionnées (Grade 3–4) chez des enfants dans l'étude ACTG300

Test (Seuil)	Lamivudine plus Zidovudine	Didanosine
Nombre absolu de neutrophiles (<400/mm^3)	8%	3%
Hémoglobine (<7,0 g/dl)	4%	2%
Plaquettes (<50 000/mm^3)	1%	3%
ALAT (>10 x LSN)	1%	3%
ASAT (>10 x LSN)	2%	4%
Lipase (>2,5 x LSN)	3%	3%
Amylase totale (>2,5 x LSN)	3%	3%

LSN = Limite supérieure de la normale.
Nouveau-nés – Essais cliniques du VIH-1: Une information limitée relative à l'innocuité à court terme est disponible de 2 petites études incontrôlées en Afrique du Sud chez des nouveau-nés recevant de la lamivudine avec ou sans zidovudine pendant la première semaine de vie suivant le traitement de la mère débutant à la semaine 38 ou 36 de la grossesse *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Les effets indésirables sélectionnés signalés chez ces nouveau-nés comprenaient une augmentation des tests de la fonction hépatique, l'anémie, la diarrhée, les troubles électrolytes, l'hypoglycémie, la jaunisse et l'hépatomégalie, l'éruption cutanée, les infections respiratoires, et la septicémie; 3 nouveau-nés sont décédés (1 de la gastroentérite avec acidose et convulsions, 1 d'une lésion traumatique, et 1 de causes inconnues).Deux autres cas de gastroentérite non mortelle ou de diarrhée ont été rapportés, dont 1 avec des convulsions; 1 nourrisson avait une insuffisance rénale transitoire associée à la déshydratation. L'absence de groupes de contrôle limite des évaluations de la causalité, mais il faut supposer que les nourrissons exposés pendant la période périnatale peuvent être à risque d'effets indésirables comparables à ceux signalés chez les enfants et les adultes infectés pas le VIH-1 traités par les traitements d'association contenant de la lamivudine. Les effets à long terme de l'exposition à la lamivudine in utero et chez le nourrisson ne sont pas connus.

Zidovudine
La macrocytose a été signalée chez la majorité des enfants recevant de la zidovudine à 180 mg/m^2 toutes les 6 heures dans des études ouvertes. En outre, les effets indésirables signalés avec une incidence inférieure à 6% dans ces études étaient l'insuffisance cardiaque congestive, une diminution des réflexes, l'ECG anormal, un œdème, une hématurie, une dilatation du ventricule gauche, la nervosité/l'irritabilité, et une perte de poids.

Névirapine
Les effets indésirables ont été évalués dans l'essai BI 1100.1032 (ACTG 245), un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle de la névirapine (n = 305) dans lequel les enfants ont reçu un traitement d'association avec la névirapine. Dans cet essai deux patients ont présenté le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de transition de Stevens-Johnson/ Lyell. L'innocuité a également été évaluée dans l'essai BI 1100.882 (ACTG 180), un essai ouvert de la névirapine (n=37) dans lequel les patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 33,9 mois (intervalle: 6,8 mois à 5,3 ans, y compris un suivi à long terme chez 29 de ces patients dans l'essai BI 1100.892). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés à la névirapine chez les enfants étaient similaires à ceux observés chez les adultes, à l'exception de la granulocytopénie, qui a été plus fréquemment observée chez les enfants recevant à la fois la zidovudine et la névirapine. Des cas de réaction allergique, notamment un cas d'anaphylaxie, ont également été signalés.
L'innocuité de la névirapine a également été examinée dans l'essai BI 1100.1368, un autre essai clinique ouvert, randomisé réalisé en Afrique du Sud dans lequel 123 patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement âgés entre 3 mois et 16 ans ont reçu un traitement d'association avec la suspension orale de névirapine, la lamivudine et la zidovudine pendant 48 semaines *[voir Utilisation chez les populations particulières (8.4) et Pharmacologie clinique (12.3)]*. Une éruption cutanée (toute causalité) a été rapportée chez 21% des patients, dont 4 (3%) ont interrompu le médicament en raison d'une éruption cutanée. Les quatre patients ont présenté l'éruption cutanée tôt au cours du traitement (moins de 4 semaines) et elle a disparu à l'arrêt de la névirapine. D'autres effets indésirables cliniquement importants (toute causalité) comprennent la neutropénie (9%), l'anémie (7%) et l'hépatotoxicité (2%) *[voir Utilisation chez les populations particulières (8.4) et Études cliniques (14.1)]*.
L'information sur l'innocuité de l'utilisation de la névirapine lors d'un traitement d'association chez les enfants âgés de 2 semaines à moins de 3 mois a été évaluée chez 36 patients de l'essai BI 1100.1222 (PACTG 356). Aucune donnée sur l'innocuité inattendue n'a été observée, bien que la granulocytopénie ait été rapportée plus fréquemment dans cette tranche d'âge par rapport aux groupes d'enfants plus âgés et aux adultes.

6.3 Expérience post-commercialisation
En plus des effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés après la commercialisation de la lamivudine, la zidovudine et la névirapine. Étant donné qu'ils sont signalés de manière volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Lamivudine et Zidovudine:
Corps entier: Redistribution/accumulation de graisse corporelle *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.13)]*.
Cardiovasculaire: Cardiomyopathie
Endocriniens et métaboliques: Hyperglycémie, gynécomastie.
Gastro-intestinal: Pigmentation des muqueuses buccales, stomatite.
Général: Faiblesse, vascularite
Sanguin et lymphatique: Anémie (y compris l'érythroblastopénie et anémies progressant sous traitement), lymphadénopathie, splénomégalie.
Hépatique et pancréatique: Acidose lactique et stéatose hépatique, pancréatite, exacerbation de l'hépatite B post-traitement *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.3, 5.7, 5.4)]*
Hypersensibilité: Réaction d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie), urticaire.
Musculo-squelettiques: Faiblesse musculaire, augmentation des CPK, rhabdomyolyse.
Nerveux: Paresthésie, neuropathie périphérique, convulsions.
Respiratoire: Bruits respiratoires anormaux/sifflement.
Peau: Alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Névirapine
Corps entier: fièvre, somnolence, sevrage médicamenteux *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*, redistribution/ accumulation de graisse corporelle *[voir Mises en garde et précautions d'emploi, (5.13)]*
Gastro-intestinal: vomissements
Hépatique et biliaire: ictère, hépatite fulminante et cholestatique, nécrose hépatique, insuffisance hépatique
Hématologie: anémie, éosinophilie, neutropénie
Examens: diminution du taux de phosphore sérique
Musculo-squelettiques: arthralgie, rhabdomyolyse associée à des réactions cutanées et/ou hépatiques
Neurologique: paresthésie
- *Peau et annexes:* réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie, l'angiœdème, les éruptions bulleuses, la stomatite ulcéreuse et l'urticaire ont toutes été déclarées. En outre, le syndrome d'hypersensibilité et des réactions d'hypersensibilité avec une éruption cutanée associés à des signes physiques tels que la fièvre, les boursouflures, les lésions buccales, la conjonctivite, l'œdème facial, les douleurs musculaires ou articulaires, un malaise général, la fatigue ou des anomalies hépatiques importantes *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*, plus un ou plusieurs des éléments suivants : l'hépatite, l'éosinophilie, la granulocytopénie, la lymphadénopathie et/ou le dysfonctionnement rénal ont été signalés avec l'utilisation de la névirapine.

Durant la surveillance post-commercialisation, l'anémie a été plus fréquemment observée chez les enfants bien que le développement de l'anémie due à l'utilisation concomitante de médicaments ne peut être écarté.

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée en utilisant Lamivudine, Névirapine et Zidovudine *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

Lamivudine et Zidovudine
7.1 Agents antirétroviraux
Zidovudine: *Stavudine:* L'utilisation concomitante de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** avec la stavudine doit être évitée car une relation antagoniste avec la zidovudine a été démontrée in vitro.
Analogues nucléosidiques affectant la réplication de l'ADN: Certains analogues nucléosidiques qui affectent la réplication de l'ADN, comme la ribavirine, neutralisent l'activité antivirale in vitro de la zidovudine contre le VIH-1; l'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée.

7.2 Doxorubicine
Zidovudine: L'utilisation concomitante de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine avec la doxorubicine doit être évitée car une relation antagoniste avec la zidovudine a été démontrée in vitro.

7.3 Agents hématologiques/suppresseurs de la moelle osseuse/cytotoxiques
Zidovudine: La co-administration de ganciclovir, de l'interféron alpha, de la ribavirine, et d'autres agents suppresseurs de la moelle osseuse ou cytotoxiques peut augmenter la toxicité hématologique de la zidovudine.

7.4 Traitements à base d'interféron et de ribavirine
Lamivudine: Bien qu'aucune preuve d'une interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (p.ex. perte de la suppression virologique du VIH-1/VHC) n'ait été observée lorsque la ribavirine a été administrée en association avec la lamivudine chez les patients co-infectés par le VIH-1/VHC, une décompensation hépatique (mortelle dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant une association de traitements antirétroviraux pour le VIH-1 et l'interféron alpha, avec ou sans ribavirine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.6), Pharmacologie clinique (12.3)]*.

7.5 Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (TMP/SMX)
Lamivudine: Aucune modification de la dose de chacun des médicaments n'est recommandée. Il n'y a aucune information concernant l'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine des doses plus élevées de TMP/SMX, telles que celles utilisées pour traiter la pneumocystose.
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. En conséquence, 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 modifications pharmacocinétiques spécifiques qui surviennent avec la co-administration de la névirapine et d'autres médicaments sont énumérées dans *Pharmacologie clinique*, tableau 13. Les commentaires cliniques concernant les modifications posologiques possibles en fonction des interactions médicamenteuses sont énumérés dans le tableau 8. Les données des tableaux 8 et 9 sont basées sur les résultats des études sur les interactions médicamenteuses réalisées chez les sujets séropositifs au VIH-1 sauf indication contraire. En plus des interactions médicamenteuses établies, il existe un potentiel d'interactions pharmacocinétiques entre la névirapine et d'autres classes de médicaments qui sont métabolisés par le système du cytochrome P450. Ces interactions médicamenteuses potentielles sont énumérées dans le tableau 8. Bien que des études spécifiques sur les interactions médicamenteuses chez les sujets séropositifs au VIH-1 n'aient pas été réalisées pour certaines classes de médicaments énumérées dans le tableau 8, un suivi clinique supplémentaire peut être justifié en cas de co-administration de ces médicaments.
L'interaction *in vitro* entre la névirapine et l'agent anti-thrombotique warfarine est complexe. Par conséquent, lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante, les concentrations plasmatiques de la warfarine peuvent changer avec le potentiel d'augmentation du temps de coagulation. Lorsque la warfarine est co-administrée avec la névirapine, les taux d'anti-coagulation doivent être surveillés fréquemment.

Tableau 8. Interactions médicamenteuses établies et potentielles. À utiliser avec prudence, une modification de la dose ou du traitement peut être nécessaire en raison des interactions médicamenteuses. Interactions médicamenteuses établies: *Voir Pharmacologie clinique (12.3)*, Tableau 13 pour l'importance de l'interaction.

Nom du médicament	Effet sur la concentration de la névirapine ou le médicament concomitant	Commentaire clinique
Atazanavir/ Ritonavir	↓ Atazanavir ↑ Nevirapine	Ne pas co-administrer la névirapine avec l'atazanavir car la névirapine diminue considérablement l'exposition à l'atazanavir.
Clarithromycine	↓ Clarithromycine ↑14-OH clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine a été considérablement diminuée par la névirapine; cependant les concentrations du métabolite 14-OH ont été augmentées. Comme le métabolite actif de la clarithromycine a une activité réduite contre *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, l'activité globale contre ce pathogène peut être modifiée. Des alternatives à la clarithromycine, comme l'azithromycine, doivent être envisagées.
Éfavirenz	↓ Éfavirenz	Les doses appropriées pour l'utilisation sûre et efficace de cette association ne sont pas établies. *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.11)]*.
Éthinylestradiol et Noréthindrone	↓ Éthinylestradiol ↓ Noréthindrone	Les contraceptifs oraux et d'autres méthodes hormonales contraceptives ne doivent pas être utilisés comme seules méthodes de contraception chez les femmes prenant la névirapine, puisque la névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Une méthode alternative ou complémentaire de contraception est recommandée.
Fluconazole	↑ Névirapine	En raison du risque d'exposition accrue à la névirapine, la prudence doit être utilisée dans l'administration concomitante, et les patients doivent être étroitement surveillés pour les effets indésirables associés à la névirapine.
Fosamprénavir	↓ Amprénavir ↑ Névirapine	La co-administration de la névirapine et le fosamprénavir sans le ritonavir n'est pas recommandée.
Fosamprénavir / Ritonavir	↓ Amprénavir ↑ Névirapine	Aucune adaptation posologique n'est pas nécessaire lorsque la névirapine est co-administrée avec du fosamprénavir/ritonavir 700/100mg deux fois par jour.
Indinavir	↓ Indinavir	Les doses appropriées pour cette association ne sont pas établies, mais une augmentation de la posologie de l'indinavir peut être nécessaire.
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 comprimés à 500/125 mg deux fois par jour est recommandée lorsqu'il est utilisé en association avec la névirapine. Une augmentation de la dose de lopinavir/ritonavir solution buvable à 533/133 mg deux fois par jour avec de la nourriture est recommandée en association avec la névirapine. Chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans recevant l'association lopinavir/ritonavir en solution, il faut envisager d'augmenter la dose de lopinavir/ritonavir à 13/3,25 mg/kg pour ceux pesant de 7 à <15 kg; 11/2,75 mg/kg pour ceux pesant de 15 à 45 kg; et jusqu'à une dose maximale de 533/133 mg deux fois par jour. Se reporter à la notice du lopinavir/ritonavir pour les instructions complètes de posologie chez les enfants lorsque les comprimés de lopinavir/ritonavir sont utilisés en association avec la névirapine.
Méthadone	↓ Méthadone	Les concentrations de méthadone peuvent être diminuées; une augmentation posologique peut être nécessaire pour prévenir les symptômes de sevrage aux opiacés. Les patients maintenus sous méthadone débutant le traitement par la névirapine doivent être surveillés pour des signes de sevrage et la dose de méthadone doit être ajustée en conséquence.
Nelfinavir	↓ Nelfinavir Métabolite M8 ↓ C_{min} de Nelfinavir	La dose appropriée pour le nelfinavir en association avec la névirapine en matière d'innocuité et d'efficacité, n'a pas été établie.
Rifabutine	↑ Rifabutine	La rifabutine et ses concentrations de métabolite ont été modérément augmentées. En raison de la variabilité interindividuelle élevée, cependant, certains patients peuvent éprouver une forte augmentation de l'exposition à la rifabutine et peuvent être à risque plus élevé de toxicité de la rifabutine. Par conséquent, il faut être prudent lors de l'administration concomitante.
Rifampicine	↓ Névirapine	La névirapine et la rifampicine ne doivent pas être administrées de façon concomitante car une diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine peut réduire l'efficacité du médicament. Les médecins qui ont besoin de traiter des patients co-infectés par la tuberculose et utilisant un traitement contenant de la névirapine peuvent utiliser la rifabutine à la place.
Saquinavir/ Ritonavir	L'interaction entre la névirapine et le saquinavir/ritonavir n'a pas été évaluée.	Les doses appropriées de l'association de la névirapine et du saquinavir/ritonavir en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.

GUIDE DE THÉRAPEUTIQUE
LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE 30MG/50MG/60MG

Lisez ce Guide de thérapeutique avant que votre enfant commence à prendre LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE et à chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Il peut y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne se substituent pas à celles délivrées par le médecin de votre enfant.

Quelles sont les informations les plus importantes à connaître concernant la prise de LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?

La névirapine (un composant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine) peut provoquer des effets indésirables graves. Il s'agit notamment de problèmes hépatiques et cutanés sévères qui peuvent causer la mort. Ces problèmes peuvent se produire à tout moment durant le traitement, mais le risque est le plus élevé au cours des 18 premières semaines de traitement.

1. **Problèmes hépatiques sévères:** Toute personne qui prend la névirapine peut avoir des problèmes hépatiques sévères. Dans certains cas, ces problèmes hépatiques peuvent entraîner une insuffisance hépatique et la nécessité d'une transplantation du foie, ou la mort.

Les personnes qui ont des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique avant le début du traitement par la névirapine et les personnes atteintes de l'hépatite B ou C ont également plus de risque d'avoir des problèmes hépatiques. Votre enfant peut avoir une éruption cutanée si votre enfant a des problèmes hépatiques.

Arrêtez de donner ou de prendre la névirapine et appelez le médecin immédiatement si votre enfant présente l'un des symptômes suivants de problèmes hépatiques:
- Urine foncée (couleur du thé)
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- Selles de couleur claire
- Fièvre
- Nausées (sensation de malaise à l'estomac)
- Se sentir mal ou comme si vous avez la grippe
- Douleur ou sensibilité du côté droit sous les côtes
- Fatigue
- Perte d'appétit.

Le médecin de votre enfant doit voir votre enfant et effectuer des analyses de sang souvent pour vérifier la fonction hépatique au cours des 18 premières semaines de traitement par la névirapine. Vous devez continuer à faire vérifier le foie de votre enfant régulièrement pendant le traitement par la névirapine. Il est important que vous mainteniez tous les rendez-vous médicaux avec le médecin de votre enfant.

2. **Éruption cutanée et réactions cutanées graves:** L'éruption cutanée est l'effet indésirable le plus fréquent de la névirapine. La plupart des éruptions cutanées surviennent dans les 6 premières semaines de traitement par la névirapine. **Les éruptions cutanées et les réactions cutanées peuvent être graves, potentiellement mortelles, et chez certaines personnes, peuvent conduire à la mort. Arrêtez de donner la névirapine à votre enfant et appelez immédiatement le médecin si votre enfant a une éruption cutanée avec l'un des symptômes suivants:**
- cloque
- fièvre
- lésions buccales
- se sentir mal ou comme si vous avez la grippe
- yeux rouges ou enflammés, comme l' "œil rose" (conjonctivite)
- fatigue
- problèmes hépatiques (voir les symptômes des problèmes hépatiques ci-dessus)
- douleurs musculaires ou articulaires
- gonflement de votre visage

Si le médecin de votre enfant vous demande d'interrompre le traitement par la névirapine parce que votre enfant a eu un des problèmes graves hépatiques ou cutanés décrits ci-dessus, vous ne devez jamais donner la névirapine à nouveau à votre enfant.

Voir la rubrique "**Quels sont les effets indésirables possibles de LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?**" pour plus d'informations.

Qu'est-ce que LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?
LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE est un médicament obtenu sur ordonnance utilisé pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE contient trois médicaments: La lamivudine, la zidovudine et la névirapine. La lamivudine et la zidovudine sont appelées analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) et la névirapine est appelée inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, cela permet de réduire la charge virale et d'augmenter le nombre de cellules CD4+ ("cellules T"). Les cellules CD4+ sont un type de cellule immunitaire auxiliaire dans le sang.

LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE ne guérit pas l'infection par le VIH ou le sida.
On ignore si **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** aidera les personnes à vivre plus longtemps. Les personnes qui prennent **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** peuvent encore avoir des infections courantes chez les personnes infectées par le VIH (infections opportunistes). Il est très important que votre enfant reste sous la surveillance du médecin.

Qui ne doit pas prendre LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?
Informez votre médecin si votre enfant a ou a eu des problèmes hépatiques. Le médecin de votre enfant peut vous dire de ne pas donner la névirapine (un composant de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE)** si votre enfant souffre de certains problèmes hépatiques.

LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE est seulement pour les personnes diagnostiquées avec le VIH. Si votre enfant n'a pas été diagnostiqué comme séropositif, alors ne donnez pas de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**.

De quoi dois-je informer le médecin de mon enfant avant de donner LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE à mon enfant?
Avant de donner la névirapine (un composant de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**), informez votre médecin si votre enfant:
- a ou a eu une hépatite (inflammation du foie) ou des problèmes avec le foie. Voir "**Quelles sont les informations les plus importantes à connaître concernant la prise de LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?**" et "**Qui ne doit pas prendre LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?**"
- a une maladie rénale ou est en dialyse
- a des problèmes de peau, comme une éruption cutanée
- a une aplasie médullaire
- est atteint de phénylcétonurie (PCU). **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** contient de la phénylalanine faisant partie de l'édulcorant artificiel, l'aspartame. L'édulcorant artificiel peut être dangereux pour les personnes souffrant de PKU.

Informez le médecin et le pharmacien de tous les médicaments que prend votre enfant, y compris les médicaments obtenus sur ordonnance et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes. **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** peut affecter la façon dont d'autres médicaments agissent et d'autres médicaments peuvent affecter la façon dont **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** agit.

Vous ne devez pas donner la névirapine (un composant de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE)** si votre enfant prend également:
- le millepertuis. Le millepertuis peut diminuer la quantité de névirapine dans le corps de l'enfant.
- l'éfavirenz (Sustiva®, Atripla®). L'éfavirenz peut entraîner chez votre enfant un risque accru d'effets indésirables.
- l'atazanavir (Reyataz®)
- le lopinavir et le ritonavir (Kaletra®)
- le fosamprenavir calcique (Lexiva®)
- l'itraconazole (Sporanox®)
- le kétoconazole (Nizoral®)
- la rifampicine (Rifadin®, Rifamate®, Rifater®)
- la stavudine ou la zalcitabine
- la ribavirine ou des injections de ganciclovir ou de foscarnet pour traiter les infections virales
- de fortes doses de cotrimoxazole, un antibiotique.

Informez aussi le médecin si votre enfant prend:
- la clarithromycine (Biaxin®)
- le sulfate d'indinavir (Crixivan®)
- la méthadone
- le mésylate de nelfinavir (Viracept®)
- la rifabutine (Mycobutin®)
- la warfarine (Coumadin®, Jantoven®)
- le mésylate de saquinavir (Invirase®)
- l'interféron alpha, pour traiter les infections virales
- le fluconazole (Diflucan®) ou la flucytosine, pour traiter les infections fongiques telles que le candida
- le ganciclovir
- la ribavirine
- la doxorubicine.

Si vous n'êtes pas sûr si votre enfant prend un médicament ci-dessus, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.
Gardez en tête les médicaments que votre enfant prend. Gardez-en une liste pour montrer au médecin ou au pharmacien lorsque votre enfant obtient un nouveau médicament.

Comment dois-je donner LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE à mon enfant?
- Donnez toujours à votre enfant la quantité exacte de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** prescrite par le médecin de votre enfant. Vous devez vérifier avec le médecin de votre enfant, un professionnel de santé ou un pharmacien en cas de doute.
- **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** doit être pris à jeun, sans nourriture.
- N'oubliez pas une dose de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**, car cela pourrait rendre le VIH plus difficile à traiter. Si une dose est oubliée, donnez la dose oubliée immédiatement. S'il est

PACKAGING DEVELOPMENT

Product Name : Lami Nevi & Zido	Item Code : KF39 B	Item : Encl	Date : 11-07-2013
Co-ordinator : Pratima	Artist : Atish		Software : Indesign/illustrator CS5
Fonts :			
Colours : BLUE WOOL TEST VALUE 5-8 (LIGHT FASTENING DATA)	PANTONE Reflex Blue U		
Spectro-Densitometer Delta-E reading (Δ E) for colour: NOT MORE THAN	Glossmeter reading (for white surface): NOT LESS THAN 80 %		
Supersedes / Reference: KF39A	Screen : # __	Unwinding Direction : NA	
Tuck flap: NA	Side / Collar flap overlap: NA	Caliper (Thickness) for Board: NA	
Links : NA			
Pharmacode: 2004_MINI	Design : Folded with perforated tear here tape		
Material : 42 GSM ITC Paper-with perforation Twin pack = English & French pack insert affixed one above the other by means glue.	Varnish :		
Actual Size : 640 x 500 mm	Size after Folding : 38 x 33 mm		
Print repeat length : NA			
Grain Direction : NA			
Reference / Instructions / Remark / Braille Text Embossing : NA			
Artwork Print Size: ☐ actual ☐ scaled			
Path : PC : Atish\Yogita\Lami-Nevi-Zido\ KF39 B Lami-Nevi-Zido Encl (Eng-Frn)			

Checked by	Artist	Cordinator	Section Head	File Copied by:	file loaded in BCT HO
Pharma Code	☐	☐			
2D Code	☐	☐			
Barcode Code	☐	☐			
Artwork	☐	☐			
Spell check	☐	☐		Date:	

NOTE TO THE PRINTER :
- **Return approved artwork alongwith the proof.**
- **The proof must be verified against the approved hardcopy, should be certified and signed by an authorised QA person. The unsigned proof will not be accepted.**
- **Colour scheme must be as approved by packaging development co-ordinator.**
- **Any deviation must be brought to the notice of packaging development co-ordinator immediately.**
- **For any clarification, please contact packaging development co-ordinator immediately.**

presque l'heure pour la prochaine dose, ne donnez pas la dose oubliée, donnez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne donnez pas 2 doses en même temps.

- Si votre enfant arrête de prendre **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** pendant plus de 7 jours, demandez au médecin de votre enfant combien en donner avant de commencer à le donner à nouveau. Vous devrez peut-être commencer à donner la névirapine une fois par jour à nouveau (formulation différente des médicaments dans ce comprimé d'association), qui est prise 1 fois par jour pendant 14 jours.
- Si vous pensez que vous avez donné trop de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**, contactez votre centre antipoison local ou le service des urgences immédiatement.

La dose de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** pour les enfants est en fonction de leur taille. La posologie pour les enfants de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** commence après que les patients aient pris 14 jours de différentes formulations de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**. Vérifiez auprès de votre médecin pour savoir quels médicaments vous devez donner à votre enfant pendant les 14 premiers jours de la névirapine ("période d'introduction") avant de commencer **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**. Des demi-comprimés ou des comprimés entiers peuvent être avalés avec de l'eau. La posologie habituelle est la suivante:

Tableau 1. Posologie recommandée chez l'enfant de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés sécables pour suspension buvable, 30 mg/50 mg/60 mg après la période d'introduction de 14 jours avec une seule prise quotidienne de névirapine

Intervalle de poids (Poids corporel en kg)	Dosage	Lamivudine (dose matin en mg/ dose soir en mg)	Névirapine (dose matin en mg/ dose soir en mg)	Zidovudine (dose matin en mg/ dose soir en mg)
5 à moins de 7	1 comprimé BID	30/30	50/50	60/60
7 à moins de 11	1,5 comprimé BID	45/45	75/75	90/90
11 à moins de 14	2 comprimés BID	60/60	100/100	120/120
14 à moins de 18	2,5 comprimés BID	75/75	125/125	150/150
18 à moins de 22	3 comprimés BID	90/90	150/150	180/180
22 à moins de 25	3,5 comprimés BID	105/105	175/175	210/210
25 et plus	Dose adulte BID[a]			

[a] = Pour les doses recommandées de lamivudine à 150 mg deux fois par jour, névirapine à 200 mg deux fois par jour et zidovudine à 300 mg deux fois par jour (dose quotidienne maximale adulte), les formulations pour adultes (comprimé de lamivudine à 150 mg, comprimé de névirapine à 200 mg et comprimé de zidovudine à 300 mg) peuvent être utilisées.

Méthode de préparation:

Pour les enfants qui ne sont pas capables d'avaler le(s) comprimé(s), la procédure suivante peut être utilisée:

1. Placer le(s) comprimé(s) dans un récipient et ajouter deux cuillères à café (10ml) d'eau potable par comprimé.
2. Agiter le récipient jusqu'à ce que le(s) comprimé(s) se brise(nt) en morceaux suffisamment petits pour que l'enfant puisse avaler. Une cuillère peut être utilisée pour écraser les morceaux, si nécessaire.
3. Boire le mélange dans l'heure qui suit la préparation du mélange.
4. Rincer le récipient avec une petite quantité supplémentaire d'eau et boire le contenu pour s'assurer que la posologie entière est prise.

NE PAS MÉLANGER Lamivudine, nÉvirapine ET zidovudine COMPRIMÉS POUR SUSPENSION BUVABLE AVEC TOUT LIQUIDE AUTRE QUE L'EAU. DIVISER EN DEUX LES COMPRIMÉS LORSQUE NÉCESSAIRE. CONSERVER LES DEMI-COMPRIMÉS INUTILISÉS DANS UN SAC SÉPARÉ OU UN FLACON ET LES UTILISER DÈS QUE POSSIBLE.

Quels sont les effets indésirables possibles de LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?
LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE peut provoquer:

- Voir "**Quelles sont les informations les plus importantes à connaître concernant la prise de LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?**"
- **Des changements dans le système immunitaire de votre enfant (syndrome de reconstitution immunitaire)** peuvent survenir lorsque votre enfant commence à prendre des médicaments anti-VIH. Le système immunitaire de votre enfant peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui ont été cachées dans le corps de votre enfant pendant une longue période. Informez le médecin si votre enfant commence à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé les médicaments anti-VIH.
- **Des changements dans la graisse corporelle** peuvent survenir chez certaines personnes qui prennent un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent inclure une plus grande quantité de graisse dans le haut du dos et la nuque ("bosse de bison"), la poitrine et au milieu du corps de votre enfant (le tronc). Une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage de votre enfant peut également survenir. La cause et les effets sur la santé à long terme de ces problèmes ne sont pas connus pour le moment.
- **Neutropénie et anémie:** Des problèmes sanguins graves, y compris de faibles concentrations de globules rouges et/ou blancs sont survenus avec l'utilisation de la zidovudine, un composant de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**. Contactez le médecin de votre enfant immédiatement si votre enfant développe une fatigue inhabituelle, une peau pâle, des maux de gorge, de la fièvre, ou des frissons qui peuvent être des signes de problèmes sanguins.
- **L'acidose lactique et des problèmes hépatiques**, y compris des cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation d'inhibiteurs de la transcriptase inverse, tels que la lamivudine et la zidovudine, seuls ou en association. Contactez le médecin de votre enfant immédiatement si votre enfant présente des nausées, des vomissements, des maux d'estomac inhabituels ou inattendus, de la faiblesse et de la fatigue, de l'essoufflement, de la faiblesse dans les bras et les jambes, un jaunissement de la peau ou des yeux, ou des douleurs dans la partie supérieure de l'estomac. Ceux-ci peuvent être les premiers symptômes de l'acidose lactique ou de problèmes hépatiques.
- **La pancréatite** est une inflammation dangereuse du pancréas. Elle peut causer la mort. Informez le médecin de votre enfant immédiatement si votre enfant développe une douleur d'estomac, des nausées, ou des vomissements. Ceux-ci peuvent être des signes de pancréatite. Informez le médecin de votre enfant si votre enfant a déjà eu une pancréatite, boit régulièrement des boissons alcoolisées, ou a des calculs biliaires. La pancréatite survient plus souvent chez les patients atteints de ces maladies. Elle est également plus probable chez les personnes étant à un stade avancé de la maladie du VIH, mais peut survenir à n'importe quel stade de la maladie.
- **Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB):** Les patients infectés par le VHB, qui prennent **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**, puis l'arrête, peuvent avoir des "poussées" de leur hépatite. Une "poussée", c'est quand la maladie réapparaît subitement de manière plus grave que précédemment. Si votre enfant a une infection par le VHB, votre médecin doit surveiller étroitement la fonction hépatique de votre enfant pendant plusieurs mois après l'arrêt de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**. Votre enfant peut avoir besoin de prendre des médicaments anti-VHB.
- **Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine:** Une aggravation de la maladie hépatique (parfois entraînant la mort) est survenue chez les patients infectés par le VIH et l'hépatite C qui prennent des médicaments anti-VIH et sont également traités pour l'hépatite C par l'interféron avec ou sans ribavirine. Si votre enfant prend **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** ainsi que l'interféron avec ou sans ribavirine et votre enfant présente des effets indésirables, assurez-vous d'en informer le médecin de votre enfant.
- **La phénylcétonurie (PCU): LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** contient de la phénylalanine, faisant partie de l'édulcorant artificiel, l'aspartame. L'édulcorant artificiel peut être dangereux pour les personnes souffrant de la PCU.

Informez le médecin de votre enfant si votre enfant présente tout effet indésirable qui le dérange ou qui ne disparaît pas.

Ce ne sont pas tous les effets indésirables possibles de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**. Pour plus d'informations, demandez au médecin de votre enfant ou au pharmacien.

Appelez le médecin de votre enfant pour un avis médical sur les effets indésirables. Vous pouvez signaler des effets indésirables à la FDA au 1-800-FDA-1088 ou à Cipla Ltd au 1-866-604-3268.

Comment puis-je conserver LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE?

Conservez **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** à la température ambiante entre 20ºC et 30ºC (68ºF-86ºF).

Jetez **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** s'il n'est plus nécessaire ou périmé.

Conservez LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous avez du **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** non utilisé, ne le jetez pas dans vos eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez au pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Informations générales sur LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE.

Les médicaments sont quelquefois prescrits à des fins autres que celles énumérées dans un Guide de thérapeutique. Ne donnez pas **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** pour une maladie pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que votre enfant. Il pourrait leur nuire.

Ce Guide de thérapeutique résume les informations les plus importantes sur **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE**. Si vous désirez plus d'informations, parlez-en au médecin de votre enfant. Vous pouvez demander au pharmacien ou au médecin des informations à propos de **LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE** réservées à l'usage des professionnels de santé.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.cipla.com ou appelez Cipla Ltd., au 1-866-604-3268.

Quels sont les composants de LAMIVUDINE, NÉVIRAPINE ET ZIDOVUDINE ?

Composants actifs: Lamivudine, névirapine et zidovudine

Composants inactifs: aspartame, arôme de banane, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, cellulose microcristalline silicifiée, glycolate d'amidon sodique et amidon de maïs.

Les marques mentionnées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de Cipla Ltd.

Révisé: 10/2012

CIPLA LTD.
Mumbai Central, Mumbai INDE

Tableau 9: Interactions médicamenteuses potentielles

Classe de médicaments	Exemples de médicaments	
Antiarrhythmiques	Amiodarone, disopyramide, lidocaïne	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Anticonvulsivants	Carbamazépine, clonazépam, éthosuximide	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Antifongiques	Itraconazole	Les concentrations plasmatiques de certains antifongiques azolés peuvent être diminuées. La névirapine et l'itraconazole ne doivent pas être administrés de façon concomitante en raison d'une diminution potentielle des concentrations plasmatiques de l'itraconazole.
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, nifédipine, vérapamil	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Chimiothérapie anticancéreuse	Cyclophosphamide	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Alcaloïdes de l'ergot	Ergotamine	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Immunosuppresseurs	Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Agents de motilité	Cisapride	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Agonistes des opiacés	Fentanyl	Les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées.
Antithrombotiques	Warfarine	Les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées. Effet potentiel sur l'anticoagulation. La surveillance des taux d'anticoagulation est recommandée.

8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

La lamivudine et la zidovudine sont classées dans la catégorie C pour la grossesse. La névirapine est classée dans la catégorie B pour la grossesse. Par conséquent, Lamivudine, Névirapine et Zidovudine doit être utilisé pendant la grossesse seulement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Lamivudine et Zidovudine

Résumé du risqué fœtal: Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur la lamivudine et la zidovudine chez les femmes enceintes. Les données des essais cliniques démontrent que le traitement de la mère par zidovudine pendant la grossesse réduit la transmission verticale de l'infection par le VIH-1 au fœtus. Des études de reproduction chez l'animal réalisées avec la lamivudine et la zidovudine ont montré une augmentation de l'embryotoxicité et des malformations fœtales (zidovudine) et une augmentation de l'embryolétalité (lamivudine).

Considérations cliniques: Le traitement du VIH pendant la grossesse optimise la santé de la mère et du fœtus. Les données des essais cliniques examinées par la FDA américaine démontrent que le traitement de la mère par zidovudine réduit significativement la transmission verticale de l'infection par le VIH-1 au fœtus. Les données publiées suggèrent que l'association de traitements antirétroviraux peuvent réduire le taux de transmission verticale encore plus.

La pharmacocinétique de la lamivudine et de la zidovudine chez les femmes enceintes est similaire à la pharmacocinétique chez les femmes non enceintes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pendant la grossesse.

Dans un essai clinique, les effets indésirables chez les femmes infectées par le VIH-1 n'étaient pas différents de ceux chez les femmes non traitées et les femmes traitées par la zidovudine. On ignore si les risques d'effets indésirables associés à la lamivudine sont altérés chez les femmes enceintes, par rapport aux autres patients infectés par le VIH-1 (voir les données chez les humains ci-dessous).

Données: *Données chez les humains: Lamivudine:* Lamivudine: La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée chez des femmes enceintes lors de deux études cliniques menées en Afrique du Sud. L'étude a évalué la pharmacocinétique chez: 16 femmes à 36 semaines de grossesse utilisant de la lamivudine à 150 mg deux fois par jour avec de la zidovudine, 10 femmes à 38 semaines de grossesse utilisant de la lamivudine à 150 mg deux fois par jour avec de la zidovudine et 10 femmes à 38 semaines de grossesse utilisant de la lamivudine 300 mg deux fois par jour sans autres antirétroviraux. La pharmacocinétique de la lamivudine chez les femmes enceintes était similaire à celle observée chez les femmes non enceintes et les femmes postpartum. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical.

Zidovudine: Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo a été mené chez des femmes enceintes infectées par le VIH-1 afin de déterminer l'utilité de la zidovudine pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH-1. Le traitement par zidovudine pendant la grossesse a réduit le taux de la transmission materno-fœtale du VIH-1 de 24,9 % chez les nourrissons nés de mères ayant reçu le placebo à 7,8 % pour les nourrissons nés de mères traitées par zidovudine. Il n'y avait aucune différence quant aux effets indésirables liés à la grossesse entre les groupes de traitement. Les malformations congénitales sont survenues avec une fréquence similaire entre les nouveau-nés de mères qui ont reçu de la zidovudine et les nouveau-nés de mères qui ont reçu un placebo. Les anomalies observées comprenaient des problèmes dans l'embryogenèse (avant 14 semaines) ou ont été reconnues à l'échographie avant ou immédiatement après l'initiation du traitement à l'étude *[voir Études cliniques (14.1)]*.

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans une étude de Phase 1 chez huit femmes pendant le dernier trimestre de la grossesse. Au fur et à mesure que progressait la grossesse, il n'y avait aucun signe d'accumulation du médicament. La pharmacocinétique de la zidovudine était similaire à celle des femmes non enceintes. Conformément à la transmission passive du médicament à travers le placenta, les concentrations de zidovudine dans le plasma néonatal à la naissance étaient essentiellement égales à celles du plasma maternel lors de l'accouchement.

Données chez les animaux: Lamivudine: Des études de reproduction chez l'animal réalisées à des doses orales allant jusqu'à 130 et 60 fois la dose adulte chez le rat et le lapin, respectivement, n'ont révélé aucun signe de tératogénicité due à la lamivudine. Une augmentation de l'embryolétalité précoce est survenue chez le lapin à des niveaux d'exposition similaires à ceux des humains. Cependant, il n'y avait aucune indication de cet effet chez les rats à des niveaux d'exposition jusqu'à 35 fois supérieurs à ceux des humains. D'après des études animales, la lamivudine traverse le placenta et est transférée au fœtus *[voir Toxicologie non clinique (13.2)]*.

Zidovudine: Une augmentation des résorptions fœtales s'est produite chez les rates et les lapines gravides traitées avec des doses de zidovudine qui ont produit des concentrations plasmatiques du médicament de 66 à 226 fois (rates) et 12 à 87 fois (lapines) la concentration plasmatique maximale moyenne humaine à l'état d'équilibre après une seule dose de 100 mg de zidovudine. Il n'y avait pas d'autres anomalies du développement rapportées. Dans une autre étude de toxicité développementale, les rates enceintes ont reçu de la zidovudine allant jusqu'à des doses presque létales, ce qui a produit des concentrations plasmatiques maximales de 350 fois les concentrations plasmatiques maximales humaine (300 fois l'exposition [ASC] quotidienne chez l'homme recevant 600 mg/jour de zidovudine). Cette dose a été associée à une toxicité maternelle marquée et une incidence accrue de malformations fœtales. Cependant, il n'y avait aucun signe de tératogénicité à des doses allant jusqu'à un cinquième de la dose létale *[voir Toxicologie non clinique (13.2)]*.

Névirapine

Aucun effet tératogène observable n'a été détecté dans les études sur la reproduction réalisées chez les rates et les lapines gravides. Les posologies de niveau sans effet observé maternelles et de développement ont produit des expositions systémiques approximativement équivalentes à ou environ 50% plus élevées chez le rat et le lapin, respectivement, que celles observées à la dose recommandée chez l'homme par jour (selon l'ASC). Chez le rat, une diminution du poids fœtal a été observée en raison de l'administration d'une dose toxique pour la mère (expositions d'environ 50% plus élevées que celles observées à la dose clinique recommandée chez l'homme).

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de la névirapine chez les femmes enceintes.

Le registre des grossesses sous antirétroviraux, qui a collecté les résultats de grossesses depuis janvier 1989, n'a pas constaté un risque accru de malformations congénitales après des expositions à la névirapine pendant le premier trimestre. La prévalence des malformations congénitales après toute exposition trimestrielle à la névirapine est comparable à la prévalence observée chez la population générale.

Des effets indésirables hépatiques sévères, y compris des cas mortels, ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant un traitement par la névirapine chronique dans le cadre d'un traitement par association de l'infection par le VIH-1. Quel que soit l'état de grossesse, les femmes ayant un nombre de cellules CD4+ supérieur à 250 cellules/mm³ ne doivent pas débuter la prise de névirapine à moins que le bénéfice l'emporte sur le risque. On ignore si la grossesse augmente le risque observé chez les femmes non enceintes *[voir Encadré intitulé Mise en garde]*.

8.3 Mères qui allaitent

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine

Les centres pour le contrôle et la prévention des maladies recommandent que les mères infectées par le VIH-1 n'allaitent pas leurs nourrissons afin d'éviter un risque de transmission postnatale de l'infection par le VIH-1. Étant donné le potentiel de transmission du VIH-1 et les effets indésirables graves chez les nourrissons, les mères doivent être informées de ne pas allaiter si elles reçoivent **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine.** Bien qu'aucune étude de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine sur l'excrétion dans le lait maternel n'ait été réalisée, des études sur la lactation effectuées avec de la lamivudine et de la zidovudine montrent que les deux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain. Des échantillons de lait maternel obtenus à partir de 20 mères recevant de la lamivudine en monothérapie (300 mg deux fois par jour) ou un traitement par association (lamivudine à 150 mg deux fois par jour et zidovudine à 300 mg deux fois par jour) avaient des concentrations mesurables de lamivudine. Dans une autre étude, après administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à 13 femmes infectées par le VIH-1, la concentration moyenne de zidovudine était similaire dans le lait humain et le sérum.

8.4 Utilisation chez les enfants

Lamivudine Névirapine et Zidovudine ne doit pas être administré aux enfants qui sont âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

8.6 Insuffisance rénale

Les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ne doivent pas recevoir Lamivudine, Névirapine et Zidovudine car c'est une association à doses fixes qui ne peut pas être ajustée.

8.7 Insuffisance hépatique

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine n'est pas recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique car il s'agit d'une association à doses fixes qui ne peut pas être ajustée.

Névirapine

Comme une augmentation des concentrations de la névirapine et l'accumulation de la névirapine peuvent être observées chez les patients présentant une maladie du foie grave, ne pas administrer la névirapine à des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh Classe B ou C, respectivement) [*voir Contre-indications (4.2), Mises en garde et précautions d'emploi (5.8), et Pharmacologie clinique (12.3)*].

10 SURDOSAGE

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine: Il n'existe aucun antidote connu pour **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**.

Lamivudine: Un cas d'un adulte ayant ingéré 6 grammes de lamivudine a été signalé; il n'y avait aucun signe clinique ou symptôme mentionné et les tests hématologiques sont restés normaux.
Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire, et dialyse péritonéale automatisée, on ignore si une hémodialyse continue offrirait un bénéfice clinique en cas de surdosage de lamivudine.

Névirapine: Des cas de surdosage de névirapine à des doses variant de 800 à 1800 mg pour un maximum de 15 jours ont été signalés. Les patients ont présenté des effets, y compris un œdème, l'érythème noueux, la fatigue, la fièvre, des maux de tête, l'insomnie, des nausées, des infiltrats pulmonaires, des éruptions cutanées, des vertiges, des vomissements, et la perte de poids. Tous les effets ont disparu après l'arrêt de la névirapine.

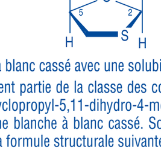
Zidovudine: Des surdosages aigus de zidovudine ont été signalés chez les enfants et les adultes. Ceux-ci impliquaient des expositions jusqu'à 50 grammes. Les seuls résultats cohérents ont été des nausées et des vomissements. D'autres événements signalés comprenaient: céphalées, étourdissements, somnolence, léthargie, confusion, et 1 rapport d'une crise d'épilepsie. Les modifications hématologiques ont été passagères. Tous les patients se sont rétablis. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent avoir un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, tandis que l'élimination de son principal métabolite, 3'-azido-3' déoxy-5'-O-ß-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV), est améliorée.

11 DESCRIPTION

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine: Les comprimés de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine **comprimés pour suspension buvable** sont des comprimés d'association contenant de la lamivudine, de la névirapine et de la zidovudine. La lamivudine (3TC) et la zidovudine (azidothymidine, AZT, ou ZDV) sont des analogues nucléosidiques synthétiques possédant une activité contre le VIH-1. La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) possédant une activité contre le VIH-1.

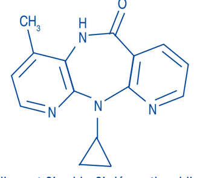
Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable est pour une administration par voie orale. Chaque comprimé contient 30 mg de lamivudine, 50 mg de névirapine, 60 mg de zidovudine et les composants inactifs suivants: aspartame, arôme de banane, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, cellulose microcristalline silicifiée, glycolate d'amidon sodique, et amidon de maïs.

Lamivudine: Le nom chimique de la lamivudine est (2R,cis) -4-amino-1-(2-hydroxyméthyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. La lamivudine a également été appelée (-)2', 3'-didéoxy, 3' thiacytidine. Sa formule moléculaire est $C_8H_{11}N_3O_3S$ et son poids moléculaire est de 229,3. La lamivudine a la formule structurale suivante:

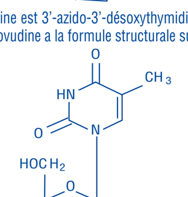


La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé avec une solubilité d'environ 70 mg/ml dans l'eau à 20°C.

Névirapine: La névirapine fait structurellement partie de la classe des composés chimiques des dipyridodiazepinones. Le nom chimique de la névirapine est 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3,2-b:2',3'-e][1,4] diazepin-6-one. La névirapine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Son poids moléculaire est de 266.30 et sa formule moléculaire est $C_{15}H_{14}N_4O$. La névirapine a la formule structurale suivante:



Zidovudine: Le nom chimique de la zidovudine est 3'-azido-3'-désoxythymidine. Sa formule moléculaire est $C_{10}H_{13}N_5O_4$ et son poids moléculaire est de 267,24. La zidovudine a la formule structurale suivante:



La zidovudine est un solide cristallin blanc à beige, inodore, avec une solubilité de 20,1 mg/ml dans l'eau à 25°C.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est un médicament antiviral *[voir Pharmacologie clinique (12.4)]*.

12.3 Pharmacocinétique

Adultes: Les comprimés d'association de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine pour suspension buvable (30 mg/50 mg/60 mg) étaient bio-équivalents à EPIVIR solution buvable (contenant de la lamivudine à10 mg/mL) de GlaxoSmithKline USA, RETROVIR solution buvable (contenant de la zidovudine à 50 mg/5 mL) de GlaxoSmithKline USA, et Viramune suspension buvable (contenant de la névirapine à 50 mg/5mL sous forme d'hémihydrate de névirapine) de Boehringer Ingelheim Inc. USA, lorsque des doses uniques ont été administrées à des volontaires sains à jeun à une dose de lamivudine à 120 mg, de névirapine à 200 mg et de zidovudine à 240 mg (quatre comprimés d'association).

Effet des aliments sur l'absorption de lamivudine, névirapine et zidovudine: L'effet des aliments sur lamivudine, névirapine et zidovudine n'a pas été déterminé; par conséquent, ce produit doit être administré à jeun, sans nourriture.

Lamivudine et Zidovudine

Lamivudine: Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine, chez les patients à jeun, sont résumées dans le tableau 10. Après administration orale, la lamivudine est rapidement absorbée et largement distribuée. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Environ 70 % d'une dose intraveineuse de lamivudine sont récupérés sous forme inchangée dans les urines. Le métabolisme de la lamivudine est une voie mineure d'élimination. Chez l'homme, le seul métabolite connu est le métabolite trans-sulfoxyde (environ 5 % d'une dose orale après 12 heures).

Zidovudine: Les propriétés pharmacocinétiques de la zidovudine, chez les patients à jeun, sont résumées dans le tableau 10. Après administration orale, la zidovudine est rapidement absorbée et largement distribuée. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. La zidovudine est principalement éliminée par métabolisme hépatique. Le principal métabolite de la zidovudine est GZDV. L'aire sous la courbe (ASC) de GZDV est environ 3 fois supérieure à l'ASC de la zidovudine. Les concentrations retrouvées dans l'urine de la zidovudine et de GZDV comptent pour 14 % et 74 % de la dose après administration orale, respectivement. Un deuxième métabolite, 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été identifié dans le plasma. L'ASC de l'AMT était d'un cinquième de l'ASC de la zidovudine.

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques[a] de la lamivudine et de la zidovudine chez les adultes

Paramètre	Lamivudine		Zidovudine	
Biodisponibilité orale (%)	86 ± 16	N = 12	64 ± 10	n = 5
Volume apparent de distribution (L/kg)	1,3 ± 0,4	N = 20	1.6 ± 0.6	n = 8
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	<36		<38	
LCS: taux de plasma[b]	0,12 [0,04 à 0,47]	n = 38[c]	0,60 [0,04 à 2,62]	N = 39[d]
Clairance systémique (l/h/kg)	0,33 ± 0,06	N = 20	1,6 ± 0,6	n = 6
Clairance rénale (l/h/kg)	0,22 ± 0,06	N = 20	0,34 ± 0,05	n = 9
Demi-vie d'élimination (h)[e]	5 à 7		0,5 à 3	

[a] Données présentées sous forme de moyenne ± écart-type, sauf indication contraire.
[b] Médiane [intervalle].
[c] Enfants.
[d] Adultes.
[e] Intervalle approximatif.

Névirapine

Absorption et biodisponibilité: La névirapine est facilement absorbée (plus de 90%) après administration orale chez des volontaires sains et chez les adultes infectés par le VIH-1. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes sains après administration d'une dose unique était de 93 ± 9% (moyenne ± écart type) pour un comprimé à 50 mg et 91 ± 8% pour une solution buvable. Les concentrations plasmatiques maximales de la névirapine de 2 ± 0,4 µg / ml (7,5 µM) ont été atteintes 4 heures après administration d'une dose unique à 200 mg. Après administration de doses multiples, les concentrations maximales de la névirapine semblent augmenter de façon linéaire dans l'intervalle des doses de 200 à 400 mg/ jour. Les concentrations minimales à l'état d'équilibre de la névirapine de 4,5 ± 1,9 mcg / ml (17 ± 7 µM), (n = 242) ont été atteintes à 400 mg/jour.

Distribution: La névirapine est très lipophile et est essentiellement non ionisée au pH physiologique. Après administration par voie intraveineuse à des adultes sains, le volume apparent de distribution (Vdss) de la névirapine était de 1,21 ± 0,09 L / kg, ce qui suggère que la névirapine est largement distribuée chez les humains. La névirapine franchit facilement la barrière placentaire et se retrouve également dans le lait maternel [*voir Utilisation chez les populations particulières (8.3)*]. La névirapine est environ liée à 60% aux protéines plasmatiques dans l'intervalle de concentration plasmatique de 1-10 µg/ml. Les concentrations de névirapine dans le liquide céphalorachidien humain (n = 6) ont été de 45% (± 5%) des concentrations dans le plasma ; ce ratio est approximativement égal à la fraction non liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme/Élimination: Des études *in vivo* chez l'homme et des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains ont montré que la névirapine est largement biotransformée par métabolisme du cytochrome P450 (oxydatif) en plusieurs métabolites hydroxylés. Des études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains suggèrent que le métabolisme oxydatif de la névirapine est essentiellement véhiculé par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) des familles CYP3A et CYP2B6, bien que d'autres isoenzymes peuvent avoir un rôle secondaire. Dans une étude d'équilibre/excrétion de masse chez 8 volontaires de sexe masculin sains ayant reçu une dose à l'état d'équilibre de névirapine à 200mg administrée deux fois par jour suivie d'une dose unique à 50mg de ¹⁴C-névirapine, environ 91,4 ± 10,5% de la dose radio-marquée ont été récupérés, dans l'urine (81,3 ± 11,1%) qui représente la principale voie d'excrétion par rapport aux selles (10,1 ± 1,5%). Plus de 80% de la radioactivité dans l'urine était composée de métabolites hydroxylés glucuroconjugués. Ainsi le métabolisme du cytochrome P450, la glucuroconjugaison et l'excrétion urinaire sous forme de métabolites glucuroconjugués représentent la principale voie de biotransformation et d'élimination de la névirapine chez les humains. Seule une petite fraction (moins de 5%) de la radioactivité dans l'urine (représentant moins de 3% de la dose totale) était constituée du composé d'origine; par conséquent, l'excrétion rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du composé d'origine.

La névirapine est un inducteur des enzymes métaboliques hépatiques 3A et 2B6 du cytochrome P450 (CYP). La névirapine induit CYP3A et CYP2B6 d'environ 20-25%, comme indiqué par les résultats d'alcootest à l'érythromycine et les métabolites urinaires. L'auto-induction du métabolisme médié par CYP3A et CYP2B6 conduit à une augmentation d'environ 1,5 à 2 fois de la clairance orale apparente de la névirapine en cours de traitement à partir d'une dose unique à deux à quatre semaines de traitement avec 200-400 mg/jour. L'auto-induction se traduit également par une diminution correspondante de la demi-vie pharmacocinétique terminale de la névirapine, d'environ 45 heures (dose unique) à environ 25-30 heures après la prise multiple de 200-400 mg/jour.

Populations particulières

Grossesse: Voir Utilisation chez les populations particulières (8.1).

Lamivudine, névirapine et zidovudine: Aucune donnée n'est disponible.

Zidovudine: La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans une étude de Phase 1 chez huit femmes pendant le dernier trimestre de la grossesse. Au fur et à mesure que progressait la grossesse, il n'y avait aucun signe d'accumulation du médicament. La pharmacocinétique de la zidovudine était similaire à celle des femmes non enceintes. Conformément à la transmission passive du médicament à travers le placenta, les concentrations de zidovudine dans le plasma néonatal à la naissance étaient essentiellement égales à celles du plasma maternel lors de l'accouchement. Bien que les données soient limitées, un traitement d'entretien par la méthadone chez cinq femmes enceintes n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique de la zidovudine. Chez une population de femmes non enceintes, aucun potentiel d'interaction n'a été identifié.

Insuffisance rénale

Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ne doivent pas recevoir Lamivudine, Névirapine et Zidovudine, car il s'agit d'une association à doses fixes qui ne peut pas être ajustée [*voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions d'emploi (5.8), et Utilisation chez les populations particulières (8.6)*].

Insuffisance hépatique

Névirapine: Dans une étude à l'état d'équilibre comparant 46 patients présentant une fibrose légère (n = 17; expansion de certaines zones porte; Score Ishak 1-2), modérée (n = 20; expansion de la plupart des zones porte avec quelques ponts veine porte à veine porte et veine porte à veine centrale; Score Ishak 3-4) ou sévère (n = 9; beaucoup de ponts avec une cirrhose occasionnelle, sans décompensation indiquant Child-Pugh A; Score Ishak 5-6) comme une mesure de l'insuffisance hépatique, la disposition pharmacocinétique à doses multiples de la névirapine et de ses cinq métabolites oxydatifs n'ont pas été modifiées.

Toutefois, environ 15% de ces patients atteints de fibrose hépatique ont eu des concentrations résiduelles de névirapine au-dessus de 9000 µg/ml (2 fois la moyenne habituelle minimale). Par conséquent, les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être suivis attentivement en ce qui concerne les signes de toxicité induite par le médicament [*voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)*]. Les patients étudiés étaient sous traitement antirétroviral contenant de la névirapine à 200 mg deux fois par jour pendant au moins 6 semaines avant le prélèvement pharmacocinétique, avec une durée médiane de traitement de 3,4 ans.

Dans une étude pharmacocinétique à dose unique de névirapine à 200 mg chez des patients séronégatifs au VIH-1 présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n=6) ou modérée (Child-Pugh B, n=4) ont reçu une dose unique à 200 mg de névirapine, une augmentation significative de l'ASC de la névirapine a été observée chez un patient ayant Child-Pugh B et une ascite ce qui suggère que les patients ayant une fonction hépatique qui s'aggrave et une ascite, peuvent être à risque d'accumulation de la névirapine dans la circulation systémique. Comme la névirapine induit son propre métabolisme avec des doses multiples, cette étude à dose unique peut ne pas refléter l'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique à doses multiples.

Ne pas administrer la névirapine à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C, respectivement) [*voir Contre-indications (4.2), Mises en garde et précautions d'emploi (5.8), et Utilisation chez les populations particulières (8.7)*].

Sexe

Lamivudine et Zidovudine: Une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains de sexe masculin (n=12) et féminin (n=12) n'a montré aucune différence entre les sexes dans l'ASC_∞ de la zidovudine ou l'ASC_∞ de la lamivudine normalisée en fonction du poids corporel.

Névirapine: Dans l'étude multinationale 2NN, une sous-étude pharmacocinétique d'une population de 1077 patients a été réalisée incluant 391 femmes. Les patientes ont montré une clairance de la névirapine inférieure de 13,8% à celle des hommes. Puisque ni le poids corporel ni l'indice de masse corporelle (IMC) ont eu une influence sur la clairance de la névirapine, l'effet du sexe ne peut pas s'expliquer uniquement par la taille du corps.

Enfants

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 3 mois et pesant moins de 5 kg.

Lamivudine et Zidovudine

Lamivudine: Dans l'étude NUCA2002, les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été évaluées dans un sous-ensemble de 57 enfants infectés par le VIH-1 (tranche d'âge: de 4,8 mois à 16 ans, intervalle de poids: de 5 à 66 kg) après une administration par voie orale et VI de 1, 2, 4, 8,12 et 20 mg/kg/jour. Chez les 9 nourrissons et enfants (tranche d'âge: de 5 mois à 12 ans) recevant la solution buvable de 4 mg/kg deux fois par jour (la dose habituelle recommandée chez les enfants), la biodisponibilité absolue était de 66% ± 26% (moyenne ± écart-type), qui était inférieure à celle de 86%± 16% (moyenne ± écart-type) observée chez les adultes. Le mécanisme de la biodisponibilité absolue réduite de la lamivudine chez les nourrissons et les enfants est inconnu.

La clairance systémique a diminué avec l'âge chez les enfants, comme le montre la figure 1.

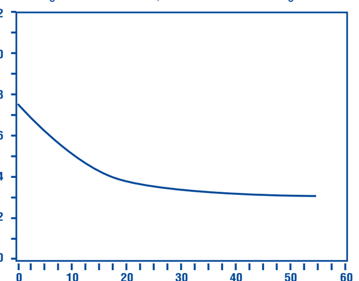


Figure 1: Clairance systémique (L/h.kg) de la lamivudine en fonction de l'âge

Après administration orale de 4mg/kg de lamivudine deux fois par jour à 11 enfants âgés de 4 mois à 14 ans, la C_{max} était de 1,1 ± 0,6 mcg/ml et la demi-vie était de 2,0 ± 0,6 heures. (Chez les adultes avec un échantillon sanguin similaire, la demi-vie était de 3,7 ± 1 heure). L'exposition totale à la lamivudine, comme en témoignent les valeurs moyennes de l'ASC, était comparable entre les enfants recevant une dose de 8mg/kg/jour et les adultes recevant une dose de 4mg/kg/jour.

La distribution de la lamivudine dans le liquide cérébro-spinal (LCS) a été évaluée chez 38 enfants après l'administration orale répétée de la lamivudine. Les échantillons de LCS ont été recueillis entre 2 et 4 heures après l'administration. À la dose de 8 mg/kg/jour, les concentrations de lamivudine dans le LCS chez huit patients variaient de 5,6% à 30,9% (moyenne ± écart-type de 14,2% ± 7,9%) de la concentration d'un échantillon sérique simultané, avec des concentrations de lamivudine dans le LCS variant de 0,04 à 0,3 mcg/ml.

Des données d'innocuité et pharmacocinétiques incontrôlées et limitées sont disponibles sur l'administration de la lamivudine (et de la zidovudine) à 36 nourrissons âgés jusqu'à 1 semaine dans deux études en Afrique du Sud. Dans ces études, la clairance de la lamivudine a été sensiblement réduite chez les nouveau-nés de 1 semaine par rapport aux enfants (âgés de >3 mois) étudiés précédemment. Il n'y a pas suffisamment d'informations pour établir l'évolution au cours du temps des modifications de la clairance entre la période néonatale immédiate et les tranches d'âge >3 mois *[voir Effets indésirables (6.2)]*.

Zidovudine: La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez des enfants infectés par le VIH-1 (Tableau 11).

Patients de 3 mois à 12 ans: En général, la pharmacocinétique de la zidovudine chez les enfants âgés de plus de 3 mois est similaire à celle des patients adultes. Des augmentations proportionnelles des concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été observées suite à l'administration de la solution buvable de 90 à 240 mg/m² toutes les 6 heures. La biodisponibilité orale, la demi-vie d'élimination terminale, et la clairance orale étaient comparables aux valeurs des adultes. Comme chez les patients adultes, la principale voie d'élimination était par métabolisme en GZDV. Après administration par voie intraveineuse, environ 29% de la dose étaient excrétés dans l'urine sous forme inchangée, et environ 45% de la dose étaient excrétés sous forme de GZDV.

Tableau 11: Paramètres pharmacocinétiques de la zidovudine chez les enfants[a]

Paramètre	Âgés de 3 mois à 12 ans
Biodisponibilité orale (%)	65 ± 24 (n = 18)
LCS: taux plasmatique	0,68 [0,03 à 3,25][b] (n = 38)
CL (L/h/kg)	1,85 ± 0,47 (n = 20)
Demi-vie d'élimination (h)	1,5 ± 0,7 (n = 21)

[a] Données présentées sous forme de moyenne ± écart-type, sauf indication contraire.
[b] Médiane [intervalle].

Névirapine: Les données pharmacocinétiques de la névirapine proviennent de deux sources: un essai de 48 semaines en pédiatrie en Afrique du Sud (essai BI 1100.1368) portant sur 123 patients naïfs de traitement antirétroviral positifs au VIH-1 âgés de 3 mois à 16 ans; et une analyse consolidée de cinq protocoles du groupe d'essais cliniques sur le sida pédiatrique (Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG)) comprenant 495 patients âgés de 14 jours à 19 ans.

L'essai BI 1100.1368a étudié l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'un traitement posologique par la névirapine en fonction du poids et de la surface corporelle (BSA). Dans le traitement basé sur le poids, les enfants âgés jusqu'à 8 ans ont reçu une dose de 4 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines suivie de 7 mg/kg deux fois par jour par la suite. Les patients de 8 ans et plus ont reçu une dose de 4 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines suivie de 4 mg/kg deux fois par jour par la suite. Dans le traitement basé sur la surface corporelle, tous les enfants ont reçu 150 mg/m² une fois par jour pendant deux semaines puis 150 mg/m² deux fois par jour par la suite *[voir Utilisation chez les populations particulières (8.4) et Effets indésirables (6.2)]*. La posologie de la névirapine à 150 mg/m² deux fois par jour (après une période d'introduction de deux semaines de 150 mg/m² une fois par jour) a produit une moyenne géométrique ou des concentrations minimales moyennes de névirapine entre 4-6 µmg/ml (comme visées à partir de données adultes). En outre, les concentrations minimales observées de névirapine étaient comparables entre les deux traitements posologiques étudiés (méthodes en fonction du poids et de la surface corporelle).

Interactions médicamenteuses: *Voir Interactions médicamenteuses (7).* Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite utilisant Lamivudine, Névirapine et Zidovudine. Les tableaux 12 et 13 présentent des informations sur les interactions médicamenteuses pour les composants individuels de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine.

Lamivudine et Zidovudine: Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique de la lamivudine ou de la zidovudine n'a été observée chez 12 patients adultes asymptomatiques infectés par le VIH-1 ayant reçu une dose unique de zidovudine (200 mg) en association avec des doses multiples de lamivudine (300 mg toutes les 12 heures).

Table 12 Effet de médicaments co-administrés sur l'ASC de la lamivudine et de la zidovudine[a]
Note: LA MODIFICATION DE LA DOSE DE ROUTINE DE COMBIVIR N'EST PAS JUSTIFIÉE AVEC LA CO-ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS SUIVANTS.

Médicaments qui peuvent modifier les concentrations de lamivudine dans le sang					
Médicament co-administré et dose	Dose de lamivudine	n	Concentrations de lamivudine		Concentration du médicament co-administré
			ASC	Variabilité	
Nelfinavir 750 mg q 8 h x 7 à 10 jours	unique 150 mg	11	↑ASC 10%	IC à 95%: 1% à 20%	↔
Triméthoprime 160 mg/ Sulfaméthoxazole 800 mg par jour x 5 jours	unique 300 mg	14	↑ASC 43%	IC à 90%: 32% à 55%	↔
Médicaments qui peuvent modifier les concentrations de zidovudine dans le sang					
Médicament co-administré et dose	Dose de Zidovudine	n	Concentrations de zidovudine		Concentration du médicament co-administré
			ASC	Variabilité	
Atovaquone 750 mg q 12 h avec nourriture	200 mg q 8 h	14	↑ ASC 31%	Intervalle 23% à 78%[b]	↔
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour	100 mg q 4 h x 7 jours	4	↓ ASC 12%	Intervalle ↓34% à ↑14%	Non signalé
Fluconazole 400 mg par jour	200 mg q 8 h	12	↑ ASC 74%	IC à 95%: 54% à 98%	Non signalé
Méthadone 30 à 90 mg par jour	200 mg q 4 h	9	↑ ASC 43%	Intervalle 16% à 64%[b]	↔
Nelfinavir 750 mg q 8 h x 7 à 10 jours	unique 200 mg	11	↓ ASC 35%	Intervalle 28% à 41%	↔
Probénécide 500 mg q 6 h x 2 jours	2 mg/kg q 8 h x 3 jours	3	↑ ASC 106%	Intervalle 100% à 170%[b]	Non évalué
Rifampicine 600 mg par jour x 14 jours	200 mg q 8 h X 14 jours	8	↓ ASC 47%	IC à 90%: 41% à 53%	Non évalué
Ritonavir 300 mg q 6 h x 4 jours	200 mg q 8 h x 4 jours	9	↓ ASC 25%	IC à 95%: 15% à 34%	↔
Acide valproïque 250 mg ou 500 mg q 8 h x 4 jours	100 mg q 8 h x 4 jours	6	↑ ASC 80%	Intervalle 64% à 130%[b]	Non évalué

↑ = Augmentation; ↓= Diminution; ↔ = aucun changement significatif; ASC = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps; IC = intervalle de confiance.
[a] Ce tableau n'est pas exhaustif.
[b] Intervalle estimé de différence de pourcentage.

Ribavirine: Les données in vitro indiquent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Cependant aucune interaction pharmacocinétique (p. ex. les concentrations plasmatiques ou concentrations intracellulaires des métabolites triphosphorylés actifs) ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1/VHC) n'a été observée lorsque la ribavirine et la lamivudine (n=18), la stavudine (n=10) ou la zidovudine (n=6) ont été co-administrées dans le cadre d'un traitement multi-médicamenteux aux patients co-infectés par le VIH-1/VHC *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)]*.

Névirapine: La névirapine induit le cytochrome P450 hépatique des isoenzymes métaboliques 3A et 2B6. La co-administration de la névirapine et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A ou CYP2B6 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments et atténuer leurs effets thérapeutiques.

Bien qu'elle soit principalement un inducteur du cytochrome P450 des enzymes 3A et 2B6, la névirapine peut aussi inhiber ce système. Parmi les cytochromes P450 hépatiques humains, la névirapine était capable *in vitro* de l'inhibition de la 10-hydroxylation de (R)-warfarine (CYP3A). Le Ki estimé pour l'inhibition du CYP3A a été de 270 µM, une concentration qui est peu susceptible d'être atteinte chez les patients comme la marge thérapeutique est <25 µM. Par conséquent, la névirapine peut avoir un minimum d'effet inhibiteur sur d'autres substrats du CYP3A.

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 13 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 C_{max} et la C_{min} de médicaments co-administrés sont résumés.

Tableau 13 Interactions médicamenteuses: Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de la névirapine (Toutes les études d'interaction ont été menées chez des patients séropositifs au VIH)

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré	Dose posologique de la névirapine	n	% Modification des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90%)		
Antirétroviraux				**ASC**	**C_{max}**	**C_{min}**
Atazanavir/Ritonavir[a,d]	300/100 mg QD jour 4–13, puis 400/100 mg QD, jour 14–23	200 mg BID jour 1-23. Les sujets ont été traités par la névirapine avant l'entrée dans l'étude.	23	Atazanavir 300/100 mg ↓42 (↓52 à ↓29)	Atazanavir 300/100 mg ↓28 (↓40 à ↓14)	Atazanavir 300/100 mg ↓72 (↓80 à ↓60)
				Atazanavir 400/100 mg ↓19 (↓35 à ↑2)	Atazanavir 400/100 mg ↑2 (↓15 à ↑24)	Atazanavir 400/100 mg ↓59 (↓73 à ↓40)
Darunavir/Ritonavir[e]	400/100 mg BID	200 mg BID	8	↑24 (↓3 à ↑57)	↑40 (↑14 à ↑73)	↑2 (↓21 à ↑32)
Didanosine	100-150 mg BID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	18	↔	↔	§
Éfavirenz[a]	600 mg QD	200 mg QD x 14 jours; 400 mg QD x 14 jours	17	↓28 (↓34 à ↓14)	↓12 (↓23 à ↑1)	↑32 (↓35 à ↓19)
Fosamprénavir	1400 mg BID	200 mg BID. Les sujets ont été traités par la névirapine avant l'entrée dans l'étude.	17	↓33 (↓45 à ↓20)	↓25 (↓37 à ↓10)	↓35 (↓50 à ↓15)
Fosamprénavir/ Ritonavir	700/100 mg BID	200 mg BID. Les sujets ont été traités par la névirapine avant l'entrée dans l'étude.	17	↓11 (↓23 à ↑3)	↔	↓19 (↓32 à ↓4)
Indinavir[a]	800 mg q8H	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	19	↓31 (↓39 à ↓22)	↓15 (↓24 à ↓4)	↓44 (↓53 à ↓33)
Lopinavir[a,b]	300/75 mg/m² (lopinavir/ ritonavir)[b]	7 mg/kg ou 4 mg/kg QD x 2 semaines; BID x 1 semaine	12, 15[c]	↓22 (↓44 à ↑9)	↓14 (↓36 à ↑16)	↓55 (↓75 à ↑19)
Lopinavir[a]	400/100 mg BID (lopinavir/ ritonavir)	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID > 1 an	22, 19[c]	↓27 (↓47 à ↓2)	↓19 (↓38 à ↑5)	↓51 (↓72 à ↓26)
Maraviroc[f]	300 mg SD	200 mg BID	8	↑1 (↓35 à ↑55)	↑54 (↓6 à ↑151)	↔
Nelfinavir[a]	750 mg TID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	23	↔	↔	↓32 (↓50 à ↑5)
Nelfinavir- métabolite M8				↓62 (↓70 à ↓53)	↓59 (↓68 à ↓48)	↓66 (↓74 à ↓55)
Ritonavir	600 mg BID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	18	↔	↔	↔
Stavudine	30-40 mg BID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	22	↔	↔	§
Zalcitabine	0,125-0,25 mg TID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	6	↔	↔	§
Zidovudine	100-200 mg TID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	11	↓28 (↓40 à ↓4)	↓30 (↓51 à ↑14)	§
Autres médicaments				**AUC**	**C_{max}**	**C_{min}**
Clarithromycine[a]	500 mg BID	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	15	↓31 (↓38 à ↓24)	↓23 (↓31 à ↓14)	↓56 (↓70 à ↓36)
Métabolite 14-OH-clarithromycine				↑42 (↑16 à ↑73)	↑47 (↑21 à ↑80)	↔
Ethinyl estradiol[a]	0,035 mg (comme Ortho-Novum® 1/35)	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	10	↓20 (↓33 à ↓3)	↔	§
et Noréthindrone[a]	1 mg (comme Ortho-Novum® 1/35)			↓9 (↓30 à ↓7)	↓16 (↓27 à ↓3)	§
Acétate de médroxyprogestérone en dépôt	150 mg tous les 3 mois	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	32	↔	↔	↔
Fluconazole	200 mg QD	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	19	↔	↔	↔
Kétoconazole[a]	400 mg QD	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	21	↓72 (↓80 à ↓60)	↓44 (↓58 à ↓27)	§
Méthadone[a]	Posologie Patient Individuelle	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID ≥7 jours	9	Dans une étude pharmacocinétique contrôlée avec 9 patients recevant de la méthadone chronique auxquels un traitement par la névirapine à l'état d'équilibre a été ajouté, la clairance de la méthadone a été augmentée de 3 fois entraînant des symptômes de sevrage, nécessitant des ajustements posologiques en segments de 10mg chez 7 des 9 patients. La méthadone n'a eu aucun effet sur la clairance de la névirapine.		
Rifabutine[a]	150 ou 300 mg QD	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	19	↑17 (↓2 à ↑40)	↑28 (↑9 à ↑51)	↔
Métabolite 25-O-désacétylrifabutine				↑24 (↓16 à ↑84)	↑29 (↓2 à ↑68)	↑22 (↓14 à ↑74)
Rifabutine[a]	600 mg QD	200 mg QD x 14 jours; 200 mg BID x 14 jours	14	↑11 (↓4 à ↑28)	↔	§

§ = C_{min} en-dessous du niveau détectable de l'essai
↑ = Augmentation, ↓ = Diminution, ↔ = Aucun effet
[a] Pour l'information concernant les recommandations cliniques *voir Interactions médicamenteuses (7)*.
[b] Sujets pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans
[c] Groupes parallèles; n pour la névirapine+lopinavir/ritonavir, n pour lopinavir/ritonavir seul.
[d] Groupes parallèles; n=23 pour l'atazanavir/ritonavir + névirapine, n=22 pour l'atazanavir/ritonavir sans névirapine. Les changements dans la PC de l'atazanavir sont relatifs à l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg seul.
[e] Basé sur une comparaison entre les études.
[f] Basé sur des contrôles d'antécédents

En raison de la conception des essais d'interaction médicamenteuse (ajout de 28 jours de traitement par la névirapine au traitement existant anti-VIH) l'effet du médicament concomitant sur les concentrations plasmatiques de la névirapine à l'état d'équilibre a été estimé par comparaison à des contrôles d'antécédents. L'administration de la rifampicine avait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la névirapine, diminuant l'ASC et la C_{max} par plus de 50 %. L'administration du fluconazole a entraîné une augmentation approximative de 100 % de l'exposition à la névirapine, basée sur une comparaison des données d'antécédents *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*. L'effet des autres médicaments énumérés dans le tableau 13 sur la pharmacocinétique de la névirapine n'était pas significatif. Aucune interaction significative n'a été observée lorsque le tipranavir a été co-administré avec le ritonavir et la névirapine à faible dose.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action: *Lamivudine:* Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée en son métabolite actif 5'-triphosphate, triphosphate de lamivudine (3TC-TP). Le mode d'action principal du 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse (TI) par l'intermédiaire de la terminaison de la chaîne d'ADN après l'incorporation de l'analogue de nucléotide dans l'ADN viral. 3TC-TP est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères α, β etγ.

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 (TI) et bloque les activités ARN-dépendant et ADN-dépendant des ADN polymérases en perturbant le site catalytique enzymatique. L'activité de la névirapine ne concurrence pas avec les triphosphates nucléosidiques ou modèles. La transcriptase inverse du VIH-2 et les ADN polymérases eucaryotes (comme les ADN polymérases humainesα, β, γ, or δ) ne sont pas inhibées par la névirapine.

Zidovudine: Au niveau intracellulaire, la zidovudine est phosphorylée en son métabolite actif 5'-triphosphate, triphosphate de zidovudine (ZDV - TP). Le mode d'action principal du ZDV-TP est l'inhibition de la TI par l'intermédiaire de la terminaison de la chaîne d'ADN après l'incorporation de l'analogue de nucléotide. ZDV-TP est un faible inhibiteur des ADN polymérases cellulaires α etγ, et a été signalé à être incorporé dans l'ADN des cellules en culture.

Activité antivirale: *Lamivudine et Zidovudine:* Dans les cellules MT-4 infectées par le VIH-1, la lamivudine associée à la zidovudine à des taux différents présentait une activité antirétrovirale synergique.

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 du sang frais périphérique humain) en utilisant des analyses de sensibilité standards. Les valeurs de CE_{50} (50 % des concentrations efficaces) ont été de l'ordre de 0,003 à 15 µM (1 µM = 0,23 mcg/ml). Le VIH-1 chez les patients naïfs de traitement sans aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance a donné des valeurs médianes de CE_{50} de 0,429 µM (intervalle: de 0,200 à 2,007 µM) de Virco (n=92 échantillons de référence de COLA40263) et 2,35 µM (1,37 à 3,68 µM) de Monogram Biosciences (n= 135 échantillons de référence de ESS30009). Les valeurs de CE_{50} de la lamivudine contre les différents clades de VIH-1 (A-G) variaient de 0,001 à 0,120 µM, et contre les isolats du VIH-2 de 0,003 à 0,120 µM dans les cellules mononucléées du sang périphérique. La ribavirine (50 µM) a diminué l'activité anti-VIH-1 de la lamivudine de 3,5 fois dans les cellules MT-4.

Névirapine: L'activité antivirale de la névirapine a été mesurée dans une variété de lignées cellulaires incluant les cellules mononucléées du sang périphérique, les macrophages dérivés de monocytes et les lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Dans un essai utilisant 293 cellules embryonnaires rénales humaines, la valeur médiane de CE_{50} (50% des concentrations inhibitrices) de la névirapine était de 90nM contre un panel de 2923 isolats du VIH-1 qui étaient essentiellement (93%) des isolats cliniques de classe B des États-Unis. Le 99[ème] percentile de la valeur de CE_{50} était de 470nM dans cette étude. La valeur médiane de CE_{50} était de 63 nM (intervalle 14-302 nM, n=29) contre des isolats cliniques du VIH-1 de classes A, B, C, D, F, G et H, et circulant des formes recombinantes CRF01_AE, CRF02_AG et CRF12_BF. La névirapine n'avait aucune activité antivirale en culture cellulaire contre les isolats du VIH-1 du groupe O (n=3) ou les isolats du VIH-2 (n=3) se répliquant dans les cellules mononucléées du sang du cordon. La névirapine en association avec l'éfavirenz montrait une forte activité antagoniste anti-VIH-1 en culture cellulaire et était additive à l'antagoniste avec l'inhibiteur de la protéase ritonavir ou l'inhibiteur de fusion enfurvirtide. La névirapine se montrait additive à l'activité synergique anti-VIH-1 en association avec les inhibiteurs de la protéase amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir et tipranavir, et les INTI abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir et zidovudine. L'activité anti-VIH-1 de la névirapine a été antagonisée par le médicament anti-VHB adéfovir et par le médicament anti-VHC ribavirine en culture cellulaire.

Zidovudine: L'activité antivirale de la zidovudine contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires (y compris les monocytes et les lymphocytes du sang frais périphérique humain). Les valeurs de CE_{50} et CE_{90} pour la zidovudine étaient de 0,01 à 0,49 µM (1 µM = 0,27 mcg / ml) et de 0,1 à 9 µM, respectivement. Le VIH-1 chez les patients naïfs de traitement sans aucune substitution d'acides aminés associée à la résistance a donné des valeurs médianes de CE_{50} de 0,011 µM (intervalle: de 0,005 à 0,110 µM) de Virco (n=92 échantillons de référence de COLA40263) et 0,0017 µM (0,006 à 0,0340 µM) de Monogram Biosciences (n=135 échantillons de référence de ESS30009). Les valeurs de CE_{50} de la zidovudine contre les différents clades de VIH-1 (A-G) variaient de 0,00018 à 0,02 µM, et contre les isolats du VIH-2 de 0,00049 à 0,004 µM. Dans les études portant sur les associations médicamenteuses en culture cellulaire, la zidovudine a démontré une activité synergique avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) tels l'abacavir, la didanosine, la lamivudine, et la zalcitabine; les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) tels la delavirdine et la névirapine ; et les inhibiteurs de la protéase (IPs) tels l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir ; et l'activité additive avec l'interféron alpha. La ribavirine s'est avérée inhiber la phosphorylation de la zidovudine en culture cellulaire.

Résistance: *Lamivudine et zidovudine administrées sous forme de formulations distinctes:* Chez les patients recevant la lamivudine en monothérapie ou en traitement par association avec la lamivudine et la zidovudine, les isolats du VIH-1 de la plupart des patients sont devenus résistants au niveau phénotypique et génotypique 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 par 12 semaines de traitement par lamivudine et zidovudine. Le traitement par association avec la lamivudine et la zidovudine a retardé l'apparition de substitutions d'acides aminés conférant la résistance à la zidovudine.

Les souches de VIH-1 résistantes à la lamivudine et la zidovudine ont été isolées chez des patients après un traitement prolongé par lamivudine/zidovudine. Une double résistance a nécessité la présence de multiples substitutions d'acides aminés, dont la plus essentielle peut être G333E. L'incidence de la double résistance et la durée du traitement par association nécessaire avant qu'une double résistance survienne sont inconnues.

Lamivudine: Des isolats du VIH-1 résistants à la lamivudine ont été sélectionnés en culture cellulaire et ont été également prélevés chez des patients traités par lamivudine ou lamivudine et zidovudine. L'analyse génotypique des isolats sélectionnés en culture cellulaire et prélevés chez des patients traités par lamivudine ont montré que la résistance était due à une substitution d'acides aminés spécifique dans la transcriptase inverse du VIH-1 au niveau du codon 184 changeant la méthionine soit en isoleucine ou en valine (M184V/I).

Névirapine: Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite (de 100-250 fois) à la névirapine émergent en culture cellulaire. L'analyse génotypique a montré des mutations dans le gène de la TI du VIH-1 encodant les substitutions Y181C et/ou V106 A selon la souche du virus et la lignée cellulaire utilisée. Le délai d'apparition d'une résistance à la névirapine en culture cellulaire n'a pas été modifié lorsque le choix incluait la névirapine en association avec plusieurs autres INNTI.

Les changements phénotypiques et génotypiques des isolats de VIH-1 provenant de patients naïfs de traitement recevant soit la névirapine (n=24) ou la névirapine et la ZDV (n=14) ont été examinés au cours d'essais de phase 1 et 2 de plus de 1 à ≥12 semaines. Après une semaine de monothérapie par la névirapine, les isolats de 3/3 patients avaient une sensibilité diminuée à la névirapine en culture cellulaire. Une ou plusieurs des mutations de la TI entraînant les substitutions des acides aminés K103N, V106A, V108I, Y181C, Y188C et G190A ont été détectées dans des isolats du VIH-1 provenant de certains patients dès 2 semaines après le début du traitement. Lors de la semaine 8 de la monothérapie par la névirapine, 100% des patients testés (n=24) avaient des isolats du VIH-1 présentant une diminution de > 100 fois de la sensibilité à la névirapine en culture cellulaire par rapport aux valeurs initiales, et avaient une ou plusieurs des mutations de la TI associées à une résistance à la névirapine. Dix-neuf de ces patients (80%) avaient des isolats montrant des substitutions Y181C indépendamment de la dose.

L'analyse génotypique des isolats des patients naïfs de traitement antirétroviral présentant un 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 a montré que les isolats de 8/25 et 23/46 patients, respectivement, contenaient une ou plusieurs substitutions associées à une résistance aux INNTI suivantes : Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L et M230L.

Zidovudine: Des isolats du VIH-1 avec une sensibilité réduite à la zidovudine ont été sélectionnés en culture cellulaire et ont été également prélevés chez des patients traités par zidovudine. Les analyses génotypiques des isolats sélectionnés en culture cellulaire et prélevés chez des patients traités par zidovudine ont indiqué des substitutions dans le gène de la TI du VIH-1 résultant en six substitutions d'acides aminés (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y ou F, et K219Q) qui confèrent une résistance à la zidovudine. En général, des niveaux élevés de résistance ont été associés à un plus grand nombre de substitutions d'acides aminés.

Résistance croisée: Une résistance croisée a été observée parmi les INTIs. *Lamivudine et Zidovudine:* Une résistance croisée entre la lamivudine et la zidovudine n'a pas été signalée. Chez certains patients traités par la lamivudine seule ou en association avec la zidovudine, les isolats sont apparus avec une substitution au niveau du codon 184, qui confère une résistance à la lamivudine. Une résistance croisée à l'abacavir, la didanosine, le ténofovir et la zalcitabine a été observée chez certains patients porteurs d'isolats du VIH-1 résistants à la lamivudine. Chez certains patients traités par la zidovudine associée à la didanosine ou la zalcitabine, des isolats résistants à plusieurs médicaments, y compris la lamivudine, sont apparus (voir sous « Zidovudine » ci-dessous).

Lamivudine: voir Lamivudine et Zidovudine (ci-dessus).

Névirapine: L'émergence rapide de souches du VIH-1 qui ont une résistance croisée aux INNTI a été observée en culture cellulaire. Les isolats du VIH-1 résistants à la névirapine avaient une résistance croisée aux INNTI delavirdine et éfavirenz. Toutefois, les isolats résistants à la névirapine étaient sensibles aux INTI ddI et ZDV. De même, les isolats résistants à la ZDV étaient sensibles à la névirapine en culture cellulaire.

Zidovudine: Dans une étude de 167 patients infectés par le VIH-1, des isolats (n=2) avec résistance multi-médicamenteuse à la didanosine, la lamivudine, la stavudine, la zalcitabine et la zidovudine ont été prélevés chez des patients traités pendant ≥1 an par zidovudine associée à la didanosine ou la zidovudine associée à la zalcitabine. Le profil de substitutions d'acides aminés associées à une résistance avec ces traitements par association était différent (A62V, V75I, F77L, FI16Y, Q151M) du profil avec la zidovudine en monothérapie, avec la substitution Q151M étant plus souvent associée à la résistance multi-médicamenteuse. La substitution au niveau du codon 151 en association avec des substitutions au niveau des codons 62, 75, 77, et 116 résulte en un virus avec une sensibilité réduite à la didanosine, la lamivudine, la stavudine, la zalcitabine et la zidovudine. Des mutations analogues de la thymidine (MAT) sont sélectionnées par la zidovudine et confèrent une résistance croisée à l'abacavir, la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zalcitabine.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Cancérogenèse, mutagenèse, perturbation de la fertilité

Cancérogénicité: *Lamivudine:* Des études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez les souris et les rats n'ont montré aucun signe de potentiel cancérogène à des expositions allant jusqu'à 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée pour l'infection par le VIH-1.

Zidovudine: La zidovudine a été administrée par voie orale à 3 niveaux de posologie pour séparer les groupes de souris et de rats (60 femelles et 60 mâles dans chaque groupe). Les doses quotidiennes uniques initiales étaient de 30, 60 et 120 mg/kg/jour chez la souris et de 80, 220 et 600 mg/kg/jour chez le rat. Les doses chez la souris ont été réduites à 20, 30 et 40 mg / kg/ jour après 90 jours en raison d'anémie liée au traitement, alors que chez le rat, uniquement la dose élevée a été réduite à 450 mg/kg/jour le 91[e] jour, et puis à 300 mg/kg/jour le 279[e] jour.

Chez la souris, 7 apparitions tardives (après 19 mois) de néoplasmes vaginaux (5 carcinomes non métastasés à cellules squameuses, 1 papillome à cellules squameuses et 1 polype squameux) sont survenus chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Une apparition tardive de papillome à cellules squameuses est survenue dans le vagin d'un animal recevant une dose moyenne. Aucune tumeur vaginale n'a été trouvée à la plus faible dose.

Chez le rat, 2 apparitions tardives (après 20 mois) de carcinomes vaginaux non métastasés à cellules squameuses sont survenus chez les animaux recevant la dose la plus élevée. Aucune tumeur vaginale n'est survenue à la dose faible ou moyenne chez les rats. Aucune autre tumeur liée au médicament n'a été observée chez les deux sexes des deux espèces.

À des doses qui ont produit des tumeurs chez la souris et le rat, l'exposition au médicament estimée (mesurée par l'ASC) était environ 3 fois (souris) et 24 fois (rat) l'exposition humaine estimée à la dose thérapeutique recommandée de 100 mg toutes les 4 heures.

On ignore dans quelle mesure les résultats des études de cancérogénicité chez les rongeurs ont une valeur prédictive pour les humains.

Mutagénicité: *Lamivudine:* La lamivudine a été mutagène dans un essai sur le lymphome de souris L5178Y/TK[+/-] et clastogène dans un essai cytogénétique utilisant des lymphocytes humains en culture. La lamivudine a été négative dans un essai de mutagénicité microbienne, dans un essai de transformation cellulaire in vitro, dans un test du micronoyau chez le rat, dans un essai cytogénétique pratiqué sur la moelle osseuse de rat et dans un essai sur la synthèse imprévue d'ADN dans le foie de rat.

Zidovudine: La zidovudine a été mutagène dans un essai sur le lymphome de souris L5178Y/TK[+/-], positive dans un essai de transformation cellulaire in vitro, clastogène dans un essai cytogénétique utilisant des lymphocytes humains en culture et positive chez la souris et le rat dans des tests du micronoyau après des doses répétées. Elle était négative dans une étude cytogénétique chez les rats recevant une dose unique

Perturbation de la fertilité: *Lamivudine:* Dans une étude sur les performances de reproduction, la lamivudine administrée à des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 130 fois la dose habituelle pour adulte basée sur des considérations de la surface corporelle, n'a révélé aucun signe d'altération de la fertilité (jugée par les taux de conception) et aucun effet sur la survie , la croissance et le développement au sevrage de la progéniture.

Zidovudine: La zidovudine, administrée à des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 7 fois la dose habituelle pour adulte basée sur des considérations de la surface corporelle, n'avait aucun effet sur la fertilité jugée par les taux de conception.

Cancérogenèse, mutagenèse, perturbation de la fertilité: *Névirapine*: Des études de cancérogénicité à long terme chez la souris et le rat ont été effectuées avec la névirapine. Les souris ont reçu des doses de 0, 50, 375 ou 750 mg/kg/jour pendant deux ans. L'adénome et le carcinome hépatocellulaire ont augmenté à toutes les doses chez les mâles et aux deux doses élevées chez les femelles. Dans les études où les rats ont reçu de la névirapine aux doses de 0, 3,5, 17,5 ou 35 mg/kg/jour pendant deux ans, une augmentation de l'adénome hépatocellulaire a été observée chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles à la dose élevée. L'exposition systémique (selon les ASC) à toutes les doses dans les deux études animales était inférieure à celle mesurée chez les humains à la dose de 200mg deux fois par jour. Le mécanisme du potentiel cancérogène est inconnu. Toutefois, dans des essais de toxicologie génétique, la névirapine n'a montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène dans une batterie d'études *in vitro* et *in vivo*. Celles-ci incluaient des essais microbiens pour la mutation génique (Ames : souches de *Salmonella* et *E. coli*), des essais de mutation génique sur des cellules de mammifères (CHO/HGPRT), des essais cytogénétiques utilisant une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois et un essai du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris suite à une administration orale. Étant donné le manque d'activité génotoxique de la névirapine, la signification pour les humains des néoplasmes hépatocellulaires chez les souris et les rats traités par la névirapine n'est pas connue. Dans les études de toxicologie de la reproduction, la preuve d'une perturbation de la fertilité a été observée chez les rats femelles à des doses fournissant l'exposition systémique, basée sur l'ASC, à peu près équivalente à celle fournie avec la dose clinique recommandée de la névirapine.

13.2 Études de toxicologie de la reproduction et du développement

Lamivudine: Des études sur la reproduction ont été effectuées chez les rats et les lapins à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 4000 mg/kg/jour et 1000 mg/kg/jour, respectivement, produisant des concentrations plasmatiques étant jusqu'à environ 35 fois plus élevées que celles de la dose pour adulte pour le traitement du VIH. Aucun signe de tératogénicité due à la lamivudine n'a été observé. La constatation de létalité embryonnaire précoce a été observée 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 ceux observés chez les humains. Des études chez des rates et des lapines gravides ont montré que la lamivudine est transmise au fœtus à travers le placenta.

Névirapine: Les études animales ont montré que la névirapine est largement distribuée à presque tous les tissus et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

Zidovudine: Des études de tératologie orale chez le rat et le lapin à des doses atteignant jusqu'à 500 mg/kg/jour n'ont révélé aucune signe de tératogénicité avec la zidovudine. Le traitement par zidovudine a entraîné la toxicité embryonnaire/fœtale comme en témoigne une augmentation de l'incidence des résorptions fœtales chez les rats ayant reçu 150 ou 450 mg/kg/jour et les lapins ayant reçu 500 mg/kg/jour. Les doses utilisées dans les études de tératologie ont entraîné des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine (après la moitié de la dose quotidienne) chez les rats de 66 à 226 fois, et chez les lapins de 12 à 87 fois, les concentrations plasmatiques maximales moyennes à l'état d'équilibre de l'homme (après un sixième de la dose quotidienne) obtenues avec la dose quotidienne recommandée (100 mg toutes les 4 heures). Dans une expérience in vitro avec les ovocytes de souris fécondés, l'exposition à la zidovudine a entraîné une réduction dépendante de la dose de la formation du blastocyste. Dans une étude de tératologie supplémentaire chez le rat, une dose de 3000 mg/kg/jour (très proche de la dose orale létale médiane chez les rats de 3 683 mg/kg) a causé une toxicité maternelle marquée et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales. Cette dose a entraîné des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine 350 fois les concentrations plasmatiques maximales chez l'homme. (L'aire sous la courbe (ASC) estimée chez les rats à cette dose était de 300 fois l'ASC quotidienne chez les humains recevant 600 mg/jour). Aucun signe de tératogénicité n'a été observé dans cette expérience à des doses de 600 mg/kg/jour ou moins.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Enfants

Lamivudine et Zidovudine: Étude de critère clinique: ACTG 300 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui fournissait une comparaison de la lamivudine et de la zidovudine avec une monothérapie par didanosine. Un total de 471 enfants naïfs de traitement, infectés par le VIH, symptomatiques (≤ 56 jours de traitement antirétroviral) étaient inscrits dans ces deux groupes de traitement. L'âge médian était de 2,7 ans (intervalle : de 6 semaines à 14 ans), 58% étaient des sujets de sexe féminin, et 86% étaient non-caucasiens. Le nombre moyen de cellules CD4+ au départ était de 868 cellules/mm³ (moyenne: 1060 cellules/mm³ et intervalle: 0 à 4650 cellules/mm³ pour les patients âgés de ≤ 5 ans; moyenne: 419 cellules/mm³ et intervalle: 0 à 1555 cellules/mm³ pour les patients âgés de plus de 5 ans) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 au départ était de 5,0 log_{10} copies/ml. La durée médiane de l'étude était de 10,1 mois pour les patients recevant la lamivudine et la zidovudine et de 9,2 mois pour les patients recevant la monothérapie par didanosine. Les résultats sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14. Nombre de patients (%) atteignant un critère principal d'évaluation clinique (progression de la maladie ou décès)

Critère	Lamivudine et Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Progression de la maladie du VIH-1 ou décès	15 (6,4%)	37 (15,7%)
Retard de croissance physique	7 (3,0%)	6 (2,6%)
Détérioration du système nerveux central	4 (1,7%)	12 (5,1 %)
CDC clinique catégorie C	2 (0,8%)	8 (3,4%)
Décès	2 (0,8%)	11 (4,7%)

Névirapine: L'innocuité et l'efficacité de la névirapine chez les enfants ont été examinées dans l'essai BI 1100.1368, un essai clinique ouvert, randomisé, réalisé en Afrique du Sud dans lequel 123 patients naïfs de traitement infectés par le VIH-1 âgés de 3 mois à 16 ans ont reçu névirapine suspension buvable pendant 48 semaines. Les patients ont été divisés en 4 groupes d'âge (3 mois à moins de 2 ans, 2 à moins de 7 ans, 7 à moins de 12 ans, et 12 à moins de ou égal à 16 ans) et randomisés pour recevoir l'une des deux doses de névirapine, déterminée par 2 méthodes différentes de dosage [Dosage en fonction de la surface corporelle (150 mg/m2) et du poids corporel (4 ou 7 mg/kg)] en association avec la zidovudine et la lamivudine *[voir Effets indésirables (6.2), Utilisation chez les populations particulières (8.4), et Pharmacologie clinique (12.3)]*. La dose quotidienne totale de névirapine n'a pas dépassé 400 mg dans les deux traitements. Il y avait 66 patients dans le groupe de dosage en fonction de la surface corporelle (BSA) et 57 patients dans le groupe de dosage en fonction du poids corporel.

Les caractéristiques démographiques initiales ont inclus: 49% d'hommes; 81% de noirs et19% de caucasiens; 4% ont eu une exposition antérieure aux ARVs. Les patients avaient un taux initial médian d'ARN du VIH-1 de 5,45 log10 copies/ml et un nombre initial médian de cellules CD4+ de 527 cellules/mm³ (intervalle 37-2279). Cent cinq (85%) ont terminé la période de 48 semaines tandis que 18 (15%) ont arrêté prématurément. Parmi les patients qui ont arrêté prématurément, 9 (7%) ont interrompu en raison d'effets indésirables et 3 (2%) ont interrompu en raison d'un échec virologique. Globalement, la proportion de patients ayant atteint et maintenu un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies/ml à la semaine 48 était de 47% (58/123).

16 COMMENT EST-CE FOURNI/CONSERVATION ET MANIPULATION

Les comprimés de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable** contenant 30 mg de lamivudine, 50 mg de névirapine et 60 mg de zidovudine sont des comprimés non enrobés, biconvexes, ronds, blancs à blanc cassé pour suspension buvable, avec une rainure profonde d'un côté et portant l'inscription "DN" de l'autre côté. Ils sont disponibles comme suit:

Flacon de 60 comprimés avec dessiccateur contenant du gel de silice et scellé par induction
Flacon de 1000 comprimés avec dessiccateur contenant du gel de silice et scellé par induction
Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.
Conserver en-dessous de 30°C (86°F).

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Voir l'étiquetage destiné aux patients approuvé par la FDA (Guide de thérapeutique)

17.1 Hépatotoxicité et réactions cutanées

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

Un suivi clinique et de laboratoire intensif, y compris des tests de mesure des enzymes hépatiques, est essentiel au cours des 18 premières semaines de traitement par la névirapine pour détecter une hépatotoxicité potentiellement mortelle et des réactions cutanées. Cependant, une maladie du foie peut survenir après cette période, donc le suivi doit se poursuivre à intervalles réguliers tout au long du traitement par la névirapine. Une vigilance toute particulière s'impose pendant les 6 premières semaines de traitement, qui est la période la plus à risque d'évènements hépatiques et de réactions cutanées. Les patients présentant des signes et des symptômes d'hépatite doivent interrompre la névirapine et consulter immédiatement un médecin. Si la névirapine est interrompue en raison d'une hépatotoxicité, ne pas la reprendre. Les patients, en particulier les femmes, présentant une augmentation du nombre de cellules CD4+ au début du traitement par la névirapine (supérieur à 250 cellules/mm³ chez les femmes et supérieur à 400 cellules/mm³ chez les hommes) courent un risque nettement plus élevé de développer des évènements hépatiques symptomatiques, souvent associés à une éruption cutanée. Informer les patients que la co-infection par l'hépatite B ou C et/ou l'élévation des transaminases au début du traitement par la névirapine sont associées à un risque accru de manifestations symptomatiques ultérieures (6 semaines ou plus après le début de la prise de névirapine) et des augmentations asymptomatiques de l'ASAT ou l'ALAT *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)]*.

La majorité des éruptions cutanées associées à la névirapine surviennent au cours des 6 premières semaines suivant le début du traitement. Informer les patients que si une éruption cutanée survient pendant la période d'introduction de deux semaines avec une seule prise quotidienne de névirapine, la dose de névirapine ne doit pas être augmentée jusqu'à la disparition de l'éruption cutanée. La durée totale de la période d'introduction d'administration une fois par jour ne doit pas dépasser 28 jours, moment auquel un autre traitement devrait être démarré. En cas de survenue d'une éruption cutanée, les patients doivent avoir leurs enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) évaluées immédiatement. Les patients présentant une éruption cutanée ou des réactions d'hypersensibilité doivent cesser immédiatement la prise de névirapine et consulter un médecin. La névirapine ne doit pas être redémarrée après une éruption cutanée sévère ou une réaction d'hypersensibilité *[voir Encadré intitulé Mise en garde et Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)]*.

17.2 Administration

Informer les patients de prendre **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** 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. Toutefois, si une dose est sautée, le patient ne doit pas doubler la dose suivante. Conseiller aux patients de signaler à leur médecin l'utilisation d'autres médicaments.

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine n'est pas un remède contre l'infection par le VIH-1; les patients peuvent continuer à avoir des maladies associées à un stade avancé de l'infection par le VIH-1, y compris les infections opportunistes. Conseiller aux patients de rester sous la surveillance d'un médecin tout en utilisant **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**.

Informer les patients que l'on ignore si le traitement par **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** réduit le risque de transmission du VIH-1 à d'autres par contact sexuel. Informer les patients d'éviter de faire quoi que ce soit qui favorise la transmission de l'infection par le VIH-1 à d'autres.

- **Ne pas partager les seringues ou autre matériel d'injection.**
- **Ne pas partager les effets personnels qui peuvent présenter des traces de sang ou de fluides corporels, comme les brosses à dents et les lames de rasoir.**
- **Ne pas avoir toute forme de rapports sexuels sans protection.** Avoir toujours des rapports sexuels protégés en utilisant un préservatif en latex ou en polyuréthane ou une autre méthode de barrière pour réduire le risque de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou du sang.
- **Ne pas allaiter.** Lamivudine, Névirapine et Zidovudine est excrété dans le lait maternel. Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter parce que le VIH-1 peut être transmis au bébé dans le lait maternel.

17.3 Interactions médicamenteuses

Mettre en garde les patients sur l'utilisation d'autres médicaments, y compris le ganciclovir, l'interféron alpha et la ribavirine qui peuvent aggraver la toxicité de la zidovudine, un composant de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine** *[voir Interactions médicamenteuses (7.3)]*. La névirapine, un composant de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine,** peut interagir avec certains médicaments, par conséquent, les patients doivent être avisés de signaler à leur médecin l'utilisation de tout autre médicament obtenu sur ordonnance, sans ordonnance ou de produits à base de plantes, en particulier le millepertuis *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.11) et Interactions médicamenteuses (7)]*.

17.4 Contraceptifs

Les contraceptifs oraux et d'autres méthodes hormonales contraceptives ne doivent pas être utilisés comme seules méthodes de contraception chez les femmes prenant la névirapine, un composant de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**, puisque la névirapine peut diminuer les concentrations plasmatiques de ces médicaments. De plus, lorsque les contraceptifs oraux sont utilisés pour la régulation hormonale pendant le traitement par la névirapine, l'effet thérapeutique du traitement hormonal doit être surveillé *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*.

17.5 Méthadone

La névirapine, un composant de **Lamivudine, Névirapine et Zidovudine**, peut diminuer les concentrations plasmatiques de la méthadone en augmentant son métabolisme hépatique. Le syndrome de sevrage aux opiacés a été signalé chez des patients traités par névirapine et méthadone de façon concomitante. Les patients maintenus sous méthadone débutant un traitement par névirapine doivent être surveillés pour des signes de sevrage et la dose de méthadone doit être ajustée en conséquence *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*.

17.6 Neutropénie et anémie

Les patients doivent être informés que les toxicités importantes associées à la zidovudine sont la neutropénie et/ou l'anémie. Ils doivent être informés de l'extrême importance d'avoir leur numération globulaire suivie étroitement tout en étant sous traitement, en particulier pour les patients à un stade avancé de la maladie du VIH-1 *[voir Encadré intitulé Mise en garde, Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]*.

17.7 Co-infection par le VIH-1/VHB

Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB doivent être informés que la détérioration de la maladie du foie est survenue chez certains cas lorsque le traitement par la lamivudine a été interrompu. Les patients doivent être avisés de discuter de tout changement de traitement avec leur médecin *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.4)]*.

17.8 Myopathie

Les patients doivent être informés que la myopathie et la myosite avec changements pathologiques, similaires à ceux produits par la maladie du VIH-1, ont été associées à une utilisation prolongée de la zidovudine *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)]*.

17.9 Acidose lactique/Hépatomégalie sévère

Les patients doivent être informés que certains médicaments pour traiter le VIH, y compris la lamivudine et la zidovudine, deux composants de Lamivudine, Névirapine et Zidovudine, peuvent provoquer une rare, mais sérieuse maladie appelée l'acidose lactique avec un élargissement du foie (hépatomégalie) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)]*.

17.10 Co-infection par le VIH-1/VHC

Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC doivent être informés que la décompensation hépatique (mortelle dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH-1/VHC recevant une association de traitements antirétroviraux pour le VIH-1 et l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)]*.

17.11 Utilisation avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de la névirapine, de la zidovudine, et/ou des produits contenant de l'emtricitabine

Lamivudine, Névirapine et Zidovudine ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant de la lamivudine, de la névirapine, de la zidovudine ou de l'emtricitabine, y compris EPIVIR (lamivudine), EPIVIR-HBV (lamivudine), RETROVIR (zidovudine), COMBIVIR (lamivudine et zidovudine), EPZICOM (sulfate d'abacavir et lamivudine), TRIZIVIR (sulfate d'abacavir, lamivudine, et zidovudine), VIRAMUNE (névirapine) ou VIRAMUNE XR (névirapine), ATRIPLA (éfavirenz, emtricitabine, et fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA (emtricitabine), TRUVADA (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil), ou COMPLERA (emtricitabine, rilpivirine et fumarate de ténofovir disoproxil) *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.5)]*.

17.12 Redistribution de graisse corporelle

Les patients doivent être informés que la redistribution ou l'accumulation de graisse corporelle peut survenir chez les patients recevant un traitement antirétroviral et que la cause et les effets sur la santé à long terme de ces maladies ne sont pas connus à ce jour *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.13)]*.

17.13 Phénylcétonuriques

Informez les patients souffrant de phénylcétonurie que Lamivudine, Névirapine et Zidovudine comprimés pour suspension buvable contient de la phénylalanine, un composant de l'aspartame *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.14)]*.

Les marques mentionnées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de Cipla Ltd.

Révisé: 10/2012

CIPLA LTD.
Mumbai Central,
Mumbai INDE

KF39 B